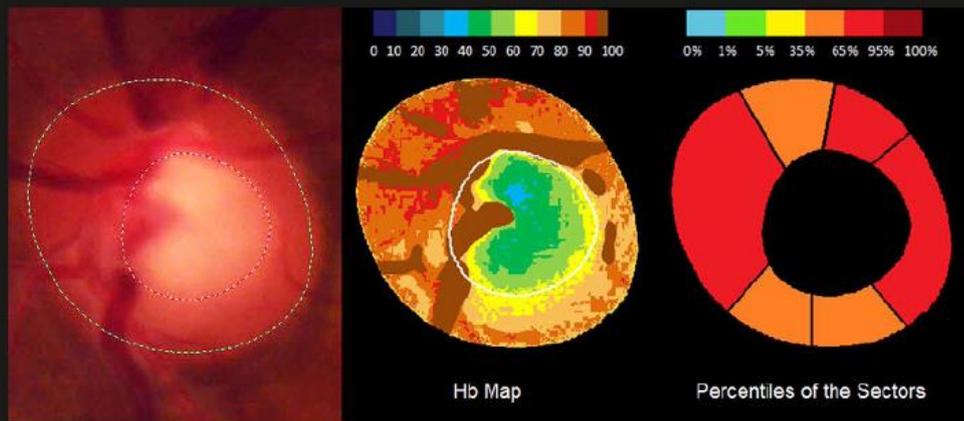




FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA, OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

**ESTIMACIÓN DE LA CANTIDAD RELATIVA DE HEMOGLOBINA  
EN LA EXCAVACIÓN Y EN EL ANILLO NEURO-RETINIANO  
UTILIZANDO IMÁGENES ESTEREOSCÓPICAS  
DE FONDO DE OJO EN COLOR**



**TESIS DOCTORAL**

**AUTOR: CRISTINA M. PEÑA BETANCOR  
DIRECTOR: MANUEL GONZÁLEZ DE LA ROSA  
CODIRECTOR: JOSE SIGUT SAAVEDRA**

**2015**



D. MANUEL GONZÁLEZ DE LA ROSA, CATEDRÁTICO DE OFTALMOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, COMO DIRECTOR Y TUTOR DE ESTE TRABAJO,

Y

D. JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE INGENIERIA INFORMÁTICA Y DE SISTEMAS DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, COMO CODIRECTOR

CERTIFICAN

Que Dña. Cristina M. Peña Betancor ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo de Tesis Doctoral titulado ESTIMACIÓN DE LA CANTIDAD RELATIVA DE HEMOBLOBINA EN LA EXCAVACIÓN Y EN EL ANILLO NEURO-RETINIANO UTILIZANDO IMÁGENES ESTEOSCÓPICAS DE FONDO DE OJO EN COLOR.

Que el material bibliográfico, experiencias y casuística presentados han sido cuidadosamente seleccionados, reúnen los requisitos metodológicos y valor científico adecuados, y que los resultados y conclusiones hacen estimar a quienes esto suscriben, como directores de la Tesis, que puede ser presentada ante el correspondiente Tribunal para optar al Grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado, en La Laguna, a 11 de Noviembre de 2015.

Fdo: Prof. D. Manuel González de la Rosa

Fdo: Prof. D. Jose F. Sigut Saavedra



Departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología

Facultad de Medicina  
Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

**ESTIMACIÓN DE LA CANTIDAD RELATIVA DE HEMOGLOBINA  
EN LA EXCAVACIÓN Y EN EL ANILLO NEURO-RETINIANO  
UTILIZANDO IMÁGENES ESTEREOSCÓPICAS DE FONDO DE  
OJO EN COLOR**

Memoria presentada por  
**CRISTINA M. PEÑA BETANCOR**  
para optar al grado de Doctor.

Fdo: Dña. Cristina M. Peña Betancor  
*Máster en Optometría Avanzada y Ciencias de la Visión  
Diplomada en Óptica y Optometría*

La Laguna, Noviembre 2015

*A mi familia, por estar siempre.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*En primer lugar me gustaría dar el mayor y merecido agradecimiento al Profesor Manuel González de la Rosa, su criterio, consejos y conocimientos han enriquecido enormemente este trabajo. Con su larga trayectoria profesional, sin duda, es un honor que haya sido mi Director.*

*Al profesor Jose Sigut y a Francisco Fumero, pues sin su motivación y esfuerzo en los aspectos informáticos no habríamos podido avanzar de igual manera.*

*Un especial agradecimiento a la Dra. Marta González Hernández, por haber estado desde el primer día dispuesta a resolver mis dudas y motivarme, en definitiva, por entregarme generosamente su tiempo. Gracias.*

*Al Dr. Abreu, Dr. Rodriguez y al Dr. Sánchez-Gijón, por estar siempre disponibles y dispuestos a colaborar conmigo. Así mismo a todo el personal del Servicio de Oftalmología del HUC, por ayudarme participando en el estudio.*

*Y por último a mi familia, los que están y los que no, porque aún en la distancia nunca me ha faltado su apoyo. Tampoco el de Dunia, Nayara y Ana, gracias por estar ahí.*

***Sin duda no hay progreso***

*Charles Darwin*

# ÍNDICE

RESUMEN.....	I
SUMMARY.....	III
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	V
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.- GLAUCOMA.....	2
1.1. Resumen histórico del glaucoma.....	2
1.2. Definición actual y clasificación de la enfermedad.....	8
1.2.1. Definición actual.....	8
1.2.2. Clasificación.....	9
1.3. Prevalencia e incidencia.....	12
1.4. Factores de riesgo.....	16
1.4.1. Factores demográficos.....	16
1.4.2. Factores oculares.....	18
1.4.3. Factores sistémicos.....	20
1.4.4. Factores genéticos.....	22
1.4.5. Factores socio-geográficos.....	23
2.- EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	24
2.1. Nervio óptico.....	25
2.1.1. Anatomía del nervio óptico.....	25
2.1.2. Evolución del nervio óptico en el glaucoma.....	28
2.2. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).....	30
2.2.1. Anatomía de la CFNR.....	30
2.2.2. Evolución de la CFNR en el glaucoma.....	32
2.3. Defectos en el campo visual glaucomatoso.....	33
3.- DIAGNÓSTICO.....	35
3.1. Historia clínica y exploración.....	35
3.2. Técnicas de diagnóstico funcional.....	38
3.2.1. Conceptos básicos sobre perimetría.....	38
3.2.2. Técnicas perimétricas.....	41
3.2.3. Interpretación de los resultados del campo visual.....	43

3.2.4. Estrategias perimétricas clásicas.....	49
3.2.5. Estrategias perimétricas especiales.....	56
3.3. Técnicas de diagnóstico estructural.....	62
3.3.1. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	62
3.3.2. Oftalmoscopia confocal de barrido láser (cSLO - HRT).....	70
3.3.3. Combinación de técnicas OCT + cSLO: OCT Spectralis.....	73
3.3.4. Polarimetría láser: GDx.....	78
3.3.5. Fotografía estereoscópica del nervio óptico.....	79
3.4. Técnicas para diagnóstico de progresión.....	83
3.4.1. Análisis de progresión en el campo visual.....	83
3.4.2. Análisis de progresión a nivel estructural.....	85
3.5. Electrofisiología.....	87
4.- ALTERNATIVAS EN EL DIAGNÓSTICO; LA PERFUSIÓN EN EL GLAUCOMA..	88
4.1. Oximetría.....	90
4.1.1. Oximetría en los tejidos.....	90
4.1.2. Oximetría ocular.....	92
4.2. Estimación de la velocidad sanguínea en el nervio óptico.....	97
4.2.1. Efecto Doppler.....	97
4.2.2. Láser Speckle.....	102
4.2.3. Angiografía fluoresceínica (AGF).....	104
4.3. Estimación de la cantidad relativa de hemoglobina en el nervio óptico.....	105
4.3.1. Programa Laguna ONhE.....	106
<i>Bibliografía</i> .....	117
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	141
1. MATERIAL.....	142
1.1. Análisis funcional: Estrategia Spark.....	142
1.2. Análisis morfológico: OCT Cirrus y Retinógrafo Wx.....	145
1.3. Análisis de perfusión sanguínea: Programa Laguna ONhE.....	150
2. MÉTODOS.....	156
2.1. Diseño del estudio y consentimiento informado.....	156
2.2. Selección de la muestra: Criterios de inclusión y exclusión.....	156
2.3. Clasificación en grupos.....	157
2.4. Protocolo de exploración.....	158
2.5. Base de datos.....	159
2.6. Análisis estadístico.....	160

**RESULTADOS**.....161

1. Características clínicas y demográficas de ambos grupos de estudio: normales y glaucomas.....162
2. Análisis de la cantidad de hemoglobina en el disco óptico y en el anillo neuro-retiniano.....164
3. Análisis de la relación entre los diferentes instrumentos empleados y el programa Laguna ONhE.....167
4. Análisis de la relación entre los índices perimétricos, morfológicos y de perfusión.....169
5. Análisis ROC entre los parámetros funcionales (Spark), los de origen morfológico (OCT Cirrus, retinógrafo Kowa) y los derivados del análisis de hemoglobina (Laguna ONhE).....172

**DISCUSIÓN**.....177

1. Ventajas en la utilización de imágenes estereoscópicas.....179
2. Relación entre morfología, función y cantidad relativa de hemoglobina en el disco óptico y en el anillo neuro-retiniano.....180
3. Capacidad diagnóstica del nuevo índice combinado GDFc.....181
4. Comparación de los resultados con otros métodos de análisis de perfusión..184
5. Futuras vías de investigación.....185
6. Aspectos socio-sanitarios.....186

**CONCLUSIONES**.....188

*Bibliografía*.....191

**AVREVIATURAS**.....195

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

Más allá del clásico diagnóstico basado en pruebas funcionales de campo visual y análisis estructural del nervio óptico, el estudio de los factores relacionados con la perfusión sanguínea cobra cada vez más importancia en el diagnóstico y la detección precoz del glaucoma. Uno de los campos más relevantes para la investigación es el análisis de la cantidad de hemoglobina (Hb), puesto que se trata de un componente presente en las diferentes zonas del nervio óptico, siendo ésta la principal estructura que se afecta progresivamente en la enfermedad glaucomatosa. Para poder analizar la cantidad relativa de hemoglobina presente en el nervio óptico, se ha desarrollado recientemente el programa Laguna ONhE, el cual analiza la perfusión del nervio óptico de forma global y sectorial. Al tratarse de una herramienta de diagnóstico nueva, resulta de interés promover mejoras en su funcionamiento, con el objetivo de ampliar las fronteras del conocimiento en relación a la patogénesis de la enfermedad glaucomatosa.

### **OBJETIVOS**

El objetivo principal de la presente tesis ha sido intentar calcular por separado la cantidad relativa de hemoglobina presente en la excavación y en los diversos sectores del anillo neuro-retiniano. Para lograrlo se han empleado imágenes de fondo de ojo estereoscópicas en color. Con el objetivo de analizar la información recogida se ha desarrollado una nueva versión del programa Laguna ONhE, creando un nuevo índice diagnóstico en el mismo que contempla esta información adicional; Función discriminante de glaucoma combinada (GDFc). Finalmente se han comparado los resultados obtenidos en este estudio con otras pruebas de diagnóstico funcional y estructural, tales como el campo visual (CV) y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar el estudio se han sometido a una serie de ojos normales (n = 87) y otra de ojos con glaucoma (n = 71) a exámenes consistentes en una perimetría con la estrategia Spark en el perímetro Easyfield de la empresa Oculus, y a un análisis de

nervio óptico con Cirrus HD-OCT de la empresa Zeiss. Posteriormente se han adquirido imágenes en color de la cabeza del nervio óptico, de los mismos ojos, con la cámara estereoscópica no midriática Wx de la empresa Kowa. A continuación se han analizado estas imágenes con el programa Laguna ONhE con el objetivo de calcular la cantidad de Hb en la copa y en los 6 sectores del anillo neuro-retiniano. Por último, se calcularon las diferentes áreas ROC y las respectivas correlaciones entre los parámetros obtenidos.

## **RESULTADOS**

No se observan variaciones en la cantidad de hemoglobina en relación con la edad en los sujetos normales ( $R^2 = 0,033$ ,  $p > 0,05$ ). Por otra parte, se observan intervalos de confianza máximos de área ROC para una combinación entre los índices perimétricos y el índice GDFc de Laguna ONhE (0,970 a 0,899), seguido por el área del anillo (0,960 a 0,883) y la desviación media perimétrica (MD) (0,944 a 0,857). En los casos de glaucoma, la cantidad de Hb presenta una reducción significativa en todos los sectores del anillo, especialmente en los correspondientes a 231-270° y 81-120° ( $p < 0,001$ ), excepto en la zona temporal de 311-40° ( $p = 0,11$ ). La sensibilidad media por sectores medida con perimetría está mejor correlacionada con los niveles de hemoglobina respectivos que con el área del anillo o el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR, del inglés RNFL) correspondiente, especialmente en los sectores superior e inferior ( $p < 0,05$ ).

## **CONCLUSIONES**

El programa Laguna ONhE muestra resultados altamente fiables, consolidándose como una prueba con alto poder diagnóstico aplicable a la práctica clínica diaria. Con respecto a la nueva versión, diseñada para esta tesis, se ha podido verificar que la sensibilidad del campo visual está mejor correlacionada con los niveles de hemoglobina que con las áreas del sector del anillo o el grosor de la capa de fibras nerviosas correspondiente. En muchos casos el anillo restante muestra una perfusión insuficiente, especialmente en los sectores superior e inferior.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

In addition to visual field testing and optic nerve structural analysis, the study of those factors related to perfusion is gaining importance in the early diagnosis and progression of glaucoma. One of the most relevant fields for research is the analysis of the amount of hemoglobin (Hb), which is present at the different optic nerve structures, which get progressively affected in glaucoma. The program Laguna ONhE was developed to analyze the relative amount of hemoglobin at the optic nerve head. It analyzes optic nerve head perfusion globally and by sectors. It is a new diagnostic tool and therefore its improvements would widen the boundaries of knowledge in relation to glaucoma pathogenesis.

### **PURPOSE**

The main purpose was to calculate the relative amount of hemoglobin at the cupping and at the different neuro-retinal rim sectors. To do so stereoscopic color fundus images were used. In order to analyze the information, a new version of the program Laguna ONhE was developed and a new diagnosis index created, it was called the Glaucoma Discriminant Function Combined (GDFc). The results were compared with other tests of functional and structural diagnosis such as visual field (VF) and Optic Coherence Tomography (OCT).

### **MATERIAL AND METHODS**

A series of normal eyes ( $n = 87$ ) and a series of glaucoma eyes ( $n = 71$ ) were examined with perimetry (Spark strategy in the Oculus Easyfield perimeter) and Cirrus HD-OCT from Zeiss. Then, color images of the optic nerves from the same eyes were acquired, with the Wx stereoscopic no-midriatic camera of the company Kowa. Those images were then analyzed with the Laguna ONhE program to calculate the amount of Hb at the cup and at the six sectors of the neuro-retinal rim. Finally, the different ROC areas and correlations between parameters were calculated.

## RESULTS

No changes were observed in the amount of hemoglobin in relation with age in normal subjects ( $R^2 = 0,033$ ,  $p >0,05$ ). Maximum ROC areas confidence intervals were observed for a combination of preimetric indexes and Laguna ONhE's GDFc (0,970 to 0,899), followed by the rim area (0,960 to 0,883) and the perimetry mean deviation (MD) (0,944 to 0,857). In glaucoma cases there is significant Hb reduction in all rim sectors, especially at 231-270° and 81-120° ( $p <0,001$ ), except in the temporal 311-40° area ( $p = 0,11$ ). Average mean sensitivity by sectors is better correlated with the respective hemoglobin levels than with the corresponding rim area or the RNFL thickness, especially in the upper and lower sectors ( $p <0,05$ ).

## CONCLUSIONS

Laguna ONhE showed highly reliable results, consolidating its position as a test with high diagnosis ability, applicable to every day clinical practice. With the new version, which was designed for this thesis, we have seen that visual field sensitivity is better correlated with hemoglobin levels than with the corresponding rim sector areas or the RNFL thickness. In many cases the remaining rim shows insufficient perfusion, especially in the upper and lower sectors.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La principal hipótesis a demostrar por este trabajo es si en los pacientes con glaucoma se encuentran reducidos los niveles de hemoglobina a nivel del nervio óptico, y si por consiguiente, un análisis sectorial del mismo podría dar una información más detallada sobre la perfusión sanguínea en general y en el anillo neuro-retiniano en particular. Esta motivación viene derivada del reciente interés que suscitan los análisis hemodinámicos en relación a la prevención y al diagnóstico del glaucoma, pues se conoce que esta enfermedad es de origen multifactorial, y que la perfusión sanguínea en el nervio óptico juega un papel fundamental en el desarrollo de la misma. Sería deseable conseguir un procedimiento de diagnóstico precoz, que no necesite apoyarse en el control evolutivo de los pacientes sospechosos para detectar la conversión de los mismos a glaucoma. Esto explica porqué se está investigando tanto sobre la patofisiología de la enfermedad y sobre procedimientos alternativos para detectar los primeros cambios en el ojo glaucomatoso.

Se encuentran en auge nuevos métodos de diagnóstico para análisis vascular, resultando de interés ampliar las fronteras del conocimiento en estas nuevas y potenciales herramientas. Este trabajo seguirá una línea de investigación ya recorrida por el equipo del profesor González de la Rosa, intentado dar respuesta a los nuevos retos y sugerencias que han suscitado investigaciones recientes.

Para el análisis de la cantidad relativa de hemoglobina en el nervio óptico, hasta ahora se ha empleado el programa Laguna ONhE, el cual analiza la información vascular de forma global en el disco óptico<sup>1</sup>. La publicación del primer trabajo empleando el software basado en un análisis por colorimetría del nervio óptico, suscitó el interés del Dr. Dennis, el cual había trabajado en un propósito similar. En una amable carta<sup>2</sup>, el Dr. Dennis sugirió que el programa tendría una mayor utilidad si se pudiera separar el análisis de hemoglobina correspondiente a ambas regiones del nervio óptico, copa y anillo, pues realmente es en el anillo donde cobra especial importancia el análisis vascular. Siguiendo la sugerencia recibida, nace como objetivo principal de la presente tesis, intentar separar la información de la copa y del anillo neuro-retiniano, en relación al análisis de hemoglobina en el propio anillo.

Para lograr la segmentación de la información se formularon dos vías que se han

desarrollado de forma conjunta y paralela. La primera opción dio lugar a la tesis doctoral de la Dra. Erica Medina<sup>3</sup>, en la cual se propuso separar la copa del anillo superponiendo imágenes de fondo de ojo convencionales a las obtenidas con OCT (aprovechando la propia segmentación de este instrumento). La segunda vía, que da identidad a la presente tesis doctoral, fue intentar separar la información de la copa y del anillo mediante el uso de imágenes estereoscópicas, aprovechando la información de profundidad entre el anillo neuro-retiniano y la excavación papilar que esta modalidad ofrece. La hipótesis reside en que al utilizar un retinógrafo que realiza una delimitación automática de la copa y el anillo basada en una reconstrucción tridimensional, ya no sería necesario un instrumento costoso como es la OCT para obtener la segmentación entre ambas estructuras. La principal ventaja sería una delimitación más precisa y el ahorro de recursos, pues solo sería necesaria una imagen de fondo realizada con un retinógrafo 3D y un análisis con el programa Laguna ONhE para obtener los niveles de hemoglobina en el anillo. El retinógrafo Wx de Kowa ofrecía esta posibilidad, así que fue elegido para realizar el estudio. Una vez que existía la posibilidad real de obtener imágenes en estéreo, se plantearon los objetivos específicos del trabajo.

**Objetivos específicos:**

1. Obtener dos poblaciones homogéneas de estudio que incluyeran pacientes con glaucoma y pacientes sanos, con el objetivo de poder realizar un análisis comparativo entre ambos grupos. Definir criterios de inclusión y exclusión para ambas poblaciones de estudio y realizar un examen ocular detallado de cada paciente.
2. Realizar a todos los pacientes un estudio funcional del campo visual y un análisis morfológico de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina.
3. Obtener un par de imágenes de cada fondo de ojo a estudiar y reconstruirlas de forma tridimensional con el retinógrafo de Kowa.
4. Hacer oscilar ambas imágenes y realizar una corrección manual y subjetiva de los límites entre la excavación y el anillo neuro-retiniano.

5. Emplear el programa Laguna ONhE para obtener los niveles de hemoglobina por sectores en la copa y en el anillo (ya previamente delimitados mediante estereópsis).
6. Desarrollar un nuevo índice para el programa Laguna ONhE, que combine la información morfológica obtenida mediante la segmentación del retinógrafo (relación vertical C/D), con la cantidad relativa de hemoglobina. Con este índice se podría obtener una mejora en la discriminación de la enfermedad glaucomatosa.
7. Comparar la capacidad diagnóstica del nuevo método de análisis de hemoglobina en el anillo con los parámetros ofrecidos por las principales herramientas empleadas en la actualidad para el estudio de glaucoma (relación vertical C/D OCT, CFNR, área anillo OCT, MD, PSD...).
8. Estudiar las correlaciones entre los diferentes instrumentos empleados (OCT, CV, Kowa, Laguna ONhE).
9. Obtener conclusiones sobre los resultados del trabajo y proponer nuevas vías de investigación.

# *INTRODUCCIÓN*

---

## INTRODUCCIÓN

### 1.- GLAUCOMA

#### 1.1. Resumen histórico del glaucoma

La comprensión de esta patología no ha sido fácil a lo largo de la historia. Encontramos que el término glaucoma (del griego *glaukos*, 'claro, brillante, resplandeciente' más el sufijo *-oma* "resultado de un proceso") se remonta a los tiempos de la Grecia Alejandrina. Entonces se definía como un síndrome generalizado (típico en los ancianos), que se manifestaba por un cambio de color en la pupila.

Rufo de Éfeso (AD 95-117) y Galeno (AD 131-210) hicieron la primera distinción entre glaucoma y catarata, basándose en la diferencia del color de la pupila en las dos patologías. Durante el siglo XVII los médicos de la época intentaron establecer una diferenciación clara entre glaucoma y catarata. En 1709 el cirujano francés Michael Brissean (1676-1743) presentó sus trabajos ante la Académie Royale des Sciences de París, los cuales señalaban que la catarata consistía en una opacificación del cristalino, mientras que en el caso del glaucoma no existía ninguna anomalía en el medio refractivo. Por tanto, la catarata era una patología con posibilidad de ser intervenida, mientras que el glaucoma no disponía de tratamiento.

Mucho antes, concretamente en el siglo X, el glaucoma ya se había asociado con la presión intraocular. Ocurrió de la mano de Arab At-Tabari en su tratado titulado *Libro del tratamiento hipocrático*, donde se discutía la inflamación ocular. A pesar de este hecho, no sería hasta el siglo XIX cuando gracias a Antoine-Pierre Demours se comenzó a asociar claramente el aumento de la presión intraocular con el glaucoma.

Se produjo un avance importante para la descripción de la enfermedad en 1847, cuando un matemático inglés de apellido Babbage fabricó una herramienta que tenía como objetivo poder ver el segmento posterior del ojo humano. Algunos años más tarde Hermann von Helmholtz (1850) reinventa esta herramienta dando lugar al oftalmoscopio, el cual se convertiría en un método de suma importancia para estudios oculares posteriores. Jaeger y Von Graefe fueron los primeros en describir que el disco

óptico en el glaucoma tenía un aspecto anormal, aunque indicaron que estaba elevado. Este error (debido a la observación monocular del fondo de ojo) fue corregido por Weber y el mismo Von Graefe algunos años más tarde.

En 1857, Von Graefe clasificó el glaucoma en tres categorías: agudo, crónico y secundario. Posteriormente, Donders (1862) definió el glaucoma crónico simple.

En aquel momento de la historia el aumento de la presión intraocular (PIO) se consideraba la causa principal y determinante de la enfermedad, por lo que era importante buscar un método o técnica de medida. La palpación, (descrita por William Bowman en 1862) se convirtió en una técnica muy usada entre los oftalmólogos de aquel momento para la medida de la PIO. Se trataba de ejercer una presión digital sobre el párpado y compararla con la experiencia de palpación en un globo ocular normal. Esta técnica se aplicó hasta 1905 cuando se introdujo en el mercado el tonómetro de indentación de Hjalma Agust Schiötz.

Mientras avanzaba la investigación sobre tonometría, se había profundizado en el estudio del ángulo camerular gracias a la aparición de la gonioscopia. Autores como Salzman (1914-15) y Troncoso (1923-35) pudieron señalar que mientras algunos ángulos camerulares de ojos glaucomatosos estaban cerrados, otros permanecían abiertos. Otto Barkan (1938) describió casos de cámaras anteriores profundas y ángulos abiertos y otros de cámaras poco profundas y ángulos cerrados, que daban lugar a un aumento de la presión intraocular. Para disminuir los niveles de PIO, consolidó la iridectomía periférica como tratamiento quirúrgico estándar.

En 1957 Goldmann<sup>4</sup> diseñó un nuevo instrumento a partir de la idea que ya en 1885 Maklakoff<sup>5</sup> había utilizado para fabricar un prototipo del tonómetro de aplanación. El principio en el que se basaba Maklakoff era simple, se aplicaba una fuerza constante sobre la córnea y evaluaba cuánto se aplanaba, pero presentaba múltiples inconvenientes. A diferencia, Goldmann propuso conseguir un grado de aplanación constante de la córnea, modificando la fuerza ejercida con el dispositivo. Introdujo el uso de prismas dobles para dividir la imagen de un círculo de diámetro constante en dos porciones. La zona aplanada en el momento que las imágenes se tocan por primera vez es de 3.06 mm, forzando la neutralización de la tensión superficial con la resistencia corneal en el momento de la lectura. La mayoría de los tonómetros de aplanación actuales son variantes del diseño de Goldmann (Fig.1), con la ventaja de

que algunos como el Perkins-Draeger son portátiles<sup>6</sup>.



**Figura 1:** Tonómetro de Goldmann

Así mismo se han investigado otro tipo de técnicas de medición, con el objetivo de minimizar el compromiso con el espesor corneal que establece Goldmann debido a la aplanación. De este propósito nació el tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal. Posee un terminal de 7 mm de diámetro con una superficie cóncava que se adapta al contorno de la córnea y que permite mantener su forma y curvatura, siendo la distorsión ejercida mínima, sin necesidad de ser aplanada para la toma de la PIO. El tonómetro de Pascal presenta buenas correlaciones con el de Goldmann, aunque parece ser que sobre-estima la presión con respecto a éste<sup>7, 8</sup>.

También se han diseñado tonómetros de no-contacto (1974, Frobese y cols.) basados en la neumo-tonometría, y de contacto mínimo como el Icare, aunque no presentan el mismo grado de precisión. El tonómetro Icare, sobre-estima en mayor medida las presiones superiores a 20 mmHg<sup>9</sup> y por tanto se cree que no es la mejor opción para seguimiento en pacientes glaucomatosos. Sin embargo, presenta una gran utilidad en pacientes pediátricos (no es necesario utilizar colirio anestésico), así como en córneas patológicas, debido a que solo contacta en 1mm<sup>2</sup> con la córnea evitando la distorsión que se produciría en las imágenes si se utilizara Goldmann.

→ **Comienzos de la perimetría:**

A lo largo de la historia y hasta la actualidad, el método más importante en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma ha sido el estudio del campo visual (perimetría). Esto se debe a que la pérdida de visión que produce la enfermedad se refleja en el mismo. Normalmente la pérdida de campo visual comienza de forma periférica, avanzando progresivamente hacia el centro.

El primer registro de un defecto del campo visual se encuentra en la descripción de Hipócrates de una hemianopsia a finales del siglo V aC, cuando trató de cuantificar el campo visual y tomó nota de su forma circular. A principios del siglo XVI (1510) Leonardo da Vinci reconoció que temporalmente el campo visual alcanzaba alrededor de 90 grados con respecto a la fijación central. Posteriormente (1668), Mariotte tuvo la perspicacia de describir la mancha ciega fisiológica como el reflejo del nervio óptico en el campo visual. Y más de un siglo después, en 1801, el físico Young practicó la primera medición exacta del campo visual, y dijo:

*“Si se fija el eje visual en cualquier dirección, al mismo tiempo puedo ver un objeto luminoso colocado lateralmente a una distancia considerable de ella, pero en varias direcciones el ángulo es muy diferente. Hacia arriba que se extiende a 50 grados, hacia el interior a 60 grados, hacia abajo a 70 grados y hacia el exterior 90 grados”.*

En 1817, Georg Joseph Beer de Viena comienza a utilizar términos como “escotoma central” y “escotoma paracentral”. Años más tarde (1853), Stellwag describe por primera vez los escotomas relativos como áreas de neblina u oscuridad en el campo visual. En ese momento ya se tenía una idea de la medición del mismo, por lo que se empezaron a investigar técnicas para estudiarlo. De la mano de Donders (1818-1889) llegó la primera de ellas, que utilizaba el sistema de confrontación para estudiar el campo visual glaucomatoso.

La práctica de la campimetría en clínica comenzaría con Von Graefe en 1856, que usando una gran pantalla negra y un estímulo blanco logró describir las principales alteraciones en el campo visual periférico y central. Por ejemplo, el aumento de tamaño de la mancha ciega como consecuencia del edema de la papila y la retracción nasal en el glaucoma, así como otros defectos campimétricos asociados a anomalías retinianas que podían ser observadas con el oftalmoscopio.

Aunque mucho antes (1825) Purkinje había desarrollado el primer perímetro de arco, no fue hasta 1869 que se introdujo el uso de instrumentos en la medición del campo visual, y por tanto, la perimetría de forma rutinaria entre los clínicos. El Perímetro de Förster (modificado a partir del períméto de Herman Aubert, 1857) fue el primero en utilizarse, y supuso desde ese momento en adelante reemplazar el estudio del campo visual en el plano del espacio por perímetros de arco, de cúpula y por pantallas tangentes.

Importantes defectos campimétricos se describieron a partir de 1889, cuando Jannik Petersen Bjerrum utilizó como pantalla la parte posterior de su puerta, la cual pintó de color negro, con el pomo blanco como punto de fijación. Su idea se convertiría en la famosa pantalla tangente de Bjerrum, siendo la primera campimetría cuantitativa. La pantalla tangente de Bjerrum permaneció como estándar popular en EEUU durante más de 100 años<sup>10</sup>. Basándose en este instrumento, Traquair, Roenne y Sinclair definieron la mayoría de las alteraciones campimétricas que aún no se habían descrito.

A finales de siglo (1893), Groenow introdujo el concepto de isópteras como la conexión de puntos con la misma sensibilidad luminosa diferencial<sup>10</sup> y en 1939 Sloan practicó la primera perimetría estática. A partir de entonces Goldmann desarrolló el primer perímetro de cúpula en 1945, y estandarizó las principales variables campimétricas con la técnica de perimetría cinética manual, revolucionando el mundo de la perimetría, al permitir el control de la iluminación y la normalización del tamaño del estímulo (Fig. 2). Posteriormente Harms y Aulhorn (1959) desarrollaron la perimetría estática e introdujeron la perimetría cinética junto a la estática en el Perímetro de Tubingen.



**Figura 2:** Imagen del períméto de Goldmann

## PERIMETRÍA COMPUTERIZADA

La creciente demanda de estudios perimétricos que fueran más rápidos y precisos unido al comienzo del desarrollo tecnológico hicieron posible la introducción de los primeros y modernos perímetros computerizados. Esta idea de utilizar un ordenador programado para automatizar el perímetro de Goldmann fue mérito de Dubois-Poulsen (1961). También contribuyó Donalson (1963) siendo capaz de controlar la fijación con un fotomultiplicador que monitorizaba el reflejo corneal, junto con Friedmann que en 1966 desarrolló el *Analizador de Estímulos Múltiples*, el cual resultó ser un gran avance en cuanto a la automatización del proceso perimétrico.

Estos primeros pasos aumentaron el interés por la perimetría computerizada a principios de los años 70, y dieron pie a la instauración de la perimetría estática automática, desarrollada en la escuela de Fankhauser (Suiza). A diferencia de la perimetría cinética (se muestra un estímulo en un área periférica y se mueve hacia el centro del campo hasta que es detectado) la perimetría estática trata de determinar la sensibilidad del campo visual punto a punto, manteniendo el estímulo en una posición fija y aumentando o disminuyendo la intensidad hasta encontrar el umbral (intensidad luminosa con un 50% de posibilidades de ser detectada). Con la perimetría estática automática, comenzaba la nueva era en perimetría en 1972, cuando Fankhauser y su equipo desarrollaron los principios y conceptos de la perimetría automática<sup>11</sup>. Presentaron el perímetro automático Octopus durante el primer congreso de la Sociedad Internacional de Perimetría (IPS) en el año 1974. Un año más tarde Krakau y Heijl presentaron el Competer.

Los grupos de Fankhauser y Krakau consiguieron la completa automatización de la perimetría, que se ha ido sofisticando a lo largo de los años gracias a los avances informáticos y tecnológicos. Los últimos progresos en perimetría han consistido en el desarrollo de técnicas cada vez más cortas que permiten una mayor eficacia (TOP, SITA, SPARK) y técnicas matemáticas de análisis de progresión de diferentes patologías (*Programas Progressor, Glaucoma Progression Analysis o GPA y Threshold Noisless Trend o TNT*). Otro de los principales esfuerzos que se ha llevado a cabo es el estudio perimétrico de otras funciones fisiológicas específicas que pueden verse afectadas antes que la sensibilidad luminosa en patologías concretas (Flicker, TDF, Pulsar y Motion).

## **1.2. Definición actual y clasificación de la enfermedad**

### **1.2.1. Definición actual**

Es importante tener en cuenta que la definición de glaucoma ha evolucionado desde considerarse una enfermedad originada por la presión del globo ocular hacia una neuropatía óptica. Por tanto, actualmente el término glaucoma viene referido a una neuropatía óptica degenerativa que se caracteriza por la muerte de las células ganglionares retinianas. A consecuencia de este hecho se producen daños morfológicos visibles, progresivos e irreversibles en la cabeza del nervio óptico, tales como reducción del anillo neuro-retiniano, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) así como pérdidas funcionales detectadas por alteraciones en el campo visual correspondiente. Ambas son manifestaciones de un mismo problema, que tiene como consecuencia final una pérdida visual. El daño se manifiesta como un escotoma en forma de arco, que empieza en la periferia, con preferencia temporal superior y que progresa hasta dejar un islote central en las últimas fases de la enfermedad, antes de la amaurosis. Esta frecuencia topográfica de los defectos ha sido discutida por el director de la presente tesis doctoral<sup>102</sup> y se comentará en capítulos posteriores. No obstante e independientemente del curso que sigan los defectos visuales, es una causa de ceguera total e irreversible y en ello reside la magnitud del problema.

El aumento de la presión intraocular (PIO) es el factor de riesgo más importante en el glaucoma, pero no es determinante puesto que podemos encontrar sujetos “normotensos” con lesiones glaucomatosas. La presión intraocular puede ser considerada como significativamente patológica cuando un ojo en particular no es capaz de soportarla sin producirse un daño glaucomatoso en sus estructuras o en su función<sup>12</sup>. Aunque el desarrollo de la enfermedad se sigue relacionando principalmente con la presión intraocular, actualmente se sabe que la fisiopatología del glaucoma es de origen multifactorial, cobrando especial importancia factores como los de origen vascular que también afectarían a los cuerpos celulares ganglionares y a sus axones, produciendo la atrofia de los mismos y en consecuencia la pérdida de la visión<sup>13</sup>.

### **1.2.2. Clasificación**

Los glaucomas se suelen dividir en dos grupos principales: Glaucomas primarios y glaucomas secundarios. Dentro de los glaucomas primarios encontramos tres subtipos: ángulo abierto, ángulo cerrado y congénito. Este ángulo está formado por la unión del iris y la córnea en la periferia de la cámara anterior. La frecuencia del tipo primario (incluyendo los subtipos de ángulo abierto, de ángulo cerrado y congénito) es de aproximadamente un 95% de todos los glaucomas y la del secundario de un 5%<sup>14</sup>.

#### **→ Glaucomas primarios:**

La principal característica del glaucoma primario es que no viene asociado a ninguna otra patología de origen ocular o sistémico. Se subdivide dependiendo de los factores iniciales que llevan a la obstrucción de los canales de salida del humor acuoso.

1. **Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA):** Su origen es idiopático y en su forma más común, se produce por una obstrucción del drenaje en la malla trabecular, lo cual provoca un aumento de la PIO. Según el mecanismo de obstrucción del drenaje podemos diferenciar tres regiones: pretrabecular, trabecular y postrabecular. No obstante, existen sujetos en los que, sin aumento de la presión, existe daño típicamente glaucomatoso tanto a nivel funcional como estructural, y por tanto se cree que intervienen otros factores en la enfermedad. Debido a esta razón los GPAA pueden ser divididos a su vez en glaucomas de tensión alta y glaucomas de tensión normal, dependiendo de los niveles de PIO.

Esta es la forma más común de la enfermedad, abarcando el 60% de glaucomas diagnosticados<sup>14</sup>. Las investigaciones se han centrado en mejorar el diagnóstico temprano para esta forma de la enfermedad, puesto que los inicios son asintomáticos y en fases avanzadas la pérdida del campo visual resulta irreversible debido a la incapacidad de regeneración de las células ganglionares.

2. **Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC):** Tiene una fisiopatología distinta al glaucoma de ángulo abierto. Se presenta en menor frecuencia

que éste y el tratamiento es diferente. Ocurre cuando la porción periférica del iris entra en contacto con el trabéculum, lo cual bloquea el drenaje y produce el aumento de la presión intraocular. Cámaras anteriores poco profundas, ojos pequeños y cristalinos grandes hacen que el ángulo de la cámara anterior sea estrecho, con el consecuente riesgo de cierre. Puede ser subdividido en agudo, sub-agudo y crónico.

3. **Glaucoma congénito:** De origen prenatal, es también llamado *bufthalmos* o *hidroftalmos* por el gran tamaño ocular que presentan los sujetos que padecen este tipo de glaucoma. Se desarrolla generalmente a lo largo de la infancia. En los pacientes con glaucoma congénito el drenaje del humor acuoso está afectado como resultado de un desarrollo embriológico anormal del ángulo irido-corneal y de las vías de drenaje, produciéndose un aumento de la presión intraocular. Según la Sociedad Española de Oftalmología el más frecuente de los glaucomas congénitos es el glaucoma congénito primario (50%), aunque es una enfermedad excepcional (se da aproximadamente en 1 cada 10,000 recién nacidos vivos). Existe también un tipo de glaucoma congénito tardío o juvenil que debuta, clínicamente, a partir de los 3 años de edad y hasta la adolescencia, aunque es el menos frecuente.

#### → Glaucomas secundarios<sup>15</sup>

A diferencia de los glaucomas primarios, los clasificados como secundarios son consecuencia de otras enfermedades o situaciones en las que el nervio óptico y los mecanismos de drenaje intraocular se ven afectados sin ser responsables directos de dicha disfunción. A continuación se describen las causas más frecuentes:

##### 1. **Glaucomas secundarios a una patología ocular**

- *Glaucoma pigmentario:* Se produce por una dispersión del pigmento (gránulos de mielina) que se acumula en la malla trabecular y obstruye el drenaje del humor acuoso.

- *Glaucoma pseudo-exfoliativo*: Ocurre cuando se desprende material de estructuras intraoculares provocando como consecuencia una obstrucción en el drenaje intraocular. Aproximadamente 1/3 de los ojos con síndrome exfoliativo desarrollan este tipo de glaucoma en un periodo de 10 años.
- *Glaucoma uveítico*: La inflamación intraocular que produce la uveítis es la responsable de la obstrucción.
- *Glaucoma inducido por el cristalino*: Se producen cambios morfológicos y en la composición o posición del mismo (glaucomas facolíticos, facomórficos o secundarios a luxación).
- *Glaucoma inducido por patología retiniana*: Es causado por una movilización de sustancias utilizadas para posicionar la retina, como silicona, perfluorocarbono o gases. También puede producirse por la propia reacción inflamatoria.
- *Glaucoma secundario post-queratoplastia penetrante*: Como consecuencia de la queratoplastia se dan cambios estructurales en la zona de drenaje, así como inflamatorios.
- *Glaucoma neo-vascular*: El crecimiento de nuevos vasos como reacción a la falta de oxígeno, cierra de forma patológica el drenaje. Se aprecia con mayor frecuencia en la retinopatía diabética y en procesos de obstrucción venosa y /o trombosis.
- *Glaucoma traumático*: Después de un traumatismo que comprometa al globo ocular, con afección de las partes responsables del drenaje.

## **2. Glaucomas secundarios al uso de fármacos.**

- *Glaucoma cortisónico*: La cortisona es un potente antiinflamatorio, que es utilizado en muchos procesos quirúrgicos, inflamatorios y alérgicos,

con excelentes resultados. Sólo mediante un buen uso se pueden evitar serios problemas como el glaucoma cortisónico, que en la mayoría de los casos se debe a un uso indiscriminado de corticoides. Depende a su vez de una excesiva sensibilidad personal.

### **3. Glaucomas secundarios a una patología externa al globo ocular:**

- La elevación de la tensión episcleral periférica puede impedir la salida de acuoso, como ocurre en la orbitopatía distiroidea, la obstrucción de la vena yugular o en el Síndrome de Sturge-Weber.

#### **1.3. Prevalencia e incidencia**

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo, y la segunda causa más común de ceguera (después de las cataratas<sup>16, 17</sup>). Debido a los notables avances que ha experimentado la cirugía de catarata en el mundo occidental, el glaucoma representa la principal causa de ceguera entre nuestra población.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 285 millones de personas en el mundo padecen algún tipo de discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas<sup>18, 19, 20</sup>. El glaucoma es responsable del 12% de esta ceguera mundial<sup>21</sup>. Las conclusiones que podemos sacar de diversos estudios<sup>22, 23</sup> sitúan al glaucoma como una enfermedad que afectaría a entre 60 y 70 millones de personas en el mundo, de las cuales el 10% se cree que son ciegas de ambos ojos. Así mismo en el estudio realizado por Quigley y cols.<sup>22</sup> se estimó que para el año 2020 esta cifra se incrementaría a 79.6 millones, siendo un 74% de ellos glaucomas de ángulo abierto.

La prevalencia (proporción de individuos con una enfermedad en un determinado momento) varía en función de los distintos países. Se han realizado diferentes estudios epidemiológicos basados en factores como la edad, el sexo o la etnia en todo el mundo (la mayoría en Europa y EEUU) con disparidad de resultados que van desde el 0.8% al 7% en función de la población estudiada<sup>23, 24</sup>. En el estudio de Quigley y

cols. se encontró que la prevalencia media para el GPAA en todo el mundo en 2010 fue de 1,96%, mientras que para el GPAC fue 0,69%<sup>22</sup>. En cualquier caso, la edad parece ser el factor principal a tener en cuenta, puesto que guarda una relación directa, de tipo exponencial, con la prevalencia del glaucoma.

Los estudios poblacionales sobre la incidencia (frecuencia de aparición de casos nuevos) son más escasos que los de prevalencia. El estudio Visual Impairment Project<sup>25</sup> mostró una incidencia del 1.1%, el Barbados<sup>23</sup> 2.2% y en el Rotterdam 1.8%<sup>24</sup>. La disparidad entre los resultados se debe igualmente a las diferencias entre las poblaciones estudiadas. No obstante, al igual que en los estudios de prevalencia, la incidencia aumenta significativamente con la edad.

Los resultados de los estudios muestran que abordar el futuro de los millones de ojos con glaucoma en el mundo será una cuestión compleja. A medida que la población aumenta, el número de personas con glaucoma también aumenta. A esto debemos sumar que la enfermedad está fuertemente asociada con la edad, dándose la situación de que cada vez vivimos más. Con este envejecimiento de la población, se espera que el número de personas con glaucoma tienda a subir, lo que plantea un creciente e importante desafío para la salud pública a nivel mundial. No obstante, aunque aumente la cifra de pacientes con glaucoma, se debe tener en cuenta que los esfuerzos en prevención hacen posible que esté siendo diagnosticado de manera más precoz. Esto quiere decir que aunque haya más glaucomas, ha disminuido el número de ciegos por la enfermedad<sup>26</sup>.

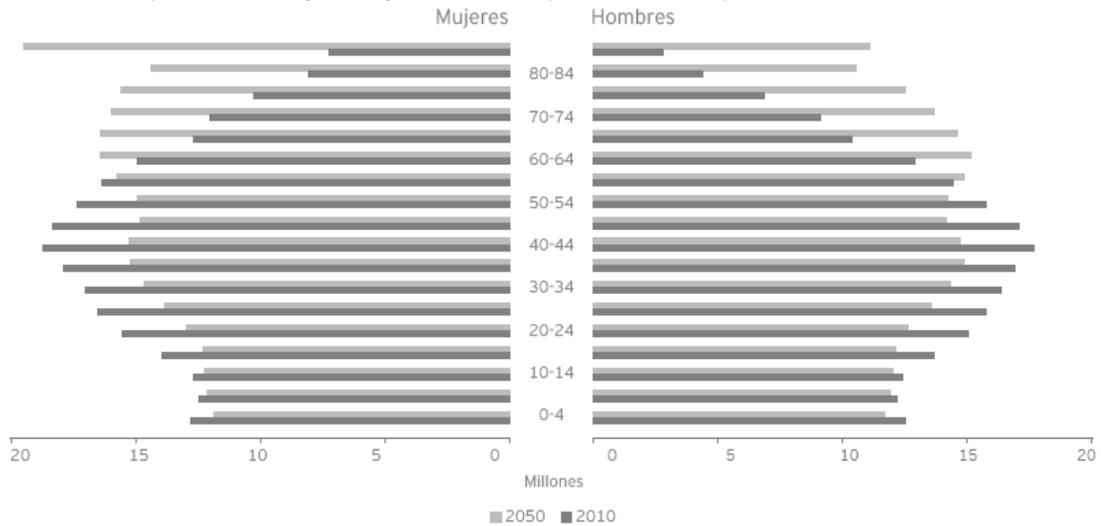
### **→ Prevalencia en la Unión Europea**

La prevalencia del glaucoma en Europa en personas mayores de 40 años oscila entre el 0,25% y el 1,97% (dependiendo del tipo de glaucoma), y supera el 3% en personas mayores de 75 años<sup>19</sup>. La proporción de ciegos entre la población glaucomatosa se estima entre el 4% y el 5%<sup>27</sup>.

En la EU se estima que la población mayor de 65 años y susceptible de padecer alguna de las principales patologías de ceguera como es el glaucoma aumente del 17,4% actual al 29% en el 2050 (Gráfica 1).

**Grafica 1:** Pirámide poblacional con respecto a la edad y el sexo para el año 2010 y 2050 en Europa.

Las estimaciones apuntan a un mayor envejecimiento de la población en Europa



Fuente: Eurostat, 2011

### → Prevalencia en España

Según los pocos estudios que existen en España<sup>28</sup>, para los pacientes de 50 a 60 años, la enfermedad presenta una prevalencia de entre el 1% y el 2%, que aumenta con la edad, de forma que en sujetos mayores de 70 años llega a estar entre el 3% y 4% y estas cifras alcanzan el 10% si existen antecedentes familiares de primer grado. Según la Sociedad Española de Oftalmología, entre el 2% y el 5% de la población española mayor de 45 años padece alguna de las formas clínicas de la enfermedad.

Actualmente la tasa de personas mayores de 65 años en España se sitúa aproximadamente en un 17%, muy similar a la tasa media registrada en Europa que es del 17,4%. Sin embargo, se estima que en el futuro España será uno de los países con mayores retos para enfrentar el envejecimiento de su población, ya que está previsto que para el año 2050, el 33% de las personas serán mayores de 65 años, 4 puntos porcentuales por encima de la media de la Unión Europea, que se situará en el 29%<sup>29</sup>.

Los datos de la *Tabla 1* muestran una visión aproximada de la prevalencia de glaucoma en España por comunidades. Hay que tener en cuenta que los resultados

pueden estar sobre-estimados o infra-estimados a causa del número de especialistas glaucomatólogos en cada comunidad autónoma, así como por la inclusión en la estadística de pacientes sospechosos e hipertensos oculares en lugar de glaucomas reales.

En relación a los estudios epidemiológicos que venimos analizando parece de interés señalar que en países como Japón, Reino Unido, Australia o Canadá elaboran informes del coste que supone la ceguera por glaucoma para el país. Este es un tema escasamente abordado en el nuestro, aunque en el informe de la ceguera en España 2012<sup>26</sup> se hace una estimación aproximada, pero limitada del mismo.

**Tabla 1:** Prevalencia (por 1000 habitantes) de deficiencia visual por glaucoma.

Comunidad Autónoma	Prevalencia Glaucoma %
Andalucía	3.94
Aragón	4.50
Asturias	2.66
Baleares	2.43
Canarias	3.66
Cantabria	3.43
Castilla y León	4.09
Castilla La Mancha	2.94
Cataluña	3.64
Comunidad Valenciana	4.18
Extremadura	4.13
Galicia	6.45
Madrid	2.88
Murcia	2.88
Navarra	5.57
País Vasco	2.90
La Rioja	5.40

**Fuente:** Encuentra discapacidades INE 2008

#### **1.4. Factores de riesgo**

Es importante la identificación de los factores de riesgo para elaborar estrategias de detección precoz y prevención, así como para programar un seguimiento médico eficaz.

##### **1.4.1. Factores demográficos**

###### **→ EDAD:**

El aumento de la edad es un factor desencadenante en la aparición del glaucoma primario de ángulo abierto, aumentando su incidencia y prevalencia, sobre todo después de los 40 años. Ésta es una afirmación aceptada entre los científicos<sup>30, 31, 32</sup>. Con la edad se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en las funciones del cuerpo humano, pero hasta hoy se desconoce cuál de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad. En la actualidad se sabe que con la edad existe tanto un aumento de la PIO como de las alteraciones vasculares, y que estos son factores directamente relacionados con el glaucoma.

###### **→ GÉNERO:**

No existe un consenso sobre si es mayor el número de glaucomas en mujeres o en hombres, pero se podría pensar que las mujeres lo sufren con mayor frecuencia. En el caso de las mujeres la esperanza de vida es mayor y muchas enfermedades como el glaucoma se encuentran asociadas a la edad<sup>33</sup>. Sin embargo, autores clásicos concluyen que la incidencia de la afección es igual en ambos sexos<sup>34</sup>. Una de las posibles explicaciones de estas discrepancias podría ser una mayor atención de las mujeres a su salud.

En la bibliografía encontramos que la mayoría de los trabajos como el Baltimore Study<sup>35</sup>, el Beaver Dam Study<sup>36</sup> o el Roscommon Study<sup>37</sup>, no encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la prevalencia de glaucoma. En cambio, el

Róterdam Study<sup>38</sup> y el Barbados Eye Study<sup>23</sup> encontraron una mayor prevalencia en hombres. Ante estos resultados contradictorios, se trata de un tema que sigue en discusión, pero que en cualquier caso parece tener escasa relevancia.

**→ RAZA:**

Se desconoce la causa pero, existe mayor incidencia de glaucoma en personas de raza negra e indígenas de algunas etnias específicas<sup>23, 39</sup>. Aunque no hay evidencia de que estas personas presenten valores de presión intraocular más altos que los sujetos caucásicos, parecen tener un mayor tamaño y vulnerabilidad en la cabeza del nervio óptico, que se refleja en un mayor cociente excavación/papila. Estas conclusiones se basan sobre todo en estudios comparativos entre población negra y caucásica<sup>40</sup>. Estos sujetos normalmente presentan signos de enfermedad de manera más temprana, su evolución es más rápida y presentan más dificultades a la hora del tratamiento. Sin embargo, estos dos últimos factores pueden ser consecuencia del diagnóstico tardío de la enfermedad y de dificultades en el acceso a los cuidados oftalmológicos tanto de consulta como de tratamiento continuado. No obstante, sería interesante valorar si esta población está diagnosticada como glaucoma solo por el hecho de tener una mayor excavación, sin haber tenido en cuenta el tamaño del nervio. Debería estimarse la frecuencia de defectos profundos en estos grupos poblacionales, como mejor índice de riesgo que un diagnóstico que podría ser erróneo.

En sujetos caucásicos, afro-americanos e indígenas americanos es más común el GPAA mientras que en la población asiática o americanos con origen asiático el GPAC y el glaucoma de tensión normal tienen una mayor prevalencia<sup>41</sup>. Probablemente este hecho se deba a diferencias anatómicas en el globo ocular.

En el estudio de Quigley<sup>22</sup> se prevé que para el año 2020, en la India ocurra el mayor cambio en cuanto a aumento de pacientes glaucomatosos en el mundo. Cabe pensar que realmente no será un aumento de la incidencia del glaucoma y sí del diagnóstico, debido a factores como el avance tecnológico que vive el país o el acceso de las mujeres a los servicios sanitarios.

### **1.4.2. Factores oculares**

#### **→ PIO**

Aunque existe una relación directa y evidente entre la PIO elevada en el ojo afectado y el glaucoma, hoy por hoy se ve como un factor de riesgo y no como su causa. En la actualidad, sin embargo, la PIO es el único factor de riesgo modificable sobre el que se puede intervenir para prevenir la neuropatía óptica progresiva. No obstante, no hay un límite inferior establecido que asegure la integridad del nervio óptico, ya que existen pacientes en los que la enfermedad progresa aún con la presión a niveles mínimos. El punto de corte estadístico para diferenciar normotensos de hipertensos oculares se sitúa en 21 mmHg<sup>42, 43, 44</sup>. La propia fluctuación de la PIO también es considerada factor de riesgo, siendo estas variaciones más acentuadas en pacientes con glaucoma<sup>45, 46</sup>. Cabe destacar que en Japón, aunque aumenta la incidencia de glaucoma con la edad, no lo hace la PIO, teniendo un mayor número de glaucomas normotensos, como habíamos comentado anteriormente.

#### **→ Espesor corneal central (ECC)**

En los últimos años este valor ha cobrado protagonismo ya que está relacionado con los valores de PIO. Se sabe que cuánto más gruesa es una córnea, mayor es la lectura tonométrica y que, de la misma manera, corneas delgadas dan menores lecturas. Este hecho queda justificado en las tonometrías Goldmann, ya que están basadas en la aplanación corneal. Se conoce que una córnea gruesa, por su propia estructura, ofrece una mayor resistencia a la aplanación y por tanto, se obtienen mediciones de la PIO que no son reales y estarían sobre-estimadas. Por tanto, existe una mayor probabilidad de clasificar como hipertensos oculares a sujetos situados en un percentil alto de la distribución de frecuencias del grosor corneal, mientras que no es raro que auténticos glaucomas pasen desapercibidos en sujetos con corneas delgadas o bien sean clasificados como glaucomas de tensión normal<sup>47</sup>.

La mayoría de los autores reconocen la existencia de esta relación directa entre el ECC y los valores de la PIO, aunque hay estimaciones distantes en la literatura. Ehlers y cols. presentaron una tabla en la que corrigieron el error inducido en la tonometría

por el ECC, añadiendo 0,7 mmHg de PIO por cada 10  $\mu\text{m}$  de espesor corneal, a partir de un espesor de 520  $\mu\text{m}$ <sup>48</sup>. Por otro lado Johnson y cols.<sup>49</sup> proponen una corrección similar, aplicando una adición de 0,63 mmHg por cada 10  $\mu\text{m}$ , mientras que otros autores como Whitacre y cols.<sup>50</sup> sugieren cifras bastante inferiores (0,18-0,23 mmHg por cada 10 micras).

Tanto el estudio multicéntrico *Ocular Hypertension Treatment Study*<sup>51</sup> como *The Angeles Latino Eye Study*<sup>52</sup>, indicaron que los ECC delgados eran un factor predictivo para el desarrollo de glaucoma y que ECC menores de 555  $\mu\text{m}$  multiplicaban por tres el riesgo de desarrollar glaucoma. Díaz Aleman y cols.<sup>47</sup> construyeron un nomograma práctico para representar los resultados del *Ocular Hipertensión Study*.

Varios estudios sobre esta cuestión relacionan la importancia del espesor de la córnea central con el hecho de que córneas más delgadas se asocian con delgadez de otras estructuras oculares de soporte como la lámina cribosa y la esclera, con la consiguiente susceptibilidad del nervio óptico al daño glaucomatoso al sufrir cambios isquémicos y con ello pérdida de fibras nerviosas por la presión ejercida, en relación con la teoría mecánica<sup>53</sup>.

Este es un tema que actualmente se encuentra en profunda discusión e investigación, y cabe destacar que hallazgos en monos apoyan la posible relación entre el espesor de la córnea central y las características de la lámina cribosa<sup>54</sup>.

Por todo ello, el ECC se ha convertido en un factor biométrico importante y es una parte esencial de la evaluación del paciente glaucomatoso<sup>55</sup>. En cuanto al estudio del ECC en los pacientes hipertensos oculares y sospechosos de glaucoma, hay autores que sugieren que estos grupos presentan valores más bajos de espesor corneal<sup>56</sup> y otros como Ferrara y cols. que afirman justamente lo contrario, encontrando córneas más gruesas en hipertensos oculares y sospechosos<sup>57</sup>.

## → Miopía

Existe controversia en la literatura sobre el papel de la miopía axial como factor de riesgo para el glaucoma primario de ángulo abierto. Sin embargo, la evidencia

epidemiológica y estudios de meta-análisis<sup>58</sup> sugieren que los individuos con miopía moderada tienen un mayor riesgo de desarrollar GPAA. Además este riesgo se incrementa en los miopes especialmente altos con un error de refracción mayor o igual a -6D. También se ha demostrado que la miopía es independiente de otros factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma así como de la PIO<sup>59</sup>. Sin embargo, según el estudio Blue Mountains<sup>60</sup> esta relación estaría sobre-estimada. Puede que este hecho no se deba a ninguna razón anatómica ni fisiológica concreta, sino a las dificultades que conlleva la interpretación del estudio de la papila por la gran variabilidad de la morfología del disco óptico (especialmente en la alta miopía) y del campo visual en estos pacientes. La debilidad de la matriz fibrogliosa de las fibras nerviosas en el disco óptico, junto con las alteraciones estructurales en la lámina cribosa y la coroides, podrían contribuir a la alta susceptibilidad del disco óptico a las fluctuaciones de la PIO y por consiguiente aumentar el riesgo de desarrollar glaucoma.

### **1.4.3. Factores sistémicos**

#### **→ Diabetes**

A lo largo de los años la asociación entre glaucoma de ángulo abierto y diabetes ha sido un tema discutido. En la actualidad y con las evidencias científicas de las que disponemos, se tiende a pensar que existe una relación real entre las dos enfermedades.

Aunque se sabe que la PIO es ligeramente mayor en las personas con diabetes, en el estudio Blue Mountains<sup>60</sup> que incluyó 3628 pacientes, apareció una asociación significativa y consistente entre la diabetes y el glaucoma con independencia del efecto de la diabetes sobre la PIO. En ese mismo estudio se obtuvo que la prevalencia de glaucoma fue mayor en las personas con diabetes (5,5%) en comparación con aquellas sin diabetes (2,8%). La diabetes estuvo presente en el 13,0% de las personas con glaucoma, comparado con el 6,9% de las personas sin glaucoma. Por otro lado, un meta-análisis sobre varios estudios publicados sugiere también que los pacientes diabéticos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar GPAA<sup>61</sup>.

Esto abre una puerta más a la teoría vascular, ya que los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos son relativamente delgados, lo cual podría conllevar problemas en la micro-circulación de nervio óptico.

Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso que el resto de la población y esto puede dar como resultado un diagnóstico precoz que puede ser interpretado como asociación directa.

### → Alteraciones vasculares

Múltiples estudios apuntan que existe una desregulación vascular en los pacientes que padecen glaucoma<sup>62, 63</sup>. Al principio se creía que las alteraciones vasculares eran consecuencia de la neuropatía óptica, y no su causa. Sin embargo, en la actualidad estas alteraciones se postulan como un factor de riesgo a tener en cuenta para el diagnóstico de la enfermedad<sup>64</sup>. Parte de la investigación actual se dirige hacia el desarrollo de herramientas que permitan medir flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico. Dado que este es un campo de gran amplitud, en el capítulo de esta tesis dedicado a la perfusión todos estos aspectos serán analizados en profundidad.

### → Presión intracraneal (PIC)

Grupos de investigación como el de Berdahl y cols.<sup>65</sup> han sugerido que la relación entre la PIO y la presión intracraneal (PIC) puede jugar un papel fundamental en el desarrollo de glaucoma. Esta hipótesis se basa en los resultados obtenidos en varios estudios, los cuales demuestran que la presión intracraneal es menor en pacientes con GPAA y glaucoma de tensión normal en comparación con los sujetos control no glaucomatosos<sup>66, 67, 68</sup>. Una disminución de la presión intracraneal podría dar lugar a un aumento en la diferencia de la presión trans-lamina cribrosa (PIO menos PIC). Si esta diferencia es alta, podría ser la causa de una función anormal del nervio óptico por un daño potencial del mismo, debido a cambios en el transporte axonal, alteración del flujo sanguíneo, deformación de la lámina cribrosa, o una combinación de todos estos factores<sup>66</sup>.

A raíz de estos estudios se ha realizado algún trabajo<sup>69</sup> que analiza si la fluctuación de la presión intracraneal es comparable a la fluctuación de la PIO (la cual se reconoce como factor de riesgo independiente en la progresión del glaucoma) y si dicha fluctuación de la PIC podría ser importante en el glaucoma. No obstante, estas cuestiones siguen siendo por ahora hipótesis especulativas pendientes de comprobación científica.

#### → Fenómenos vaso espásticos (Raynaud y migraña)

La isquemia secundaria a la constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso<sup>70, 71, 72</sup>. Por lo tanto, se ha sugerido que las migrañas pueden ser factor de riesgo porque han sido asociadas a alteraciones transitorias de la circulación en la cabeza del nervio óptico y a vaso-espasmo periférico.

Parece de interés el estudio realizado por Dadaci y cols.<sup>73</sup> en el que observaron cambios distintivos en la coroides o capa vascular durante los ataques de migraña, de tal forma que esta des-regulación vascular (también presente en el GPAA) podría sugerir la existencia de una relación entre ambas enfermedades.

Quizás esto signifique que el enfoque terapéutico futuro del glaucoma se podría orientar a los factores vasculares o a la inflamación, además de a reducir la presión intraocular.

#### **1.4.3. Factores genéticos**

El factor hereditario familiar es de suma importancia en la población glaucomatosa. Aunque el riesgo exacto es difícil de estimar, algunos autores han encontrado que entorno al 16.4%<sup>74</sup> de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de haber padecido la enfermedad. Aunque el mecanismo de transmisión de la enfermedad se desconoce, la clave puede estar en múltiples factores hereditarios y no en un sólo gen, ya que es frecuente que familiares de primer grado de pacientes glaucomatosos no lo desarrollen.

En este tipo de enfermedad, silenciosa en su inicio, es de vital importancia seguir trabajando para entender los mecanismos genéticos que intervienen, puesto que se produciría un gran avance en prevención.

#### → **Corticoesteroides**

Los corticoesteroides (glucocorticoides) usados frecuentemente como agentes anti-inflamatorios potentes, aumentan el riesgo de glaucoma<sup>75</sup> por un incremento de la PIO al ser administrados de forma tópica, peri-ocular o sistémica y en ciertas situaciones en que aumenta su producción endógena, ya que actúan sobre las células del trabéculum, dificultando la salida del humor acuoso. Aproximadamente el 18-36% de la población general responde de este modo a los corticoesteroides. Pacientes de más de 40 años, con determinadas enfermedades sistémicas como puede ser la diabetes y con familia glaucomatosa son más propensos al glaucoma inducido por corticoesteroides. La reacción depende del medicamento en particular, de la dosis, de la frecuencia de administración y de la propia predisposición del paciente.

#### **1.4.4. Factores socio-geográficos**

Durante el 21 congreso de la IPS celebrado recientemente en Nueva York, David P. Crabb presentó un interesante trabajo<sup>76</sup> en el que analizó el campo visual de más de 57.000 pacientes examinados en Inglaterra, encontrando que había fuertes vínculos entre el nivel socio-económico y la posterior pérdida de campo visual. Observó que los pacientes que viven en áreas más pobres presentan formas de la enfermedad más severas y diagnósticos más tardíos. Además, realizó mapas demográficos que revelaron relaciones entre la detección tardía de la pérdida de campo visual y la proximidad a los proveedores de atención primaria de la salud (Optometristas), de tal manera que era mayor la desviación media del campo visual en las áreas con menor número de profesionales de la visión.

Parece de interés matizar que el hecho de encontrarse en un estatus socioeconómico bajo o en un área rural no influye en una mayor prevalencia de glaucoma (no intervienen factores medioambientales en la enfermedad). Sin embargo, se produce

una progresión más rápida y por tanto, el número de ciegos por la enfermedad aumenta.

## **2.- EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Durante el desarrollo de la enfermedad glaucomatosa se ven afectadas principalmente las células ganglionares, lesionándose primero su axón y degenerando secundariamente el resto de la neurona. Habitualmente estudiamos dos zonas a nivel estructural para identificar su atrofia, una de ellas es la cabeza del nervio óptico (CNO) -también conocida como papila- y otra es la capa de fibras nerviosas de la retina. Como sabemos, a su vez se producen defectos funcionales que se manifiestan en el campo visual y se correlacionan con los defectos estructurales citados<sup>77</sup>.

Tanto el origen real de la enfermedad como los elementos que favorecen su evolución no están nada claros. Lo cierto es que intervienen diversos factores en la fisiopatología del daño glaucomatoso, razón por la cual unos pacientes progresan más rápidamente que otros. En cualquier caso, e independientemente del origen fisiopatológico de la enfermedad, cuando ocurre un daño axonal se desencadenan los mecanismos de apoptosis en las células ganglionares (muerte programada de las mismas). La pérdida o sufrimiento de los axones de las células produce un adelgazamiento de la CFNR así como un daño en el nervio óptico, siendo el resultado final una pérdida de campo visual irreversible.

Una cuestión muy discutida a lo largo de la historia ha sido la relación entre el daño producido en la morfología con respecto a la función, con el fin de esclarecer que ocurre primero y qué criterio es más fiable para medir la evolución y progresión de la enfermedad. Diversas corrientes sugieren que la primera evidencia de daño glaucomatoso es a nivel estructural (en la capa de fibras nerviosas), y que además este daño se puede evidenciar con años de antelación con respecto al campo visual<sup>78</sup>,<sup>79</sup>. Sin embargo, otros autores apuntan que el primer daño medible puede ser estructural o funcional<sup>80</sup>. Defienden que cuando las células están afectadas (aunque no hayan muerto), ya existen los primeros indicios de sufrimiento neuronal y estos indicios solo son detectables mediante el estudio funcional. Por este motivo sugieren que la forma de evidenciar el daño glaucomatoso depende de cada caso en particular<sup>81</sup>.

Aunque este es un tema muy controvertido, en general se cree que la relación entre el defecto morfológico y funcional depende de la severidad del daño glaucomatoso. Mientras que en las primeras fases de la enfermedad la relación parece ser lineal, en las fases avanzadas la cuestión se complica, puesto que la relación entre morfología y función no cumple una función logarítmica. Esto ocurre debido a que en estadios avanzados de la enfermedad, la progresión en el plano estructural parece detenerse mientras que la pérdida funcional sigue avanzando. La explicación reside en que al final siempre queda un tejido remanente que permanece, siendo este tejido el que ofrece un valor estable (aunque continúen muriendo los axones restantes).

Un estudio realizado en relación con esta teoría<sup>82</sup> compara la progresión funcional, a través del defecto medio (MD) en perimetría blanco-blanco<sup>83</sup>, Pulsar<sup>84</sup> y perimetría FDT<sup>85</sup>, mediante el programa TNT (*Threshold Noiseless Trend* o Programa de seguimiento de umbrales de bajo ruido<sup>86, 87, 88</sup>) y la progresión morfológica empleando el análisis de regresión lineal de la excavación del disco papilar, el índice GPS (*Glaucoma Probability Score*) en el HRT y la medida de la CFNR con el GDx-VCC (Polarimetría Láser). La concordancia en cuanto a la progresión entre las pruebas de diagnóstico funcional y estructural es baja, y los resultados de la perimetría se muestran mucho más frecuentes, precoces y reproducibles.

Por otra parte, para hacer un correcto diagnóstico diferencial entre las estructuras que son normales y las que tienen afectación (CFNR, nervio óptico), es necesario conocer la anatomía de las mismas.

## **2.1. Nervio óptico**

### **2.1.1. Anatomía del nervio óptico**

El nervio óptico es la conexión nerviosa entre la retina neurosensorial y el ganglio geniculado lateral. Está compuesto por tejido nervioso, glial y vasos sanguíneos. Consta aproximadamente de 1.2-1.5 millones de axones de células ganglionares. Al nervio óptico se incorporan prolongaciones de tejido colágeno de la esclera, que forman la lámina cribosa. Esta estructura proporciona soporte mecánico a los haces de fibras nerviosas y a los vasos sanguíneos de la retina. Tras la lámina cribosa, los

axones se mielinizan y viajan hasta el cuerpo geniculado lateral. El nervio óptico es recubierto por las meninges que se fusionan con las capas más externas de la esclera.

El disco óptico está delimitado por el anillo escleral de Elsching, por lo que el diámetro del mismo está condicionado por la amplitud del canal escleral. Esto implica que exista una gran variabilidad interindividual y que solo sea posible aportar un diámetro aproximado de la papila, la cual tiene un área entorno a  $1.87 \text{ mm}^2 \pm 0.32 \text{ mm}^2$ . La papila tiene forma oval, con un diámetro vertical mayor que el horizontal, ya que en los polos superior e inferior penetran un mayor número de fibras.

Se ha demostrado que el área de la papila es un 12% mayor en sujetos negros que en blancos<sup>89</sup>. También se ha observado una correlación entre el tamaño papilar y los sujetos miopes, presentando en estos casos papilas mayores. Así mismo, papilas significativamente más pequeñas se corresponden con sujetos hipermétropes<sup>90</sup>.

Es común encontrar en los límites del disco óptico una atrofia peri-papilar, la cual se puede diferenciar en dos tipos:  $\alpha$  y  $\beta$ . La atrofia peri-papilar de zona  $\alpha$  es una semi-luna hiper-pigmentada, más periférica y común en los sujetos miopes. La atrofia peri-papilar  $\beta$  es más interna, siendo más frecuente y extensa en los pacientes con glaucoma.

→ *Anillo neuro-retiniano:*

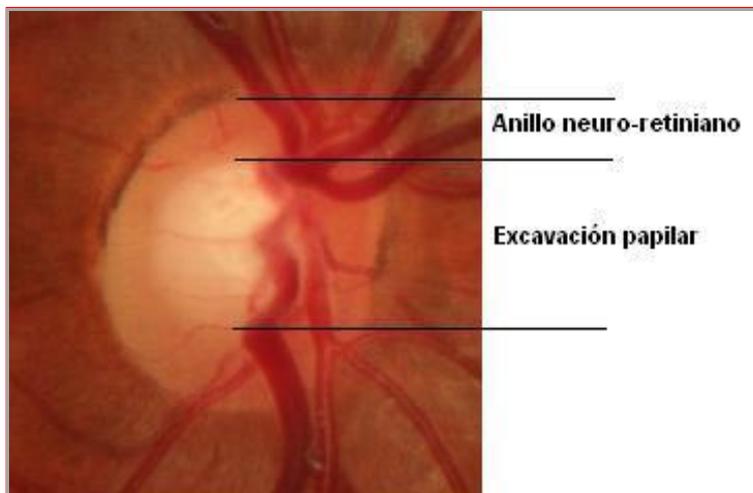
Los haces de fibras nerviosas constituyen la porción más externa de la papila, formando el anillo neuro-retiniano (ANR) o rodete neural. Por tanto, el ANR es el tejido neural papilar que se encuentra comprendido entre la excavación y el límite interno del anillo escleral de Elsching. En cuanto a su aspecto, presenta una coloración rosada y está discretamente elevado sobre la superficie retiniana. Es significativamente más ancho en los polos superior e inferior, por donde penetran un número mayor de axones ganglionares y su porción más delgada corresponde al sector temporal. Las papilas con forma normal suelen cumplir la regla ISNT: el anillo inferior (I) es el más ancho, seguido por el superior (S), nasal (N) y temporal (T). Cualquier alteración en esta secuencia ISNT puede ser un signo de sospecha de daño glaucomatoso<sup>91, 92</sup>.

El ANR está formado principalmente por los axones de las células ganglionares

retinianas, estando el daño glaucomatoso relacionado con la pérdida de dichas células. Es por ello que el área del anillo es un indicador del número de axones del nervio óptico y por tanto del grado de la lesión.

→ *Excavación papilar:*

La excavación papilar se define clínicamente como la depresión central de la papila por debajo del plano de la retina, delimitada por el contorno interno del anillo neuro-retiniano (Fig. 3). El centro de la papila no contiene axones, está ocupado por los vasos centrales de la retina y su tejido conectivo. Cuanto mayor es el canal escleral y la papila, mayor es la excavación y viceversa. En el 95% de los ojos normales existe una simetría entre la excavación de ambos ojos. El cociente excavación-papila en sujetos normales suele estar entre 0.1 y 0.4, aunque hasta en el 5% de los individuos normales puede ser mayor de 0.6.



**Figura 3:** Anillo neuro-retiniano y excavación papilar.

### **2.1.2. Evolución del nervio óptico en el glaucoma:**

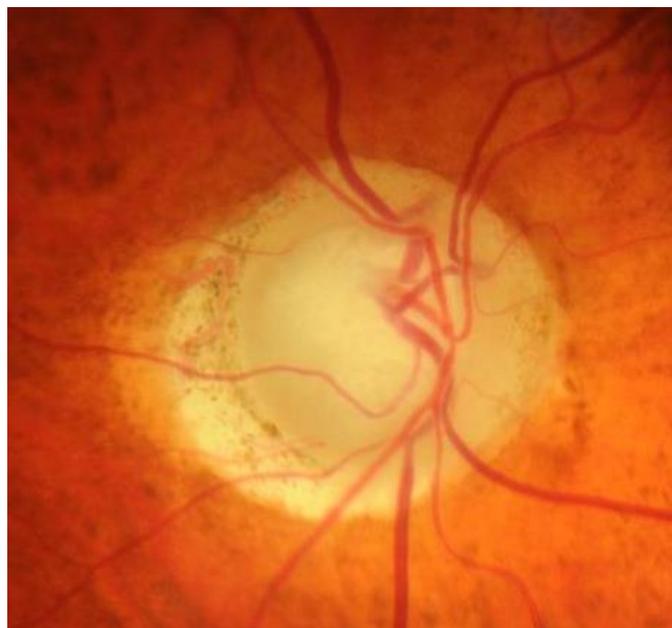
El cambio más frecuente y analizado en el nervio óptico viene referido a la relación entre el tamaño de la excavación (copa) y el del disco (C/D), de tal manera que un aumento de dicha relación significa una disminución del anillo neuro-retiniano y por lo tanto una pérdida neural. Existe controversia sobre los límites de normalidad de este parámetro, pues se ha encontrado una gran variabilidad interindividual en la relación C/D. Hay pacientes que presentan una gran excavación que a priori sería compatible con un daño glaucomatoso, cuando en realidad lo que ocurre es que poseen una papila grande, lo cual implica una excavación fisiológica grande. La particularidad de una papila grande es que existe un espacio mayor por el que pueden penetrar las fibras nerviosas y por lo tanto no se puede concluir en estos pacientes que una gran excavación esté implicando un daño glaucomatoso. Con las nuevas técnicas de medición automática del disco óptico muchos pacientes que habían sido diagnosticados como glaucoma siguiendo el criterio subjetivo de una gran excavación, han pasado a ser simplemente sospechosos. A excepción de estos casos señalados, en papilas ópticas con diámetros normales se considera como patológico o de sospecha un valor de relación C/D vertical igual o superior a 0.5-0.6. En ocasiones resulta complicado delimitar subjetivamente los límites de la excavación, por lo que para ello es útil seguir el recorrido de los pequeños vasos que están próximos al borde de la papila.

El aumento progresivo del tamaño de la excavación es típico en la evolución del glaucoma. Este aumento puede ser general o focalizado, debido a que la lesión glaucomatosa tiene una mayor probabilidad de aparecer en el borde neuro-retiniano temporal-inferior, seguida en frecuencia por el borde temporal-superior, quedando la afectación nasal para estadios muy avanzados. Se cree que los axones en estas zonas superiores e inferiores son más vulnerables y por eso padecen una afectación precoz. Esto explica que se de más peso a la excavación vertical y a las posibles muescas en el borde infero-temporal o supero-temporal que puedan surgir. Por este motivo, una relación C/D vertical superior en 0.2 mm a la relación C/D horizontal, es un signo de patología glaucomatosa.

Otro factor sospechoso de daño glaucomatoso es la asimetría en la excavación cuando esta es mayor de 0.2 mm entre ambos ojos. Así mismo, el aspecto del ANR, su uniformidad y su coloración (translucida en el glaucoma) deben ser tenidos en cuenta.

También son bien conocidas las hemorragias papilares en astilla, que se presentan cuando la enfermedad se encuentra activa. Son pequeñas hemorragias del margen papilar y tienen una mayor frecuencia en los glaucomas de tensión normal. Suelen reabsorberse con el tiempo dejando como señal una muesca en el ANR que se refleja en el campo visual. La causa real de su aparición no se conoce, pero podrían proceder de cambios isquémicos en la papila o por oclusión de las pequeñas venas papilares.

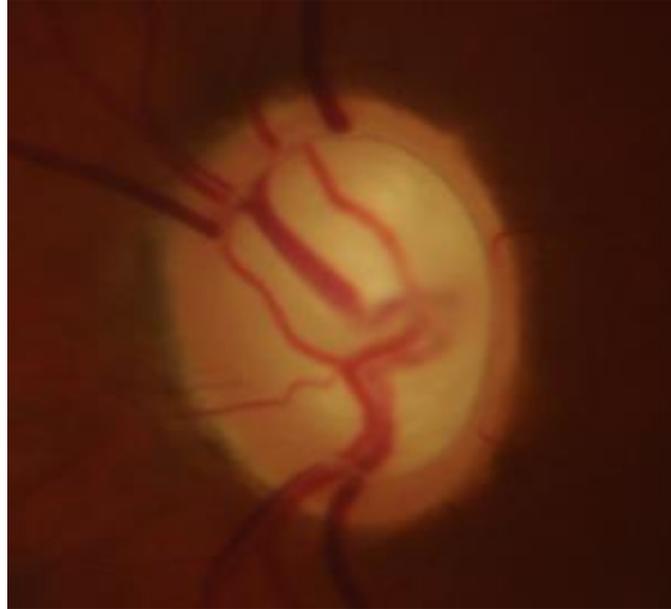
Cuando se produce daño glaucomatoso en el nervio, la aparición de una atrofia peri-papilar de tipo beta es significativamente mayor que en ojos normales<sup>93</sup>. Representa una atrofia de la corio-capilar y del epitelio pigmentario de la retina (EPR), dando lugar a un lecho blanquecino que permite ver los grandes vasos de la coroides y la esclera subyacente<sup>94, 95</sup> (Fig. 4). No obstante, esta es una afectación con una gran variabilidad interindividual, por lo que no se utiliza como criterio de diagnóstico o control de la enfermedad.



**Figura 4:** Atrofia peri-papilar en el nervio óptico

Por último, en las fases finales de la enfermedad a veces aparecen en el nervio óptico

los llamados vasos en bayoneta, que cruzan el borde y desaparecen en una copa profunda para volver a reaparecer sobre la superficie del disco (Fig.5).



**Figura 5:** Vasos en bayoneta en el nervio óptico.

Algunos de los parámetros que se han descrito son visibles por parte del explorador de manera subjetiva mientras que otros solamente son proporcionados por instrumentos de análisis morfológico. En cualquier caso y como en la evaluación de la enfermedad en general, ninguno de ellos es contundente por si solo y el mejor diagnóstico se obtendrá teniendo en cuenta el conjunto de todas las observaciones realizadas.

## **2.2. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)**

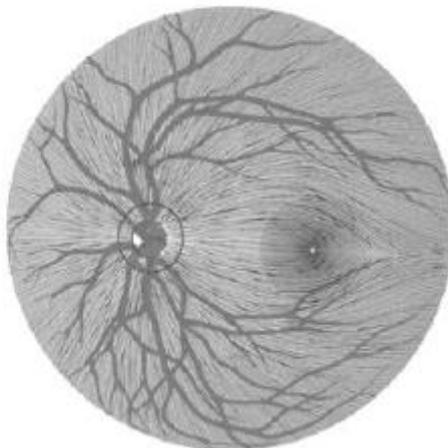
### **2.2.1. Anatomía de la CFNR**

La CFNR constituye la capa más interna de la retina, si exceptuamos la membrana limitante interna. Está constituida por axones de células no mielinizadas (700.000 – 1.200.000 por ojo), astrocitos y vasos sanguíneos. De cada célula ganglionar retiniana,

se extiende un único axón en dirección al vítreo para entrar a formar parte de la CFNR, de tal manera que en una CFNR sana se presentan estriaciones regularmente orientadas (formadas por estos haces de axones), y agrupadas en canales formados por los procesos de las células especializadas de Müller<sup>96</sup>. Las estriaciones son visibles porque la luz se refleja en los haces y la glía, que los separa en compartimentos.

Las arterias y venas que se originan a partir de los vasos centrales de la retina discurren superficialmente a la capa de fibras nerviosas, encontrándose prácticamente cubiertas por ellas.

Los axones de las células ganglionares llegan a la papila con un patrón organizado. El haz papilo-macular tiene una estriación horizontal, siguiendo un trayecto relativamente recto hacia la papila. Los axones procedentes de la zona temporal forman un arco alrededor de la región macular, formando un rafe horizontal temporal a la mácula.



**Figura 6:** Trayecto de las fibras nerviosas de la retina. *Alvarez-Bulnes, O. (2010). Descripción y análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes sometidos a cirugía combinada de glaucoma. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona.*

La topografía del grosor de la CFNR refleja la configuración de la anchura del ANR,

más estrecho en el sector temporal de la cabeza del nervio óptico y progresivamente más ancho nasal, superior e inferiormente.

Observando los trayectos de las fibras, podemos comprender fácilmente que el glaucoma produzca lesiones “arqueadas” en el campo visual, como el propio trayecto de las fibras.

### **2.2.2. Evolución de la CFNR en el glaucoma**

En el glaucoma incipiente es más fácil detectar alteraciones de la CFNR que en la papila, pudiendo ser estos defectos focales o difusos. Además, muchos investigadores piensan que el daño en la CFNR ocurre antes de que suceda una alteración funcional. Por este motivo la valoración de la CFNR es muy importante cuando se analizan pruebas morfológicas.

La CFNR presenta un grosor mayor y visible en la zona contigua a los polos inferior y superior del disco óptico. El grosor medio de la CFNR es de 128.4 +/- 15.4  $\mu\text{m}$  en personas sanas, mientras que en pacientes con glaucoma disminuye a 86.5 +/- 31.5  $\mu\text{m}$  de media. Numerosos estudios han demostrado que la diferencia del grosor de la CFNR entre ojos normales y ojos con diagnóstico de glaucoma es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ )<sup>97</sup>. Estos parámetros se obtienen mediante técnicas de diagnóstico especializadas en el análisis de la CFNR, como son OCT y GDx.

El típico daño en la CFNR observado en el glaucoma mediante oftalmoscopia es el denominado defecto “en cuña”. Se observa como una banda oscura en la CFNR, más ancha que los vasos de la retina, y que se ensancha hacia la periferia. Suelen estar asociadas a una pérdida localizada de la función visual y se cree que se aprecian cuando se ha perdido más del 50% del grosor de la CFNR en la zona explorada.

También cabe destacar que la ausencia progresiva de células ganglionares que se produce en la CFNR, se suple con tejido glial y por esta razón algunos pacientes ciegos por glaucoma, conservan hasta el 50% de la CFNR en comparación con un ojo sano, siendo todo ello tejido de soporte<sup>98</sup>.

### 2.3. Defectos en el campo visual glaucomatoso

El daño o sufrimiento de los haces de fibras nerviosas de la retina provoca defectos campimétricos localizados. Ambos hallazgos se encuentran correlacionados en cuanto a su ubicación, lo que permite una clasificación topográfica del glaucoma<sup>99</sup>. A medida que avanza la enfermedad, se observan patrones campimétricos característicos en los pacientes con glaucoma.

En las fases iniciales del glaucoma las lesiones campimétricas suelen ser difusas. De hecho la progresión inicial del glaucoma se caracteriza por su escasa focalidad. Es habitual que la enfermedad se inicie con una depresión generalizada de la sensibilidad<sup>100</sup>. Flammer señaló que un incremento en la fluctuación podría ser el primer signo de defecto glaucomatoso<sup>101</sup>. Otra hipótesis es que los índices PSD-sLV podrían constituir un dato precoz de sufrimiento neuronal, que llevaría a los pacientes de hipertensión ocular hacia la conversión en glaucoma.

Como vimos en la explicación de la CFNR, las células ganglionares de la retina emiten axones que siguen trayectos previsibles hasta alcanzar la papila, para continuar su trayecto por el nervio óptico en dirección al núcleo geniculado externo. Por razones que están en discusión, las fibras que penetran por los polos superior e inferior de la papila se suelen afectar de manera más frecuente, precoz e importante que el resto. Además la afectación del campo superior es algo más frecuente que la del inferior, y la del campo nasal más que la del temporal. No obstante la lesión afecta prácticamente siempre, en mayor o menor medida, a todo el haz de fibras que penetra por la misma posición de la cabeza del nervio<sup>102</sup>.

Si analizamos la relación de las sensibilidades de unos puntos de la retina respecto a otros, encontraremos una alta correlación matemática entre todos los que pertenecen al mismo haz, aunque será mayor cuanto más próximos se sitúen los puntos entre sí<sup>99</sup>. Es posible señalar varias áreas en el campo visual que se corresponderían aproximadamente con los respectivos sectores del nervio más afectados por la enfermedad. De esta manera, los defectos glaucomatosos adoptan formas relativamente previsibles<sup>103</sup>.

→ Escotoma arciforme o de Bjerrum

Este tipo de escotoma se reconoce como una zona arqueada, con una excentricidad de 12-30° alrededor de la fijación, región conocida como “área de Bjerrum”. Estos escotomas suelen comenzar como un área única de pérdida relativa que se va extendiendo, profundizando y progresando desde la mancha ciega hacia la periferia nasal, y desde la región de los 12-30° hacia el campo central, unas veces con predominio superior y otras con predominio inferior. Incluso en hipertensos oculares (HTO) puede observarse una pequeña reducción de la sensibilidad en esta zona<sup>102</sup>.

→ Escalón nasal de Ronne

El escalón nasal de Ronne hace referencia a una depresión pronunciada en un hemi-campo (superior o inferior) en comparación con el otro, lo cual es debido a la afectación de uno de los rafeles de fibras nerviosas.

→ Defectos altitudinales

Delimitan una pérdida casi completa del campo visual superior o inferior (incluso abarcando un hemi-campo) por confluencia entre los escotomas pre-existentes.

→ Escotoma para-central

El escotoma para-central es una isla de pérdida visual absoluta o relativa dentro de los 10° en torno a la fijación de la mirada. Es más frecuente que se sitúe en el campo visual ínfero-nasal. Su aparición en el glaucoma es típica de fases avanzadas de la enfermedad, aunque excepcionalmente puede tener una aparición relativamente precoz.

→ Cuña temporal

La cuña temporal es característica de los estadios terminales en el glaucoma. Suele observarse un islote residual de visión temporal acompañado de una visión tubular.

### **3.- DIAGNÓSTICO**

Frecuentemente el mayor problema en el glaucoma radica en el diagnóstico tardío de la enfermedad. Resulta habitual encontrar pacientes que sufren pérdidas importantes del campo visual siendo inconscientes de ello, lo cual es gravísimo teniendo en cuenta que se trata de una pérdida visual irrecuperable por la imposibilidad de regeneración de las células ganglionares. Parte de la solución a este problema se orienta en el camino del diagnóstico precoz del glaucoma, el cual debe ser detectado por un facultativo especializado que valore todos los factores pre-disponentes al desarrollo de la enfermedad, y arroje luz en las fases iniciales del proceso. Para ello es necesario seguir una ruta de exploración compleja, basada en la anamnesis y en la observación anatómica y funcional de las estructuras implicadas en el proceso visual.

En los mejores casos (detección de la sospecha de padecer la enfermedad), hasta ahora sigue siendo necesario realizar un seguimiento pormenorizado del paciente en riesgo, incluso si sus resultados se mantienen dentro de límites de normalidad, puesto que en cualquier momento puede producirse la conversión a glaucoma. Sin embargo, sería deseable conseguir un procedimiento de diagnóstico precoz, que no necesite apoyarse en el control evolutivo. Esto explica porqué se está investigando tanto sobre la pato-fisiología de la enfermedad y sobre procedimientos alternativos para detectar los primeros cambios en el ojo glaucomatoso.

En base a lo expuesto, es de interés hacer un recorrido por todos los puntos que deben ser tenidos en cuenta en el diagnóstico de la enfermedad, desde lo más elemental hasta los últimos avances tecnológicos.

#### **3.1. Historia clínica y exploración**

Resulta básico realizar un cuestionario al paciente, pues ello permitirá detectar posibles factores de riesgo implicados en cada caso, los cuales ya han sido comentados en esta tesis. Sobre todo en los casos de sospecha, esta anamnesis a menudo suele ser un buen indicador a tener en cuenta. Dentro de la exploración común, son habituales cuatro métodos diagnósticos de fácil acceso: tonometría, funduscopia, gonioscopia y paquimetría; los cuales estudian respectivamente la presión intraocular, el daño visible en la cabeza del nervio óptico, el estado del ángulo

irido-corneal y el espesor corneal central. Una vez obtenidos estos datos, si existe un signo o sospecha de proceso glaucomatoso se debe someter al paciente a pruebas que aporten una mayor especificidad, como el estudio del campo visual o el análisis estructural del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina.

### → Tonometría

El término tonometría se refiere por lo general al procedimiento consistente en medir la tensión de un líquido que se encuentra alojado en una cavidad. En el campo de la Oftalmología se utiliza para la determinación de la presión intraocular (PIO), que es la presión a la que se encuentra el humor acuoso, ya que se trata de un líquido ubicado en el interior del ojo. Como se comentó en el primer capítulo, la medida se basa en conseguir un grado de aplanación constante de la córnea modificando la fuerza ejercida. La tonometría por aplanación de Goldmann es el *gold standard* y el método más utilizado. El diagnóstico a través de la tonometría de aplanación precisa de una córnea lisa y transparente, y se ve afectado por el espesor corneal central (ECC), por los cambios en la potencia refractiva y las patologías corneales.

En cuanto a las cifras de normalidad para la PIO se estima un rango entre 10 y 21 mmHg, aunque estos son valores orientativos, puesto que se sabe que la PIO media de la población general no sigue una distribución gaussiana, sino que está desviada hacia las presiones altas (sobre todo en personas mayores de 40 años). Durante mucho tiempo el diagnóstico se asoció de forma errónea a la “hipertensión ocular”, establecida cuando se sobrepasaba el límite de 21 mmHg. Este falso criterio era utilizado para pautar o no terapia hipotensora ocular, en función de una presión “normal” o “anormal”. Hoy en día se sabe que la presión, aunque muy importante, solo es un factor de riesgo, y al igual que superar estas cifras no implica padecer glaucoma, tener unas cifras menores no excluye el padecer la enfermedad, pues es bien reconocido tanto el daño glaucomatoso en pacientes con presiones “normales” como la integridad estructural y visual en pacientes con tensiones “elevadas”. De hecho, el director de la presente tesis define el glaucoma como una “intolerancia a las propias cifras tensionales de cada sujeto”. A pesar de que la evidencia ha dejado ver que existen otros factores en la definición de la enfermedad, hasta ahora la PIO es el único factor que se puede modificar con tratamiento de manera eficaz.

### → Paquimetría

La paquimetría ultrasónica es la técnica de referencia para la estimación del grosor corneal. Se consideran valores normales los situados entre 520-540  $\mu\text{m}$  en el centro y 650-670  $\mu\text{m}$  en la periferia, aunque existe cierta variación según la raza. Como ya se ha comentado, el verdadero papel del ECC sigue siendo objeto de estudio, puesto que actualmente en función del ECC se establece una corrección en el valor de la PIO obtenida mediante aplanación, de tal manera que en sujetos con una paquimetría baja se estima una PIO mayor de la obtenida. En un capítulo previo se ha comentado este tema con mayor extensión.

### → Gonioscopia

La gonioscopia es la técnica de exploración empleada para visualizar las estructuras del ángulo de la cámara anterior. Mediante una lente especial, (Koeppel, Goldmann o Zeiss) el observador determina si el ángulo está abierto o cerrado y si existen hallazgos patológicos como recesión angular o sinequias anteriores periféricas. En función del estado de las estructuras angulares y sus anomalías, se determinan los diferentes tipos de glaucoma.

### → Fundoscopia

Mediante la observación del fondo de ojo es posible realizar una valoración subjetiva del estado del nervio óptico, y detectar posibles anomalías en el mismo. Por ejemplo, una excavación papilar sospechosa o una palidez del nervio son signos que justificarían un estudio específico por sospecha de glaucoma, pero no se deberían utilizar de forma única para realizar un diagnóstico fiable.

La conjunción de la observación directa del nervio óptico, con el resto de parámetros mencionados y la anamnesis dan una valiosa información inicial, que debe ser confirmada posteriormente con pruebas funcionales y morfológicas específicas. En este sentido, a lo largo de la historia reciente se ha progresado de manera exponencial, encontrándose en la actualidad multitud de técnicas rápidas y eficaces para el diagnóstico funcional y sobre todo el morfológico.

### **3.2. Técnicas de diagnóstico funcional**

El campo visual se daña selectivamente en numerosas enfermedades, por lo que el conocimiento de su fisiopatología es esencial, especialmente en el glaucoma y en los defectos de la vía óptica. El estudio del mismo, -conocido como perimetría o campimetría-, sigue siendo hoy en día la prueba funcional de referencia para el análisis y seguimiento de los pacientes con glaucoma. Posee la gran ventaja de ser una prueba económica y relativamente sencilla, siempre que se instruya y vigile correctamente al paciente. No obstante, se trata de un examen subjetivo y en ocasiones fluctuante, lo que conlleva que su interpretación a veces se dificulte para los clínicos que evalúan el glaucoma.

Profesionales de la visión de todo el mundo han dedicado gran parte de sus carreras a la investigación perimétrica. Es justo reconocer que gracias a su esfuerzo y dedicación, hoy en día existen perímetros con estrategias rápidas y eficaces que facilitan el estudio del campo visual, agilizando el tiempo en consulta de todos los sistemas sanitarios mundiales.

#### **3.2.1. Conceptos básicos sobre perimetría**

##### **→ El campo visual**

El campo visual es aquella región del espacio que observamos en “posición primaria de la mirada”; es decir, con los dos ojos mirando hacia el frente. En esta posición observamos dos zonas del campo visual, una central y otra periférica. La fovea nos permite observar la forma, el detalle, de aquello que tenemos justamente en el eje visual y que corresponde a la región central del campo visual. Igual de importante resulta el campo visual periférico, del cual somos menos conscientes pero nos es útil para otras muchas funciones de relación con el medio. Una de las más importantes es la detección de movimiento en actividades cotidianas, por ejemplo: la conducción de un vehículo.

En cada fondo de ojo existe una zona sin visión. Esta zona se denomina “mancha ciega” y hace referencia a la proyección de la papila (cabeza del nervio óptico) en el campo visual. Actualmente el campo visual se mide mediante sensibilidad luminosa, por medio de un umbral diferencial.

### → Umbral de sensibilidad y fluctuación

La sensibilidad de la retina no es absolutamente constante, de manera que no podemos considerar al umbral como un parámetro inmutable, sino como un dato probabilístico. Por tanto, definimos estrictamente como *umbral* aquel estímulo que puede ser percibido en un 50% de las ocasiones. Se recurre a esta estimación probabilística debido a que entre las dos situaciones límite, estímulos siempre vistos o nunca vistos, existe una zona de transición en la que los estímulos podrán ser percibidos o no. Esta es la razón que da sentido a un concepto muy discutido en perimetría, denominado *fluctuación*. La fluctuación o variabilidad del umbral es relativamente baja en sujetos sanos o en regiones normales, y se incrementa en situaciones de patología, especialmente en zonas con defectos importantes<sup>102</sup>. A la fluctuación propia de la función retiniana se le suma una variabilidad impuesta por cambios en la atención y errores instrumentales. Por esta razón en la práctica definimos dos tipos de fluctuación: la *fluctuación a corto plazo* (Short Fluctuation = SF), que es aquella que ocurre durante el examen a un paciente, y la *fluctuación a largo plazo* (Long Fluctuation = LF), la cual ocurre entre un examen y otro posterior en días, semanas o meses.

En clínica no se mide el umbral absoluto, que sería la menor intensidad de luz detectable sobre un fondo totalmente oscuro, sino el *umbral luminoso relativo o diferencial*. Este se define como la capacidad para detectar un estímulo de pequeño tamaño ( $\Delta I$ ) que se añade a un fondo uniformemente iluminado ( $I$ ) con una luz de igual naturaleza física. Por tanto, en perimetría se mide la intensidad mínima a la que un estímulo puede ser distinguido de un fondo iluminado. La ventaja de este criterio es que el umbral diferencia ( $\Delta I/I$ ) es constante en iluminación fotópica, lo que se denomina “Ley de Weber-Fechner” (Fig. 7).



**Figura 7:** Imagen de los autores de la “Ley de Weber-Fechner”.

Al igual que el sonido, la escala de intensidades proyectada se mide en decibelios (dB). Esta condición se debe a que el sistema visual funciona de manera similar al auditivo, respondiendo a los estímulos físicos de manera logarítmica en un gran rango (desde condiciones de penumbra a ambientes de iluminación muy intensa).

Cabe señalar que las escalas en dB no son equivalentes en los diversos perímetros, sino que dependen de la intensidad del estímulo máximo que cada aparato es capaz de proyectar.

#### Factores que influyen en el umbral

- **Edad:** A lo largo de la vida se produce una pérdida previsible de sensibilidad a causa de la muerte natural de las células nerviosas, por lo que en el momento de determinar el umbral luminoso diferencial es necesario realizar una corrección en función de la edad del paciente. Esta corrección variará en función del fabricante, por ejemplo los perímetros Octopus admiten una pérdida funcional de 0.065 dB/año.
- **Efecto aprendizaje<sup>104</sup>:** Se trata de uno de los factores más importantes a tener en cuenta cuando se trabaja en perimetría, puesto que se trata de una prueba enormemente subjetiva que además requiere de un cierto entendimiento por parte del paciente. Por tanto, cabe esperar que la sensibilidad mejore del

primer al segundo examen e incluso del segundo al tercero en un mismo sujeto. Como diagnóstico puede aceptarse un primer examen si es normal, pero si resulta anormal, debe repetirse al menos dos veces más antes de dar por correcto el resultado. Estos cuidados deben extremarse si se pretenden realizar estudios de seguimiento, puesto que la mejoría por aprendizaje puede enmascarar la progresión de los defectos.

- **Efecto Fatiga<sup>105-109</sup>:** Este efecto no viene referido a la fatiga física del paciente, sino a un agotamiento neurológico de la función retiniana. Como consecuencia de este agotamiento se produce una reducción del umbral a medida que se prolonga el examen perimétrico. La adaptación permanente a un fondo de luminancia constante, como es el fondo del perímetro, es contraria a las necesidades de la fisiología retiniana que requiere un cambio constante en las imágenes percibidas. En relación a ello se puede producir el efecto Troxler (Troxler 1804), un fenómeno de percepción visual en donde, figuras de bajo contraste y bordes difusos, presentadas en la periferia del campo visual y con un fondo uniforme o texturado, dejan de ser percibidas luego de fijar la vista un determinado tiempo. Por esta razón, hoy se admite que es preferible utilizar estrategias rápidas para la detección del umbral.
- **Tiempo de examen:** A su misma vez, el efecto aprendizaje y el efecto fatiga influyen en relación al aumento o disminución del tiempo de examen y por tanto también afectan a la detección del umbral. Un sujeto que no ha sido entrenado y que realiza un examen muy breve, tiene mayor probabilidad de cometer errores en las fases iniciales. Por otro lado, un paciente que realiza un examen muy largo es susceptible de aumento del efecto fatiga, alterando el valor del umbral.

### **3.2.2. Técnicas perimétricas**

#### **→ Perimetría por confrontación**

Se trata de un procedimiento simple y rápido para la detección de defectos amplios y profundos en el campo visual. Consiste en pedir al paciente que mire al puente nasal

del explorador y comprobar que ambos son capaces de percibir estímulos de forma equivalente. Si el explorador lo percibe, el paciente si es normal también podrá hacerlo. Con este método se suelen identificar fácilmente defectos graves, como las cuadrantanopsias o las hemianopsias, frecuentes en la patología neurológica.

#### → Perimetría cinética

Este tipo de perimetría consiste en desplazar un estímulo hacia el centro del campo visual hasta que es percibido por el paciente (estímulo cinético). La misma operación se repite en cada meridiano del campo visual, lo cual permite determinar las diversas líneas de iso-sensibilidad o isópteras (áreas con la misma sensibilidad luminosa) en relación a las diferentes intensidades de estímulo. Finalmente, el conjunto de isópteras permite conocer la forma de la isla de sensibilidades. Éste fue el método que inicialmente inspiró a Traquair para definir el campo visual como *una isla de visión en un mar de ceguera*<sup>110</sup> y que posteriormente llevó a Goldmann a crear un instrumento fotométricamente calibrado con el que realizar perimetrías cinéticas con mayor precisión.

#### → Perimetría estática

A diferencia de la perimetría cinética, en este tipo de examen el estímulo mostrado se mantiene inmóvil, de tal manera que se va incrementando su intensidad en un mismo punto hasta que es percibido, o bien se va reduciendo su intensidad hasta que deja de serlo. Hoy en día se utiliza esta técnica pero con estímulos sucesivos y de corta duración. Los resultados obtenidos se comparan con los de un sujeto normal de la misma edad. La perimetría estática ha sido la técnica más difundida y utilizada dentro de la perimetría automatizada, desde sus inicios a finales de los años 70 hasta la actualidad.

Las tres principales casas comerciales que han desarrollado perímetros automatizados con perimetría estática y han mantenido la continuidad de su producción son: Octopus (Haag-Streit AG, Suiza) que comercializó su primer campímetro en 1976, Oculus (Wetzlar, Alemania), que lo hizo en 1980 y Humphrey (Carl Zeiss-Humphrey, Alemania/USA) que lo hizo más tarde, en 1984.

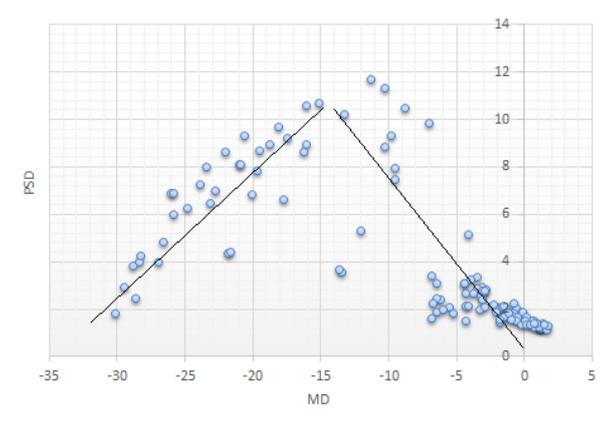
### **3.2.3. Interpretación de los resultados del campo visual**

La interpretación de los resultados del campo visual resulta más sencilla si se emplean índices estadísticos y representaciones gráficas de los resultados.

#### **→ Índices estadísticos utilizados en perimetría**

- **Sensibilidad Media** (Mean Sensitivity; MS): Es el valor promedio de todos los umbrales de sensibilidad estudiados en el paciente. Como es un valor que se modifica con la edad, solo tiene interés cuando se comparan los resultados con otros índices en los que tampoco ha sido tomada en cuenta la edad, como por ejemplo el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina o el complejo de células ganglionares.
- **Defecto medio o desviación media** (Mean Defect en Octopus o Mean Deviation en Humphrey; MD): Es el promedio de las diferencias entre el umbral de sensibilidad observado y el esperado para un sujeto normal de la misma edad, en cada punto del campo visual examinado. Tanto en los perímetros Oculus como en Humphrey los valores patológicos se expresan con signo negativo, mientras que los perímetros Octopus lo hacen con signo positivo.
- **Desviación estándar respecto al patrón o varianza de pérdida** (Pattern Standard Deviation en Humphrey; PSD o Loss Variance en Octopus; LV): La PSD viene referida a la desviación estándar de todas las diferencias entre el umbral observado y el esperado para un sujeto normal de la misma edad, mientras que el índice LV corresponde al concepto estadístico convencional de “varianza”, aplicado a las desviaciones locales del umbral. Ambos son medidas de irregularidad o variabilidad del campo visual, de tal manera que a mayor variabilidad mayor será el valor de estos índices. Tienen sentido debido a que los defectos en el campo visual son más profundos en una zonas que en otras. En los perímetros Octopus suele expresarse la raíz de LV (sLV), siendo en este caso equivalente a la PSD.

Cabe destacar que la varianza no es lineal con respecto a la profundidad del defecto, es decir, llega un momento en el que este valor empieza a disminuir. Este hecho ocurre en un campo patológico avanzado, y es debido a que existe una baja irregularidad en el mismo. Por lo tanto, se pueden llegar a presentar varianzas similares en un campo uniformemente normal y en otro que avanza a ser uniformemente “ciego” (Fig. 8).



**Figura 8:** Relación entre el DM y la PSD.

- **Varianza de pérdida corregida (corrected loss variance; cLV):** Es la diferencia entre la varianza de pérdida y la fluctuación RMS (Root mean square o Media cuadrática) y viene referida a la irregularidad causada por la patología menos la irregularidad causada por la fluctuación. Debido a la fluctuación que se produce en los resultados obtenidos, algunos campímetros evalúan dos veces varios puntos y aplican correcciones para la PSD o LV (c-PSD y c-LV). Sin embargo, medir la fluctuación implica prolongar el examen, lo cual a su vez incrementa la propia fluctuación. En vista de este inconveniente, en la actualidad se admite que este procedimiento no resulta útil, motivo por cual se ha abandonado su uso.
- **Prueba de Hemi-campo (Hemifield Test):** Esta prueba compara áreas superiores del campo visual con sus correspondientes inferiores (en base a que el glaucoma provoca diferencias en ambas), lo cual se ha sugerido como

útil para el diagnóstico, aunque no necesariamente en los glaucomas debe excluirse una relativa simetría, razón por la cual el director de la presente tesis lo considera un índice insustancial.

### → Indicadores de colaboración del paciente

Quizás el campo visual sea una de las pruebas que más colaboración requiere por parte del paciente dentro del campo de la Oftalmología. Al tratarse de un examen subjetivo es muy importante controlar una serie de factores para asegurar un resultado fiable. Entre estos factores destaca instruir adecuadamente al paciente, colocarlo convenientemente ante el instrumento con la corrección óptica apropiada y comprobar su correcta colaboración durante el examen. Además de esto, se han introducido dos “estímulos trampa” que se detallan a continuación.

- **Falsos positivos:** Se producen cuando el sujeto responde en un periodo sin emisión de estímulos.
- **Falsos negativos:** Miden la atención del paciente, de tal manera que se producen cuando el paciente no responde a un estímulo intenso en un punto previamente detectado como normal.

Otro indicador importante a tener en cuenta para evaluar la colaboración del paciente es el control de la fijación. La mayoría de los perímetros actuales realizan una monitorización continua del paciente durante la prueba mediante una cámara de video que controla la fijación. En algunos perímetros como los Octopus, el examen se detiene cuando el paciente pierde la fijación en el centro. Otros instrumentos optan por realizar evaluaciones periódicas, aunque esto parece menos conveniente. Uno de estos sistemas de verificación discontinua de la fijación se conoce como método de Heijl-Krakau, y consiste en proyectar estímulos en la posición de la mancha ciega, que el paciente verá si altera la fijación. Otros perímetros combinan la monitorización continua con la proyección de estímulos foveales, al utilizar cuatro puntos de fijación dejando libre el centro, como en el caso de los nuevos perímetros de Oculus. Si el paciente no mira al centro no responderá a estos estímulos justamente supra-

liminares.

Todos estos indicadores son importantes, pero la máxima optimización del examen se consigue con un profesional experto y cualificado que sepa instruir correctamente al paciente antes de la prueba, así como estimularlo durante la misma y dar una impresión general sobre su actitud y su grado de colaboración. Todo experto que trabaje interpretando campos visuales debe saber que este factor es vital y repercute directamente tanto en la fiabilidad del resultado como en el tiempo empleado en el gabinete.

#### → Factores a tener en cuenta en el examen perimétrico

- **Rango dinámico:** Es la diferencia entre el estímulo más débil que puede definirse en la población normal y el defecto máximo que puede medirse. El rango dinámico depende del tipo de estímulo (tamaño y tiempo de exposición del mismo), y de la escala de niveles usada para definir el umbral, por tanto es específico de cada equipo y de cada función biológica sujeta a investigación. En cualquier caso, cuanto menor es el rango dinámico menor es la precisión a la hora de determinar el umbral (o pequeños cambios en el mismo).
- **Duración del estímulo:** En teoría, cuando se realiza perimetría de umbral luminoso diferencial el rango dinámico debería aumentar si se incrementara la duración del estímulo, por efecto de la adición temporal. Sin embargo, este incremento no es lineal: los estímulos muy prolongados facilitan los reflejos de búsqueda y los extremadamente cortos pueden quedar ocultos por el parpadeo. Generalmente se utilizan estímulos de 100-500 mseg. de duración.
- **Tamaño del estímulo:** El más usual es el III de Goldmann (0.43 grados de diámetro). En caso de defectos funcionales importantes y aprovechando el efecto de la adición espacial, el rango dinámico puede aumentarse en perimetría de umbral luminoso diferencial mediante el incremento del tamaño del estímulo.

- **Sonido del estímulo:** Por ejemplo, el perímetro Octopus 300 produce estímulos acústicos que no están asociados a los estímulos luminosos, sino a la respuesta del paciente. Pareja<sup>111</sup> ha demostrado que el uso de sonidos asociados a la presentación del estímulo visual conduce a un aumento significativo de los falsos positivos.

→ Representaciones gráficas del campo visual

- **Mapa de grises:** Las magnitudes numéricas del umbral se transforman en un mapa de grises o colores que reflejan gráficamente las sensibilidades del campo de visión del paciente. Este tipo de representaciones facilita la interpretación general del campo visual (Fig. 9).



**Figura 9:** Tabla numérica de umbrales, tabla de desviación respecto a la normalidad y mapa de grises del mismo caso.

Cada tono de gris representa un determinado intervalo de valores: negro para los defectos absolutos, grises intermedios para los escotomas o defectos relativos y grises claros para las zonas normales. Es común en los perímetros Octopus la construcción de mapas coloreados, los cuales son igualmente válidos y en los que cada tono representa un rango de valores.

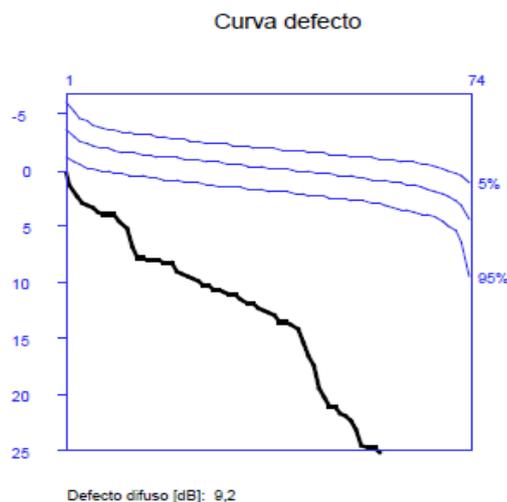
Otra forma de representar el campo visual son tablas numéricas en las que cada valor representa la desviación respecto al umbral medio normal corregido

para la edad, o bien el valor se sustituye por una pequeña mancha oscura. En ocasiones, las desviaciones situadas dentro del rango normal solo se señalan con una cruz o con un punto. Otros, como Octopus, utilizan colores diferentes para representar cada una de las isópteras.

- **Curva de defecto o de Bebie:**

Se trata de una curva introducida por Bebie en la que se grafican los defectos de forma acumulativa. Se encuentra disponible en los perímetros Octopus y Oculus. El principio de la curva de Bebie consiste en ordenar los puntos estudiados en relación a la profundidad de su defecto o desviación con respecto al nivel normal esperado en un sujeto de la misma edad. Finalmente se representan en unos ejes de coordenadas con sus respectivos intervalos de confianza, indicando las abscisas (X) el orden del punto y las ordenadas (Y) el grado de desviación en dB. Es de especial utilidad en los casos en los que existe un defecto difuso y resulta difícil cuantificar un defecto local adicional.

De esta forma, en defectos difusos como los producidos por una catarata, la curva se deprime globalmente, mientras que en defectos localizados se observarán a la izquierda puntos situados dentro del intervalo normal, y a la derecha una caída de la curva debida a puntos con una sensibilidad deprimida (Fig. 10).



**Figura 10:** Curva de defecto o de Bebie.

Otros perímetros como Humphrey, en busca de compensar el defecto del cristalino, incluyen Mapas de Desviación Respecto al Patrón (*Pattern Deviation Maps*). Para la construcción de estos mapas suponen que siempre existirán algunos puntos normales en cualquier campo visual. Estos puntos se situarían a la izquierda de la curva de defecto y su depresión respecto al valor medio normal nos informaría del grado de desviación difusa causado por el cristalino (*General Height = GH*). Si se sustrae este valor constante a todas las desviaciones obtenidas en el paciente, se obtendrá un campo visual en el que supuestamente se ha compensado el efecto del cristalino. Cada profesional sigue su criterio, pero generalmente se cree que estos mapas pueden reducir significativamente la magnitud real de los defectos.

Estos criterios pueden ser utilizados de manera orientativa, pero parece más lógico que la influencia del cristalino sobre los datos perimétricos sea evaluada subjetivamente por el examinador, teniendo en cuenta el examen del segmento anterior, la agudeza visual, la visión de contraste o la turbidez del aspecto del fondo.

#### **3.2.4. Estrategias perimétricas clásicas**

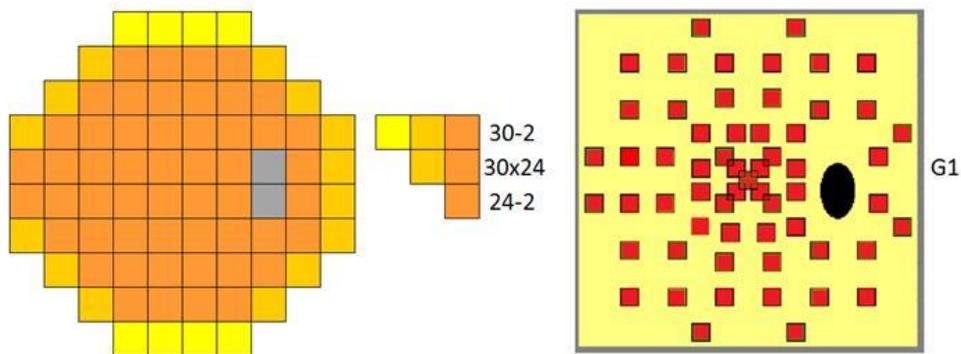
Las principales estrategias en perimetría estática automática utilizan la técnica “blanco sobre blanco”. Mediante esta técnica se proyectan estímulos blancos, de tamaño angular constante y luminancia variable sobre una pantalla con iluminación constante y forma de cúpula blanca o sobre una pantalla tangente al eje visual, con el objeto de determinar los valores del umbral diferencial percibidos en cada punto del campo visual.

La mayoría de las estrategias de perimetría estática trabajan con un diseño basado en una disposición de los puntos seleccionados para el examen o *mallas perimétricas*, que se extienden hasta los 30 grados de excentricidad. Este hecho se debe a que el estudio del campo visual central (30°), suele ser suficiente para detectar y estudiar la mayoría de las patologías que lo afectan. Las mallas perimétricas pueden ser regulares o irregulares, destacando entre las regulares la malla 32 ó 30-2 que examina

76 puntos separados entre sí seis grados.

Otra malla regular es la 30x24, definida por nuestro grupo, que suprime las filas superior e inferior, por ser la superior causa de frecuentes falsos escotomas producidos por el párpado, y por adaptarse mejor a exámenes en los que la cúpula perimétrica se sustituye por un monitor. La malla 24-2 reduce aún más los puntos con la intención de recortar la duración del examen y presenta más puntos en el campo nasal que el temporal para favorecer el estudio del glaucoma. Es muy frecuente su uso en los perímetros Humphrey.

Entre las mallas irregulares la más difundida es la G1 de los perímetros Octopus que favorece por su función a la región macular respecto a la periférica (Fig. 11).



**Figura 11:** Mallas de estímulos más usadas en perimetría.

→ **Estrategias convencionales**

- **Bracketing – Full Threshold:**

La estrategia más clásica para la detección del umbral es conocida como “bracketing” (estrategia escalonada) o “full threshold” (umbral completo). Se empieza con la presentación de un estímulo de intensidad igual a la esperada para un sujeto de la misma edad. Según la respuesta del sujeto a este estímulo, se

pasa a mostrar estímulos sucesivos con saltos de 4 dB más o menos intensos hasta que el paciente pasa de no percibir el estímulo a percibirlo o viceversa. Una vez producida la inversión en la respuesta del paciente (visto o no visto), y por tanto delimitada la franja en la se encuentra el umbral, se perfila su valor con escalones de 2 dB o incluso de 1 dB. Es una estrategia de larga duración (15-20 minutos) que requiere una alta colaboración del paciente para detectar el umbral, sobre todo en los puntos estudiados al final del examen, lo cual repercute en una baja fiabilidad de los resultados obtenidos debido al cansancio y al “efecto fatiga”.

La búsqueda del umbral es una tarea tediosa si se lleva a cabo de esta forma, en cada punto del campo visual y dB por dB. Por este motivo, se ha invertido mucho tiempo y esfuerzo en desarrollar estrategias cortas, eficientes y precisas.

- **Estrategia Supra-umbral**

La estrategia *supra-umbral* se basa en simplemente definir cada punto como normal, escotoma relativo o escotoma absoluto. Se muestra en cada punto del campo visual un estímulo que puedan percibir todos los sujetos normales. Si el sujeto responde, se determina con un punto normal. Si no responde se muestra un segundo estímulo a la intensidad máxima del instrumento. Si en esta ocasión se obtiene respuesta, se clasifica como escotoma relativo y si tampoco responde, como escotoma absoluto. Esta estrategia se ha ido abandonando desde que se han diseñado otras tanto o más rápidas que además informan de la magnitud local del umbral.

→ **Estrategias cortas**

Desde los inicios de la perimetría, tanto manual como automática, siempre ha quedado manifiesto que uno de los grandes inconvenientes en este tipo de prueba es el tiempo consumido al realizar el examen. Esta cuestión planteaba un problema en los años 80-90 debido a la incompatibilidad con el ritmo de trabajo en consulta, por lo que desde entonces hasta la actualidad el objetivo de muchos investigadores a nivel mundial ha sido intentar ahorrar tiempo sin que esto suponga una disminución importante en la precisión del estudio del campo visual.

El primer intento vino de la mano de Friedmann, que desarrolló una estrategia de rastreo llamada de *estímulos múltiples*. Aunque reducía el tiempo de examen, resultó ser poco práctica porque exigía una alta colaboración por parte del paciente que debía recordar e informar de cuantos estímulos había visto y su localización.

Poco después se pensó en estudiar solamente zonas aisladas del campo visual que tuvieran una mayor probabilidad de estar afectadas en ciertas patologías, como por ejemplo el área de Bjerrum en el glaucoma. Un ejemplo fue el programa Redux, que examinaba 14 puntos de la malla 30-2 en la zona comprendida entre los 15 y los 20 grados de excentricidad. Redux lograba reducir el tiempo de examen 4.42 veces, pero presentaba una menor precisión del MD que los métodos tradicionales.

Para mejorar la correlación con el MD, se eligió otra opción: reducir el número de puntos examinados sin concentrarse en un área en particular. De esta idea nacieron programas muy conocidos como el G1 de Octopus (59 puntos) y el 24-2 de Humphrey (54 puntos)<sup>112</sup>. Estos programas reducían el tiempo en la mayoría de los casos, aunque se seguía pensando que no era suficiente.

En la misma época, a principios de los 90, aparecía la primera publicación del Prof. González de la Rosa y el Dr. Abreu, que hablaba de una nueva estrategia denominada Delphi<sup>113</sup>. Para su desarrollo primero se estudiaron un gran número de campos visuales de pacientes con glaucoma mediante regresión múltiple y posteriormente se estudiaron solamente cuatro puntos seleccionados de esos campos visuales (cada uno de ellos situado en un cuadrante). Los resultados del programa Delphi revelaron que tenía una correlación de 0.98 con la perimetría *Bracketing* convencional cuando se comparaba el MD<sup>114</sup>, demostrando ser muy útil para el rastreo de glaucoma<sup>115, 116</sup>.

Se podría decir que estrategias como Delphi y similares que empezaron a aparecer dieron lugar a que la comunidad científica comenzara a creer en la posibilidad real de encontrar nuevas estrategias cortas con un alto grado de especificidad. Sin embargo, en el caso de Delphi y a pesar de los excelentes resultados que mostraba, la reducción drástica del número de puntos estudiados no terminaba de resultar convincente. En los años posteriores se seguiría investigando en la búsqueda de una estrategia corta que pudiera consolidarse.

Así fue y a raíz de las investigaciones de varios grupos especializados en perimetría, a finales de los años 90 se presentaron las estrategias *Tendency Oriented Perimetry* (TOP) en los perímetros Octopus y *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA) en los perímetros Humphrey. Ambos programas alcanzaron una gran difusión mundial en su momento y en la actualidad continúan siendo los más usados en el ámbito clínico. Recientemente se abre paso la estrategia Spark en los perímetros Oculus, la cual ha sido utilizada en el presente trabajo.

A continuación se expone una descripción de éstos programas por ser considerados los más relevantes.

- **Estrategias escalonadas: Fastpac y Dynamic**

Fastpac y Dynamic son estrategias relativamente simples, que están basadas en modificar la amplitud de los escalones luminosos. En el caso de Fastpac el salto es de tres en tres decibelios, sin inversión de la búsqueda. La técnica acorta el tiempo de examen en un 35-45% respecto a la de umbral completo y proporciona buenos resultados de reproducibilidad, pero aumenta la fluctuación a corto plazo y reduce la precisión del MD<sup>137</sup>. Por otro lado, la estrategia Dynamic se basa en ir haciendo los saltos más cortos en las zonas normales y más amplios en las zonas patológicas. Se obtiene una reducción del examen de un 46%, pero es más largo en pacientes con defectos profundos que en sujetos normales<sup>138</sup>. Al igual que el programa Fastpac, también reduce el MD, si bien en ambos esto puede ser el resultado de una disminución del efecto fatiga.

- **Perimetría Orientada Por Tendencias, TOP<sup>117</sup>**

El Prof. González de la Rosa diseña en 1996 la estrategia TOP para los perímetros Octopus, guiado por la certeza de que los puntos próximos en el campo visual tienen una sensibilidad íntimamente relacionada, y por tanto no son independientes entre sí. En base a esta teoría desarrolla una estrategia que solo muestra un estímulo en cada punto del campo visual, utilizando la respuesta obtenida de cada uno de esos puntos para determinar el umbral de los mismos así como el de los puntos adyacentes en su entorno. TOP logra determinar los umbrales por medio de un algoritmo de interpolación matemática que resulta ser significativamente más

corto. El examen se completa examinando secuencialmente cuatro mallas de puntos intercaladas entre sí. De esta forma y asumiendo que cada punto del campo visual está relacionado con los puntos próximos, la estrategia TOP se encarga de ir “esculpiendo” el campo visual por tendencias.

El resultado es una exploración reducida drásticamente en un 80% en tiempo con respecto a la estrategia de umbral completo, sin que esta reducción signifique perder precisión o reproducibilidad<sup>118, 119</sup>. Finalmente el tiempo de examen queda establecido entorno a los 2:30-3:00 minutos por ojo.

Multitud de estudios realizados en todo el mundo han demostraron que la estrategia TOP tiene una excelente correlación con la estrategia de umbral completo. Los primeros trabajos se realizaron con la malla 30-2<sup>117,120-122</sup> ampliándose posteriormente a la malla G1<sup>123</sup> mediante un proceso de interpolación algo más complejo, ya que se tienen en cuenta las diferentes distancias a las que se encuentran unos puntos de otros. Tanto con la malla 30-2 como con la malla G1 se realizaron estudios multicéntricos que también revelaron excelentes correlaciones con la estrategia convencional de umbral completo<sup>124, 125</sup>, además empleando solamente un 20% de tiempo con respecto a la misma.

En el ámbito clínico TOP es más usado con la malla 30-2 que fue su diseño original. Esta es una cuestión discutida, pero parece más lógico usar una malla regular en glaucoma que una malla irregular como la G1, la cual da preferencia a los puntos centrales del campo visual, siendo estos los últimos en afectarse en la enfermedad.

La crítica más importante en torno a TOP ha sido su tendencia a suavizar los bordes de los escotomas. Este hecho se debe al efecto de la interpolación de los puntos adyacentes, lo cual repercute desde el punto de vista de los parámetros estadísticos en unos valores de varianza de pérdida o irregularidad del campo más bajos que los obtenidos con otras estrategias. Sin embargo, aunque los valores de sLV sean más bajos, se mantienen correlacionados con el MD, ya que el volumen del escotoma sigue siendo el mismo. Por tanto, la diferencia real se produce en la visualización e interpretación del mapa topográfico en la escala de grises, que aunque muy ligera debe ser tenida en cuenta.

- **Estrategias de deducción probabilística: SITA y SPARK**

Estas técnicas perimétricas también se basan en disminuir el número de estímulos y utilizar los resultados de los puntos que ya han sido examinados para auxiliar en la estimación del umbral en otras localizaciones, salvo que en este caso se realiza el cálculo matemático de los puntos no explorados mediante una deducción probabilística.

- ❖ **Swedish Interactive Threshold Algorithm, SITA**<sup>126,127</sup>

En 1997, un año después de la presentación de TOP, Bengtsson y cols. introducen la estrategia SITA en los perímetros Humphrey. Se sabe que el algoritmo con el que funciona está basado en implicaciones matemáticas entre zonas cercanas del campo visual, así como en la probabilidad de estimación de los valores del umbral. Menos conocido es que realiza este análisis por cuadrantes. Lo cierto es que SITA logra una reducción importante en el tiempo de exploración en comparación con la estrategia de umbral completo, sin perder calidad en la prueba y manteniendo fuertes correlaciones con el MD respecto a la misma<sup>128-130</sup>.

Existen dos versiones: SITA-Standard que reduce el tiempo de examen en un 50% y SITA-Fast que llega al 70% de reducción, con una duración de exploración que varía aproximadamente entre los 3 y los 7 minutos (dependiendo del defecto del paciente).

SITA es una estrategia muy difundida y utilizada en todo el mundo. Sus resultados clínicos son comparables a los obtenidos en estrategias largas, como umbral completo<sup>131</sup>, o cortas, como TOP. Por ejemplo, Bass<sup>132</sup> comparó la duración del examen y la correlación entre el número y la posición de los defectos de la estrategia SITA-Fast con TOP. En su estudio observó que las correlaciones entre los defectos de ambas estrategias fueron similares.

En su día, Azuara-Blanco<sup>133</sup> también realizó un interesante trabajo en el que verificó la mayor rapidez de TOP con respecto a SITA-Fast e incluso la preferencia de los pacientes por la estrategia TOP. La coincidencia de ambos

programas a la hora de clasificar los campos visuales como normales o patológicos fue del 98.9%.

#### ❖ **SPARK**

La estrategia Spark es más reciente. Fue introducida en el año 2013 por el Prof. González de la Rosa y cols. en los perímetros de Oculus<sup>134</sup>. Se trata de una estrategia perimétrica rápida que se desarrolló como un refinamiento de la estrategia Delphi<sup>113, 135</sup>. Spark añade puntos y modifica los que han sido estudiados en dicha estrategia, llevando a cabo cuatro determinaciones de umbral en cuatro fases diferentes, lo cual proporciona un último valor umbral promediado. La duración de la prueba es de aproximadamente 3:00 minutos, aunque al final de la segunda fase ya se obtienen resultados útiles (1:30 minutos). La principal ventaja de Spark con respecto a otras estrategias cortas, es que al hacer un promedio de las fases, permite obtener resultados más estables y por tanto parece ser muy útil en el análisis de progresión<sup>136</sup>. Actualmente se comienza a extender su uso en EEUU y en Europa, en muchos casos como perimetría de screening, empleando su versión de dos fases.

Spark ha sido la perimetría utilizada en la presente tesis doctoral, por lo que en el capítulo “material y métodos” se hará un análisis pormenorizado sobre las bases de su funcionamiento.

#### **3.2.5. Estrategias perimétricas especiales**

Se han propuesto varias técnicas como alternativa a la perimetría estática automática “blanco sobre blanco” (W/W). La idea de proponer nuevos métodos de examen surgió a raíz del descubrimiento de diferentes grupos de células ganglionares (magnocelulares, parvocelulares y koniocelulares), responsables cada uno de ellos de una determinada función visual. Se quiso estudiar por separado a cada uno de estos grupos, con el pensamiento de que el glaucoma no afectaría de igual manera a estas poblaciones de células, por lo que ciertas funciones podrían verse afectadas de manera precoz en la enfermedad. Esta hipótesis estuvo en auge durante algunos años, por lo se realizaron múltiples estudios sobre ello e incluso se desarrollaron

técnicas perimétricas para el análisis selectivo de estos grupos de células ganglionares. En base a la experiencia, en la actualidad la comunidad científica tiende a pensar que la mayoría de estas perimetrías no obtienen resultados suficientemente contundentes para introducirse de manera única y generalizada como ha ocurrido con la perimetría blanco sobre blanco.

Cabe destacar que a lo largo de las últimas décadas las alternativas a blanco sobre blanco han ido desde renovar la perimetría cinética semiautomática con el modelo Octopus 900, pasando por la ilusión de crear una perimetría objetiva -basada en electro-retinograma, potenciales evocados multifocales e incluso en pupilografía-, hasta la propuesta de una perimetría Flicker o de «parpadeo». Muchas de ellas han demostrado no tener gran utilidad, por lo que a continuación se exponen las técnicas perimétricas alternativas que al menos han sido ampliamente discutidas y comercializadas.

→ **Perimetría azul-amarillo o de longitud de onda corta (short wavelength automated perimetry - SWAP)**

SWAP ha sido la perimetría de color más difundida a nivel mundial. Está basada en proyectar un estímulo azul sobre un fondo amarillo, y se comenzó a trabajar en ella en 1987 en la universidad de California, después de que algunos investigadores señalaran que la percepción del color se afectaba precozmente en el glaucoma<sup>139, 140, 141</sup>. Con esta idea se desarrolló un perímetro cuyo objetivo era estudiar de manera aislada las células ganglionares sensibles a estímulos de longitud de onda corta. Concretamente, se cree que en los pacientes con glaucoma se produce una discromatopsia adquirida en el eje azul/amarillo, debido a un daño precoz en las células encargadas de esta vía visual. La experiencia demostró que esta hipótesis es discutible, puesto que aunque se produjera dicho daño, en la mayor parte de los casos no se vería reflejado de forma contundente en un examen perimétrico de este tipo. Sin embargo, SWAP fue una perimetría que durante mucho tiempo ocupó numerosos artículos en revistas de impacto e incluso fue comercializada por Humphrey y copiada por otras empresas.

En la actualidad se sabe que con SWAP, la correlación entre la pérdida de la visión del color, la magnitud de la excavación y los defectos de campo visual son

extremadamente variables y fluctuantes con respecto a la perimetría convencional<sup>142</sup>. Este hecho tiene una razón de fundamento, y es que si analizamos este tipo de perimetría desde un punto de vista físico, el estímulo ( $\Delta I$ ) y el fondo ( $I$ ) tienen diferente longitud de onda y por tanto diferente naturaleza física. No se mide realmente un umbral diferencial ( $\Delta I/I$ ), por lo que la ley de Weber-Fechner no se cumple, y esto explica, en parte, porque se produce un incremento de la fluctuación.

Numerosos autores en diversos trabajos<sup>143-152</sup> discutieron durante años la sensibilidad, especificidad y estabilidad de los resultados que aportaba SWAP. Por un lado sus defensores aseguraban que además de ser muy precoz, proporcionaba excelentes correlaciones tanto con la perimetría convencional como con la CFNR<sup>153-156</sup>, mientras que sus detractores advirtieron que además de una fluctuación mayor tanto a corto como a largo plazo, mostraba una gran sensibilidad al efecto fatiga y al efecto aprendizaje, así como una gran pérdida de sensibilidad con la edad<sup>157-160</sup>.

La conclusión dejó ver que el perfil de paciente tenía que ser un sujeto joven, con transparencia total de medios, experiencia perimétrica y muy buena colaboración. Estas características no suelen corresponder con los pacientes reales glaucomatosos, por lo que las citadas desventajas supusieron que este tipo de perimetría nunca se llegara a implementar en la clínica rutinaria y comenzaron a disminuir las publicaciones sobre ella. En la actualidad se puede decir que la comunidad científica no ve SWAP como una perimetría especialmente útil y prácticamente se ha abandonado su uso.

#### → **Perimetría Flicker y de Ilusión de doble frecuencia (FDT)**

En la misma línea que SWAP y en relación al estudio de una función aislada de la vía visual, se han diseñado perimetrías basadas en examinar las sensibilidades al contraste estático y temporal. Estas son dos de las funciones fisiológicas más estudiadas como alternativas diagnósticas del glaucoma, sobre todo en la forma de *Flicker* (parpadeo) e *Ilusión de doble frecuencia*.

Parece ser que las células magnocelulares se encargan de los contrastes espaciales bajos y temporales altos, por lo que se han defendido desde sus inicios las perimetrías diseñadas para el estudio del contraste temporal en la visión periférica como un método de diagnóstico precoz en el glaucoma.

- **Flicker**

La perimetría Flicker o de «parpadeo» estudia la frecuencia crítica de fusión (FCF) globalmente o en diversas regiones del campo visual. La técnica global («full flicker») ha proporcionado buenas cifras de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, y aunque posiblemente Flicker funcione e indique un sufrimiento neuronal precoz, presenta grandes inconvenientes. Entre ellos destaca su incapacidad de medir la evolución de los defectos debido a un escaso rango dinámico, y lo que es más importante, el pretender del paciente una respuesta demasiado compleja, que pocos pueden proporcionar con precisión y que da como resultado un gran número de falsos positivos.

- **Ilusión de doble frecuencia (FDT)**

El fenómeno de “duplicación de frecuencia” fue descrito por primera vez por Kelly en 1966<sup>161</sup> naciendo a raíz de este hallazgo la perimetría de ilusión de doble frecuencia. Esta ilusión se basa en percibir un fenómeno visual en el que un estímulo de rejilla sinusoidal alternante (barras claras y oscuras) de frecuencia espacial baja, al ser modulado a una frecuencia temporal lo suficientemente rápida (25 Hz) en fase y contra-fase da la impresión de *duplicar* la frecuencia espacial. Es decir, aparentemente se presentan el doble de barras claras y oscuras de las que se encuentran presentes físicamente, o lo que es lo mismo, reducen su ancho a la mitad.

Al principio y comparando FDT con otros métodos, algunos autores avalaron que presentaba una buena correlación con la perimetría blanco-blanco<sup>162</sup>, principalmente en el glaucoma precoz<sup>163</sup>. Sin embargo, otros trabajos más recientes han ido contradiciendo a los iniciales en cuanto a su precocidad, debido a que ahora se sabe que en el glaucoma se afectan todas las células ganglionares, descartándose que exista una afectación preferente y contundente en una única vía visual.

En cuanto a la correlación de los resultados de FDT con el grosor de la CFNR, se observó que en los pacientes con sospecha de glaucoma no se presentaba una buena correlación ni con GDx<sup>164</sup> ni con HRT<sup>165</sup>. En cambio, en pacientes con

glaucomas avanzados GDx y FDT sí presentaban resultados concordantes<sup>166</sup>. En la comparación de FDT con OCT, se ha demostrado que este último es un método más eficaz en la detección del glaucoma que FDT<sup>167</sup>.

Al igual que la perimetría Flicker, la técnica FDT tiene el inconveniente de requerir un alto nivel de colaboración por parte del paciente si se lleva a cabo correctamente. En teoría, el paciente debería pulsar el botón de respuesta al detectar el estímulo con el doble de frecuencia espacial (umbral de reconocimiento). En realidad, esto parece no ocurrir, y el sujeto pulsa cuando detecta “algo” destacado respecto al fondo (umbral de detección).

Hoy se considera a FDT un sistema de diagnóstico útil, principalmente por su bajo coste, pero no se ha podido demostrar que sea superior a la perimetría convencional, ni que sea capaz de mejorar la capacidad de evaluar progresión de la misma. Su versión comercializada más relevante se denomina Matrix FDT, comercializada por Humphrey.

### → Estrategia Pulsar

Pulsar es un método perimétrico desarrollado por el Prof. Manuel González de la Rosa y Marta González Hernández, que ha sido implementado y comercializado recientemente en el perímetro Octopus 600 por Haag-Streit. El objetivo de Pulsar es medir la parte descendente de la curva de visión de contraste en el campo visual periférico<sup>168</sup>, lo cual es útil para el diagnóstico precoz de glaucoma. Para ello se emplean estímulos que combinan resolución espacial (SR) y contraste (C), definiéndose su escala en “unidades src”, bien en movimiento o bien en pulsos en su modelo experimental y solamente en pulsos en el comercial. Por tanto, esta estrategia tiene la capacidad de examinar varias funciones visuales como resolución espacial, contraste, movimiento y modulación temporal, que teóricamente están vehiculizadas por los sistemas parvo y magnocelular.

A diferencia de otras estrategias no se centra el estudio de una sola vía visual, sino que intenta evaluar al mismo tiempo si hay una afectación precoz en varias de las funciones de los grupos celulares, obteniendo una respuesta más contundente que las alcanzadas con otras estrategias que siguen esta línea. Se cree que su precocidad se

debe a que sus estímulos dejan de percibirse cuando la velocidad de conducción del nervio óptico se altera, al no llegar individualizadas a la corteza las imágenes en fase y contrafase.

Por el tipo de estímulo utilizado, se trata de una estrategia diferente a todas las comentadas anteriormente. Busca ser más independiente de la colaboración del paciente al emplear un estímulo más simple, pretendiendo una respuesta menos compleja. El estímulo consiste en una onda comparable a la que hace una gota al caer sobre el agua. Esta onda se presenta de forma alternante en fase y contra-fase a razón de 30 ciclos por segundo. El tamaño del estímulo es de 5 grados y decrece en contraste desde el centro hacia la periferia, siendo mostrado durante 500 msec. En su conjunto es iso-luminante con el fondo de 100 asb del instrumento<sup>169</sup>. Al igual que en la perimetría convencional y en otras funciones biológicas, existe una disminución de la sensibilidad por cada año de vida (0.09 src)<sup>170</sup>.

En cuanto a la fluctuación, se ha demostrado que produce una reducción del 27% con respecto a la perimetría convencional y que es muy baja tanto en sujetos normales como en hipertensos y glaucomas<sup>171</sup>. Aunque con la edad se produce un incremento de la fluctuación, este no es significativo utilizando Pulsar<sup>172</sup>.

Por otro lado, la perimetría Pulsar presenta una alta especificidad, un menor efecto aprendizaje y una mayor sensibilidad que otros procedimientos que han sido propuestos para el mismo fin, como la perimetría de ilusión de doble frecuencia (FDT)<sup>173, 174</sup>. Además varios estudios<sup>175, 176</sup> demostraron que Pulsar presenta una mayor sensibilidad para detectar pérdidas iniciales del campo visual que la prerimetría convencional blanco-blanco, obteniendo la máxima sensibilidad y especificidad con sLV.

No obstante, como todas las estrategias tiene sus limitaciones, siendo una de las más importantes su gran sensibilidad a la corrección óptica. Para resolver este problema y obtener resultados óptimos, de manera previa a cada exploración, el sistema realiza una valoración de la agudeza visual con estímulos similares a los empleados durante el examen<sup>177</sup>.

Pulsar también ha sido objeto de crítica por algunos investigadores, debido a su supuesta incapacidad de medir progresión, en base a que los umbrales periféricos

alcanzan más fácilmente la condición de escotoma absoluto. Para compensar esta limitación impuesta por el rango dinámico en pacientes con defectos profundos (>9 dB), sus autores sugieren como solución usar Pulsar asociado al programa de análisis de progresión TNT (*Threshold Noiseless Trend*). Con TNT, el análisis de regresión de cada punto se detiene cuando se alcanza por primera vez el grado de escotoma absoluto. Esta información se congela y se analiza la progresión exclusivamente utilizando la información de progresión de los puntos en los que no se ha «tocado fondo» en el rango dinámico, generalmente más centrales. De esta manera se evita establecer una falsa interpretación de estabilidad en aquellos puntos en los que se ha alcanzado el fondo de rango dinámico del instrumento, cuyo umbral permanecerá inamovible en 0dB.

### **3.3. Técnicas de diagnóstico estructural**

El análisis por imagen del nervio óptico y de la CFNR ya forman parte de los protocolos establecidos para el diagnóstico de glaucoma. A continuación se detallan los instrumentos que han tenido gran presencia en la práctica clínica y los que están en pleno auge.

#### **3.3.1. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)**

### **OCT**

Aprovechando el enorme progreso de los últimos años, la tecnología dedicada a la obtención de imágenes oculares ha alcanzado altas cotas de sofisticación. El método que mayor interés ha suscitado recientemente es la tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés Optical Coherence Tomography), que fue propuesta inicialmente por Huang y colaboradores en 1991<sup>178</sup>. Posteriormente ha tenido un tremendo impacto en la formación de imágenes “in vivo” de enfermedades de la retina. Se ha desarrollado como una técnica no invasiva que permite la visualización de las alteraciones microestructurales de la arquitectura retiniana. Esta modalidad se utiliza ahora ampliamente por los oftalmólogos para una variedad de indicaciones, por lo que se ha convertido en una técnica de diagnóstico estándar.

→ Generalidades de la OCT

La tomografía de coherencia óptica se basa en un principio óptico conocido como *interferometría de baja coherencia*. Albert Michelson fue su inventor (Premio Nóbel de Física en 1907), y la utilizó inicialmente para medir distancias con una gran precisión. Este concepto aplicado a la técnica de OCT permite medir e interpretar distancias en los tejidos estudiados mediante la respuesta a una señal luminosa. A través de la OCT es posible obtener imágenes de alta resolución correspondientes a micro-estructuras biológicas, midiendo la luz retro-dispersada y la luz reflejada<sup>179</sup>.

El modo de tomar la imagen tomográfica es similar al de la ecografía ultrasónica. La diferencia reside en que la OCT utiliza luz en lugar de sonido. Al emplear un haz de luz en lugar de ondas acústicas es posible medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras, a diferencia de la escala de 100 micras que es capaz de resolver el ultrasonido. Esto se debe a que la velocidad de la luz es casi un millón de veces superior que la del sonido. La interferometría de coherencia óptica no requiere contacto con el tejido examinado, por lo que proporciona rápidamente y sin invasión imágenes de la córnea, el cristalino y la retina. Como limitación, requiere una transparencia suficiente de los medios ópticos que permita obtener una señal detectable.

De esta forma un equipo de OCT se basa en un interferómetro de Michelson con una fuente de luz de baja coherencia y ancho de banda relativamente ancho (longitud de coherencia corta). El interferómetro de Michelson está compuesto de 4 elementos básicos: una fuente de luz, un divisor de haz, un espejo de referencia y un detector.

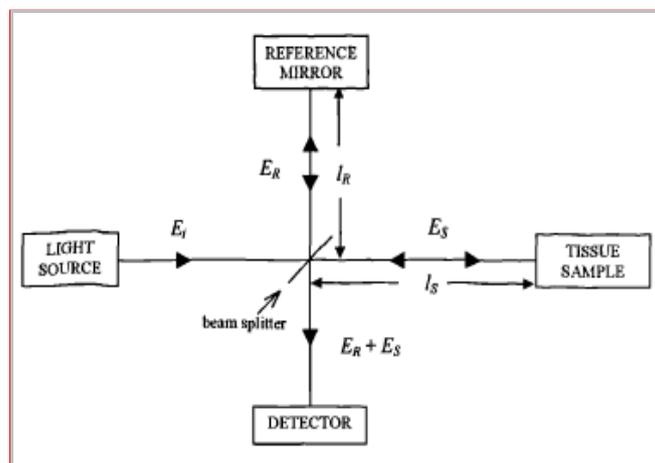


Figura 12: Interferómetro de Michelson

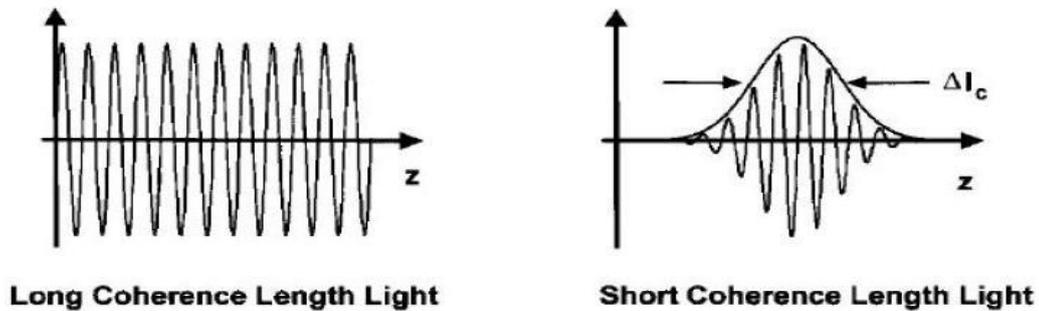
La *figura 12* muestra un diagrama esquemático de un interferómetro de Michelson. La fuente de luz suele ser un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (de 820 nm a 830 nm según la generación del equipo). Este haz incidente,  $E_i(t)$ , se divide en dos haces en el divisor; una porción del haz  $E_s(t)$  penetra en la retina y otra porción  $E_R(t)$  se refleja hacia el espejo de referencia que se encuentra en una posición conocida en el espacio. El rayo que incide sobre la retina se somete a una reflexión parcial siempre que encuentre una estructura o superficie dentro del tejido. Así, el haz reflejado que viaja de regreso hacia el divisor de haz, contiene múltiples 'ecos' a partir de las interfaces dentro del tejido, y el haz que incide sobre el espejo de referencia se refleja de vuelta hacia el divisor de haz. Estos dos haces reflejados se recombinan en el divisor del haz, y la señal resultante  $E_R(t) + E_S(t)$  es analizada por el detector. Dado que la distancia a la que se encuentra el espejo de referencia en movimiento puede conocerse, podemos localizar la distancia a la que se encuentra la estructura de la retina que ha producido una onda que ha coincidido con el reflejo proveniente del espejo de referencia. Representando gráficamente las diferentes distancias a las que se ha producido el fenómeno de interferencia, se puede obtener una imagen con dirección axial (A-scan). El registro repetido de múltiples 'A-scans' contiguos y su alineación apropiada permiten construir una imagen tanto bidimensional como tridimensional de la retina, es decir, una información tomográfica.

La fuente de luz para el interferómetro suele ser un diodo compacto superluminiscente (LED), operativo en la región del infrarrojo, que está acoplado directamente en una fibra óptica que funciona como un divisor de haz. El haz de interferencia resultante se analiza por un fotodiodo.

En caso de luz monocromática, la longitud de onda de la fuente de iluminación es única. Sin embargo, con la utilización en la OCT de luz policromática se tiene que definir un valor central de  $\lambda$ . Este valor se denomina longitud de onda *portadora* y hace referencia al promedio del valor de  $\lambda$  que comprende el espectro.

Por lo tanto, hablar de **baja coherencia de la luz** utilizada en la OCT hace referencia a que la longitud de onda fluctúa en torno a un valor determinado ( $\lambda$  portadora), de tal forma que la coincidencia de los picos de interferencia es lo que captura el detector, lo cual permite discernir entre el reflejo producido por una estructura, del reflejo producido por una estructura inmediatamente posterior o anterior.

La longitud de coherencia es inversamente proporcional al ancho de banda. Cuando la luz de baja coherencia se utiliza en el interferómetro, se observa la interferencia sólo cuando las longitudes de la trayectoria de la referencia y los brazos de medición se hacen coincidir dentro de la longitud de coherencia. En la OCT se emplea un gran ancho de banda y por tanto una longitud de coherencia corta (Fig. 13).



**Figura 13:** Izquierda: longitud de onda fija. Derecha: longitud de onda variable entorno a una  $\lambda$  central o portadora.

→ **Resolución en la OCT**

El **límite de resolución axial** determina qué grosor mínimo deben tener las capas retinianas para poder distinguirse. La resolución axial viene determinada por la fuente de luz, y no por las condiciones de focalización de ésta sobre la retina. Debido al doble paso de la luz en el brazo objeto, el límite de resolución axial de un sistema de OCT es la mitad de la longitud de coherencia de la fuente, y puede ser descrita en el caso de una fuente de luz gaussiana como:

$$\Delta z = \frac{l_c}{2n} = \frac{2 \ln 2}{n\pi} \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} \approx 0.44 * \frac{\lambda_0^2}{\Delta\lambda} \quad (1)$$

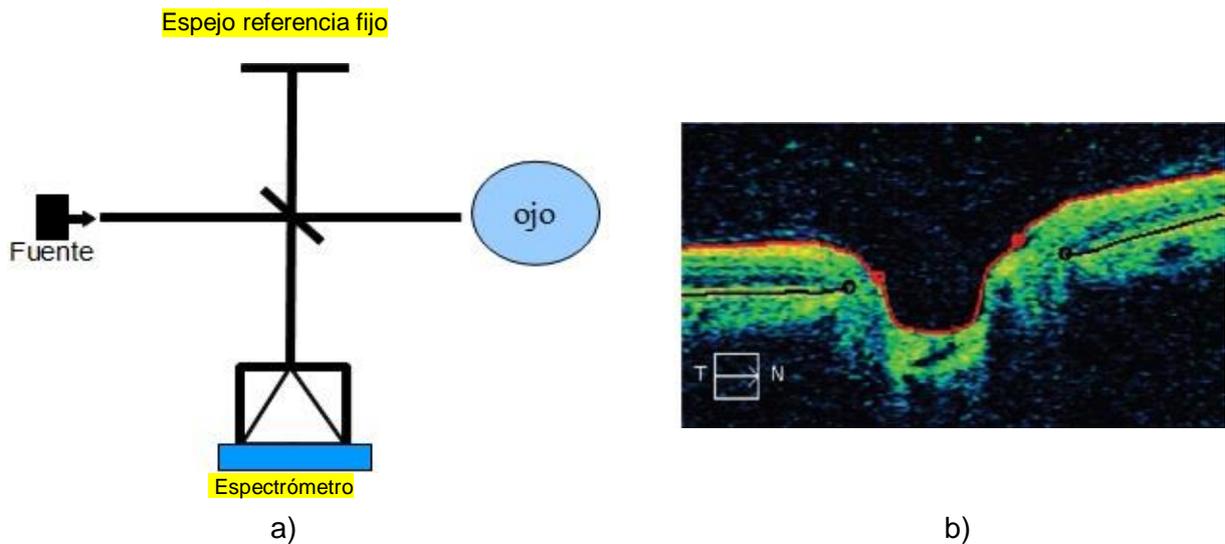
donde  $n$  es el índice de refracción de la muestra (sistema ocular). La ecuación (1) confirma el hecho de que el límite de resolución axial es inversamente proporcional al ancho espectral de la fuente ( $\Delta\lambda$ ).

→ **Dominios de la OCT**

Actualmente, la OCT se puede dividir, según el sistema que utilice, en OCT de dominio temporal (TD, del inglés Time Domain) y OCT de dominio espectral (SD, del inglés Spectral Domain). A diferencia de la OCT de dominio temporal, cuando se utiliza el dominio espectral es posible adquirir toda la información sin necesidad de barrer axialmente con el espejo. El barrido axial in situ, retrasa el tiempo de captura de la imagen y esto implica movimientos del ojo o posibles parpadeos, que repercuten en una disminución de la calidad de la imagen tomográfica.

Los sistemas más actuales, (como el que hemos utilizado para esta tesis doctoral) incluyen dominio espectral. En el caso del dominio espectral hablaremos del *dominio de Fourier*, cuya operación se basa en la demodulación (proceso de recuperación de una señal) a la salida, del espectro óptico, que viene incluido en un interferómetro de baja coherencia<sup>180</sup>. El interferómetro obtiene la información mediante la evaluación del espectro, que contiene la interferencia entre la luz reflejada y un espejo estacionario. La diferencia clave es que en un sistema SD-OCT la longitud del brazo de referencia es fija. Las interferencias se obtienen para diferentes  $\lambda$  simultáneamente y la luz de salida del interferómetro se analiza con un espectrómetro (de ahí el término “dominio espectral”). El espectrómetro resuelve las interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente usando una transformada de Fourier, que llamaremos TF. Debido a la relación de Fourier, la exploración de la profundidad puede ser inmediatamente calculada por una TF de los espectros adquiridos, sin necesidad de movimiento del brazo de referencia. Por último, la señal es detectada por un fotodiodo y se procede a la digitalización de la misma (Fig. 14).

Se puede demostrar que el espectro medido a la salida del interferómetro contiene la misma información que una exploración axial del brazo de referencia. Actualmente existen en el mercado varios modelos: SD-OCT, SD OCT-1000 y Cirrus HD-OCT, entre otros.



**Figura 14:** a) Esquema básico de la OCT en el dominio espectral. b) Imagen de entrada del nervio óptico con HD- OCT Cirrus en el dominio espectral.

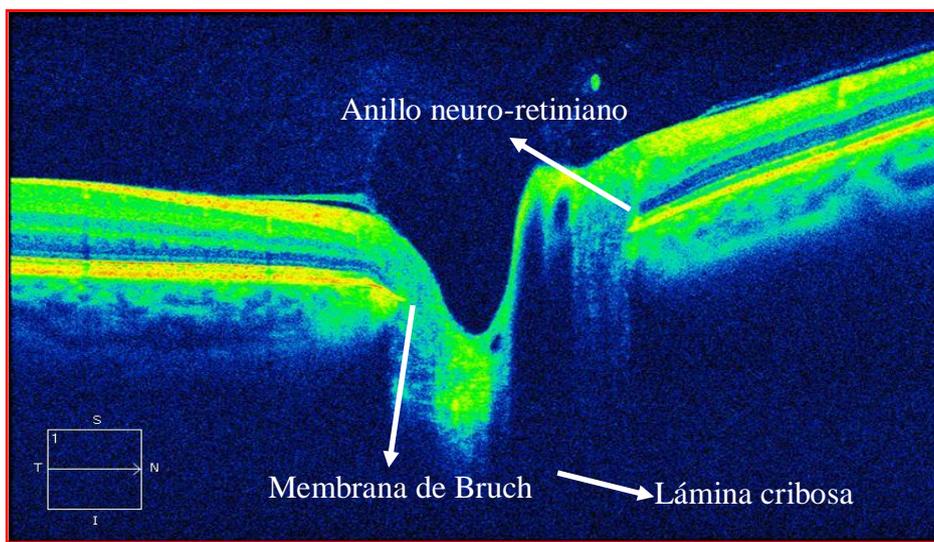
La principal razón que determina la supremacía del SD-OCT en comparación con el TD-OCT es su sensibilidad superior o una relación señal-ruido mejorada, que logra eliminar los artefactos de la imagen. Se produce una mayor penetración así como un aumento en la velocidad de adquisición de la imágenes<sup>181</sup>. Gracias a estas características ha sido posible un gran avance en los estudios clínicos.

### → Interpretación de las imágenes de tomográficas

Para facilitar la interpretación de las imágenes obtenidas se asignan determinados colores a las diferentes estructuras de la retina, de tal manera que estos colores estarán condicionados por la intensidad de las respuestas. Como no son los colores retinianos reales, se designan como un algoritmo pseudo-cromático<sup>182</sup>. El software asigna colores fríos (azul, verde, negro) a las estructuras con baja reflectividad, y colores cálidos (amarillo, naranja, rojo) a las estructuras con mayor reflectividad. En una OCT realizada sobre una retina normal, la capa de fibras nerviosas y el epitelio pigmentario son las capas anatómicas con mayor reflectividad y estarán representadas por colores cálidos (rojo-naranja). Las capas retinianas medias tienen una reflectividad

media y el color predominante es el verde. Los fotorreceptores ubicados justamente por encima del epitelio pigmentario tienen una reflectividad baja. Las estructuras con alta reflectividad anómala incluyen áreas con densa pigmentación, tejido cicatricial, zonas de neo-vascularización y exudados duros.

No se debe olvidar que los colores únicamente representan a las propiedades ópticas de los tejidos, no a éstos en sí (distintas estructuras pueden aparecer representadas con igual color), es decir, no es una imagen real (Fig. 15). No obstante sí representa las verdaderas dimensiones de la estructura medida.



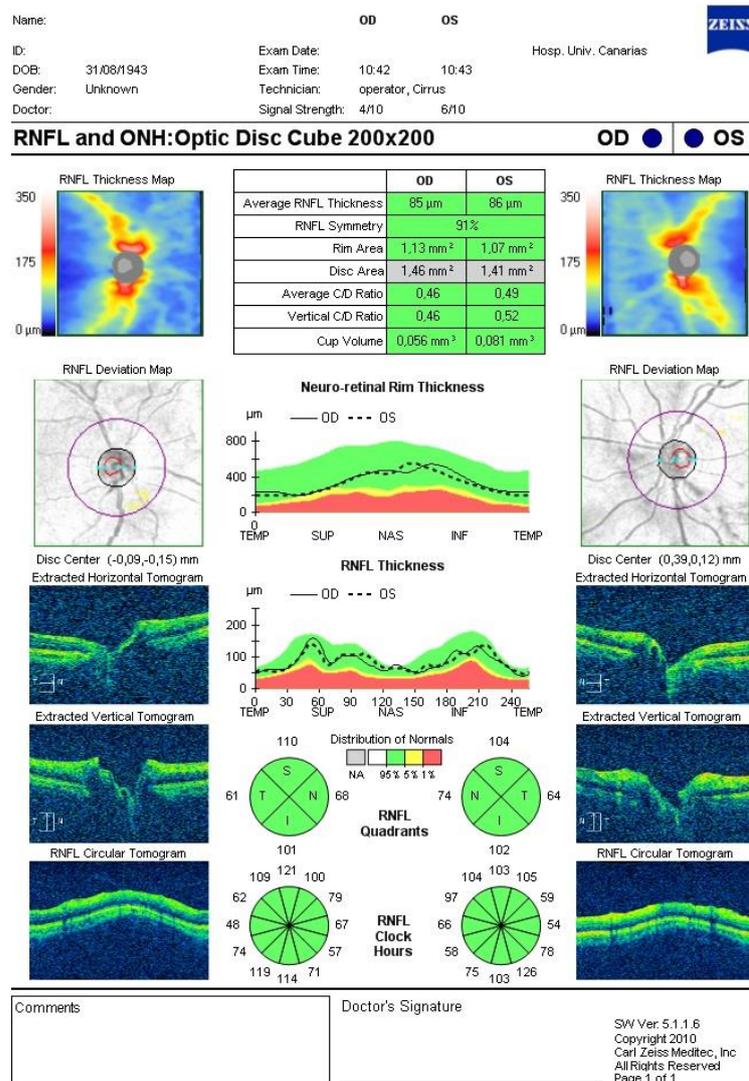
**Figura 15:** Imagen tomada con OCT Cirrus, correspondiente a las diferentes capas del nervio óptico de un sujeto sano.

### → Descripción del análisis del nervio óptico y CFNR en OCT Cirrus

Cabe destacar que el análisis de nervio óptico con OCT es relativamente reciente, pues inicialmente solo se usaba la tomografía de coherencia óptica para la región macular. Con la incorporación del análisis de nervio óptico se ha producido un gran avance para los especialistas en glaucoma, debido a que ahora es posible obtener valores exactos de la medida del disco, anillo neuro-retiniano, cociente vertical copa disco, y capa de fibras nerviosas de la retina. Estos valores sumados a la valoración del campo visual ofrecen una idea del diagnóstico más certera, pues se obtiene una

combinación de datos estructurales y funcionales que ayudan en la decisión de tratamiento.

Si se observa el análisis impreso que proporciona el OCT Cirrus (Fig. 16), vemos que en la parte superior se encuentran los datos personales del paciente y a continuación el análisis de cada ojo. El mismo está compuesto por imágenes de la entrada del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas, con sus valores numéricos y gráficas correspondientes. La capa de fibras nerviosas se analiza por cuadrantes (TSNI) y se compara con una base de datos normativa, de tal manera que los valores en verde representan la normalidad en la escala de colores.



**Figura 16:** Impresión única de un análisis OCT Cirrus correspondiente al nervio óptico y a la CFNR.

### **3.3.2. Oftalmoscopía confocal de barrido láser (cSLO - HRT)**

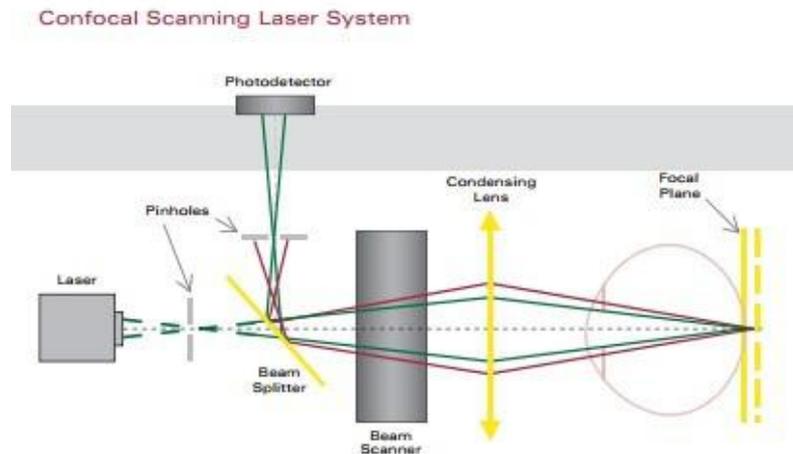
#### **→ Generalidades del cSLO**

La imagen confocal fue la primera tecnología de alta resolución aplicada al ojo<sup>183, 184</sup> en 1981 por Webb y cols. Desde entonces se ha avanzado hasta lo que es hoy en día la oftalmoscopía confocal de barrido (cSLO); un método de examen ocular utilizado para captar una imagen de la retina con un alto grado de sensibilidad espacial. Es útil en el diagnóstico de glaucoma, la degeneración macular y otros trastornos de la retina.

Con cSLO, la obtención de la imagen es inmediata y dinámica por lo que se pueden variar distintos parámetros (intensidad de luz, apertura confocal, enfoque y modo de incidencia del haz luminoso), hasta conseguir imágenes óptimas.

#### **→ Descripción del cSLO**

El método confocal disminuye la luz no deseada, centrándose en la luz detectada a través de un pequeño orificio o estenope, situado en la parte delantera del fotodetector. La posición de la apertura confocal determina a partir de qué capa, en el fondo de ojo, se recoge la luz reflejada, permitiendo así la realización de la imagen tomográfica<sup>185</sup>. Que el sistema sea confocal significa que los puntos de la fuente, de la imagen y del detector son conjugados a través de todo el sistema. Esta técnica tiene ventajas en la formación de imágenes tales como un aumento de la resolución o una mejora de la relación señal-ruido.



**Figura 17:** Esquema de un oftalmoscopio confocal de barrido.

La *figura 17* muestra un diagrama esquemático de un oftalmoscopio confocal de barrido. Se utiliza una fuente de luz monocromática, la cual emite un haz de luz que pasa por un estenope, de tal manera que obtenemos una fuente puntual. Este punto de luz pasa por el sistema óptico; el haz emitido se dirige en el eje OX y en el eje OY a lo largo de un plano de enfoque perpendicular al eje óptico (eje z), hasta llegar a la retina, donde recoge un único punto de la misma. Se utilizan dos espejos oscilantes para obtener una amplitud de  $15^\circ \times 15^\circ$ , es decir, una imagen de dos dimensiones reflejada desde la superficie de la retina y del disco óptico. La luz reflejada hace el recorrido de vuelta y un detector mide esa luz desde cada punto en la imagen, después de pasar a través de otro estenope, situado al final del sistema.

La profundidad del plano focal se ajusta automáticamente por el desplazamiento de la apertura confocal, adquiriéndose múltiples secciones ópticas a través del tejido de interés, con el fin de crear una imagen tridimensional en capas. Por lo tanto, la imagen tridimensional contiene información de múltiples planos focales, ya que el plano focal se desplaza a través del tejido retiniano<sup>186</sup>.

La fuente puntual y el detector puntual son puntos conjugados a través del oftalmoscopio, y estos a su vez son conjugados del punto de la retina sobre el cual se está formando la imagen. Este hecho es lo que hace que el sistema sea *confocal*.

### → Sistemas comerciales cSLO

Como sistema comercial más extendido se encuentra el Tomógrafo de Retina Heidelberg (HRT I, HRT II y HRT III). Se trata de un oftalmoscopio confocal de barrido, que utiliza un rápido escaneado empleando un láser de diodo de 670 nm, con el objetivo de adquirir imágenes del segmento posterior ocular.

Se obtienen 16 imágenes tomográficas confocales en un espesor total de 1 mm. No se requiere dilatación pupilar, aunque sí un cierto grado de colaboración por parte del paciente, ya que la adquisición de imágenes dura 1,6 s. Debido a que el campo de exploración retiniano es de 15°, debe centrarse perfectamente en la papila para que los datos obtenidos sean reproducibles.

El explorador debe delimitar manualmente los límites de la papila óptica y establecer el plano de referencia para que el software determine una serie de parámetros topográficos, entre los que destaca el área y el volumen de la excavación papilar y del anillo neuro-retiniano, el índice CSM (*Cup Shape Measure*) y la relación copa/disco.

Aunque el instrumento proporciona una medida de la capa de fibras nerviosas, es una medida indirecta obtenida a partir de la elevación global de la retina en las zonas analizadas. Como exploración puntual de un paciente, intenta establecer el diagnóstico de daño glaucomatoso inicial con una sensibilidad-especificidad en torno al 80-90%, en el mejor de los casos<sup>187</sup>.

Un factor importante a tener en cuenta cuando se realizan mediciones múltiples a lo largo del tiempo es la calidad de la alineación de la imagen. Dado que el dispositivo HRT la realiza automáticamente, obtenemos una mayor fiabilidad. Así mismo, como el principal objetivo de cualquier metodología diagnóstica es adquirir resultados de alta calidad, se usa la desviación estándar de las mediciones para clasificar la calidad de la imagen. Por tanto, cuanto menor es la desviación estándar, mayor es la calidad.

Una clasificación importante que incorpora el HRT es el Análisis de Regresión de Moorfield (ARM). El área del borde neuro-retiniano es la principal variable medida, la cual se representa como una parte (un sector) o como el área total (global). Este análisis permite comparar estadísticamente el área del borde global y sectorial medido,

con una base de datos normativa corregida por edad y según el tamaño papilar. De esta manera si los valores del anillo neuro-retiniano para un sector se encuentran dentro del intervalo del 95% de la distribución normal, el programa marca el sector como normal en color verde, si los valores son limítrofes aparecerá un signo de exclamación amarillo, y si están fuera de límites normales veremos una cruz roja.

Para evaluar progresión con HRT (posibles cambios en el área del borde), se usan como referencia las dos primeras imágenes obtenidas en la primera visita. Con ellas obtenemos un análisis estereométrico global/sectorial de dicho área. En la práctica clínica, pueden usarse también los acontecimientos (eventos) al evaluar los cambios del borde con ARM. Por ejemplo, un sector en el momento basal considerado dentro de los límites normales (marca verde) o en valores limítrofes (signo de exclamación amarillo) puede cambiar con el tiempo a un valor confirmado fuera de los límites normales (cruz roja). Esto puede considerarse un acontecimiento de cambio.

Es de interés señalar que desde que la OCT proporciona los parámetros relacionados con el nervio óptico, el uso de HRT se encuentra en declive.

### **3.3.3. *Combinación de técnicas OCT + cSLO: OCT Spectralis***

Debido a que estas dos técnicas (OCT y cSLO) ofrecen buenas imágenes, algunos investigadores han optado por la combinación de ambas en un solo instrumento. Esta combinación ha dado como resultado una serie de ventajas posteriores, como una precisa correlación entre la tomografía y la arquitectura topográfica de la retina. Este hecho se traduce en un aumento en gran medida de la calidad de la imagen, dando lugar a un impresionante detalle y contraste, debido a la reducción de ruidos. Se abren por tanto nuevas perspectivas en el estudio de la patogénesis y alteraciones morfológicas de enfermedades de la retina, y se consolida como una valiosa herramienta de investigación debido a su capacidad de evaluar la morfología de la retina in vivo.

Por tanto, nos encontramos ante la OCT en el dominio espectral que permite la adquisición de imágenes de alta resolución a alta velocidad (minimiza los artefactos de movimiento), obteniendo volumen tridimensional. A este avance se suman los cSLO disponibles comercialmente, que además de su alta resolución transversal permiten la grabación de varias modalidades de imágenes tales como fluoresceína o angiografía

(ICG) y auto-fluorescencia del fondo de ojo (FAF) <sup>188</sup>. Como sistema comercial se encuentra en la actualidad OCT Spectralis (*Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania*).

### → Descripción y funcionamiento de las técnicas combinadas

Para llevar a cabo ésta combinación de técnicas se utilizan fuentes de luz diferentes que permiten adquirir simultáneamente dos imágenes diagnósticas. Un haz láser explora permanentemente el fondo de ojo, observando los movimientos de éste. A su vez sirve como referencia para poder conducir el segundo haz sobre la posición apropiada para la adquisición de la imagen de sección transversal propia de OCT. En sentido figurado, este seguidor de ojo activo “congela” el barrido OCT sobre la imagen de fondo del ojo manteniéndolo siempre exactamente en la posición deseada, incluso en caso de movimientos oculares. Por tanto, este sistema nos permite hacer el barrido OCT a la vez que se realiza la observación de la retina con el sistema confocal, monitorizando la retina y controlando dónde realizamos el examen de OCT. Esto permite la generación de imágenes OCT libres de artefactos producidos por movimientos del paciente y por consiguiente un aumento de la calidad del sistema.

- **Función de alineación ocular automática**

La combinación de cSLO + OCT-SD incluye la citada tecnología de seguimiento que se bloquea en una ubicación específica en la retina y reubica el sitio en los exámenes posteriores para mejorar el seguimiento de la progresión de la enfermedad y las decisiones de tratamiento. Para mayor claridad de la imagen, la función de reducción de ruido (la cual es propiedad de Heidelberg) reduce la resolución axial de 7 micras a 3,5 micras. El dispositivo formador de imágenes de doble haz captura al mismo tiempo una exploración de referencia y de sección transversal para un registro fiable y preciso.

- **Análisis de la CFNR**

Los protocolos de análisis incorporados en el Spectralis SD-OCT de Heidelberg, establecen, calculan y analizan múltiples parámetros morfométricos estructurales del nervio óptico y grosores de la CFNR a partir de las tomografías realizadas. El protocolo de grosor promedio de la CFNR, proporciona parámetros cuantitativos y gráficas del grosor de la CFNR a partir de las tomografías obtenidas por el protocolo de barridos circulares alrededor del disco óptico (región peri-papilar). También proporciona datos cuantitativos acerca de la asimetría de la CFNR peri-papilar observada entre los análisis de ambos ojos.

Además, este dispositivo incorpora una base de datos normativa que permite comparar los valores del grosor de la CFNR (en los sectores retinianos) y los valores de los diferentes parámetros analizados, con los valores de normalidad incluidos en la base de datos. Si estos valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95% de la distribución de normalidad, el programa lo interpreta como un valor normal, y es presentado sobre un fondo verde (en blanco si se encuentra en el 5% de los valores de espesor de la CFNR más altos ajustados por edad); si está entre el 95% y el 99% se representa en amarillo y por encima del 99% en rojo (Fig. 18).

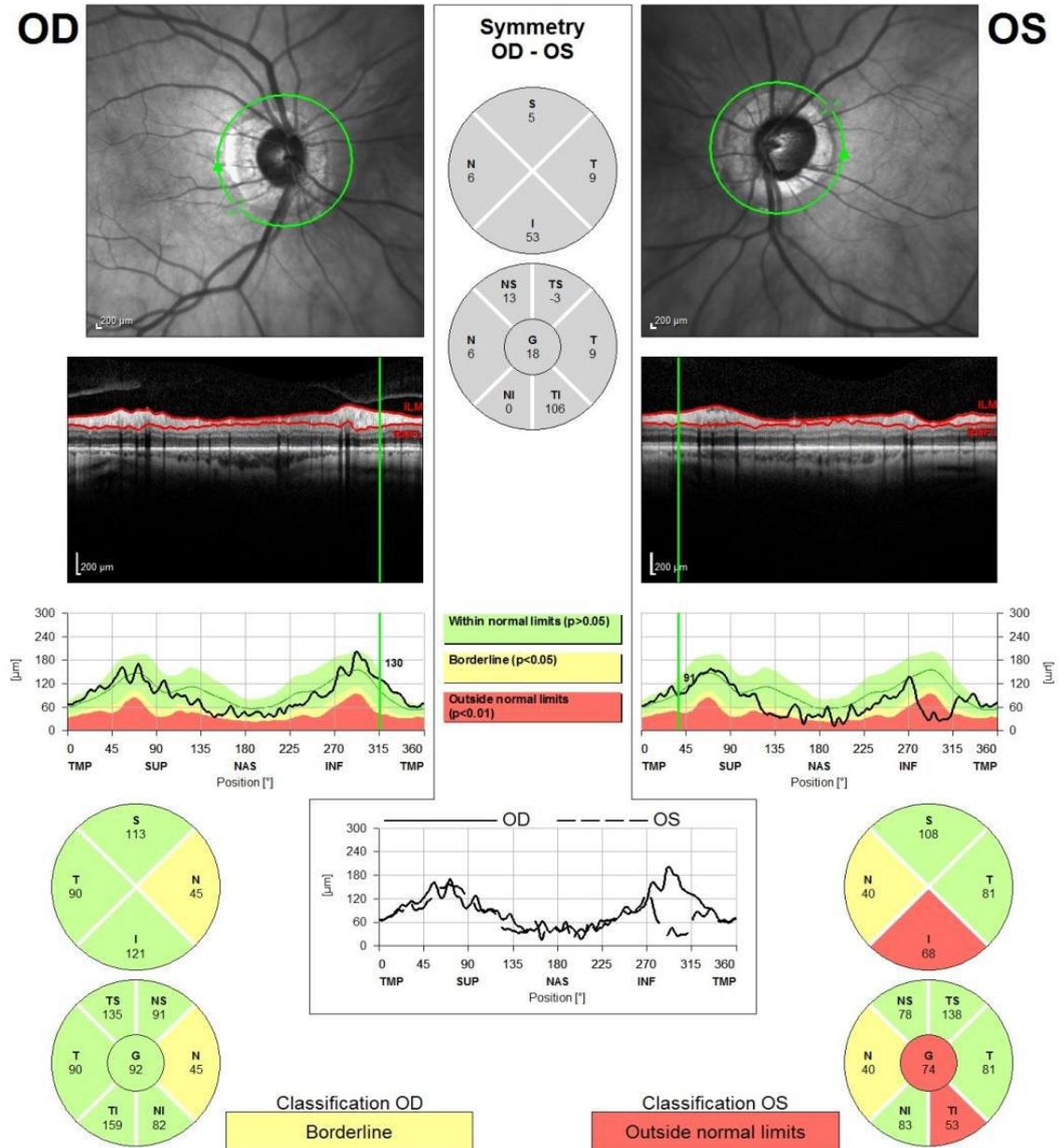
**Spectralis  
RNFL Basic Report OU**



Patient: Glaucoma SPECTRALIS  
Patient ID: ---  
Diagnosis: ---

DOB: 11/may/1964  
Exam.: 07/dic/2007  
Comment: ---

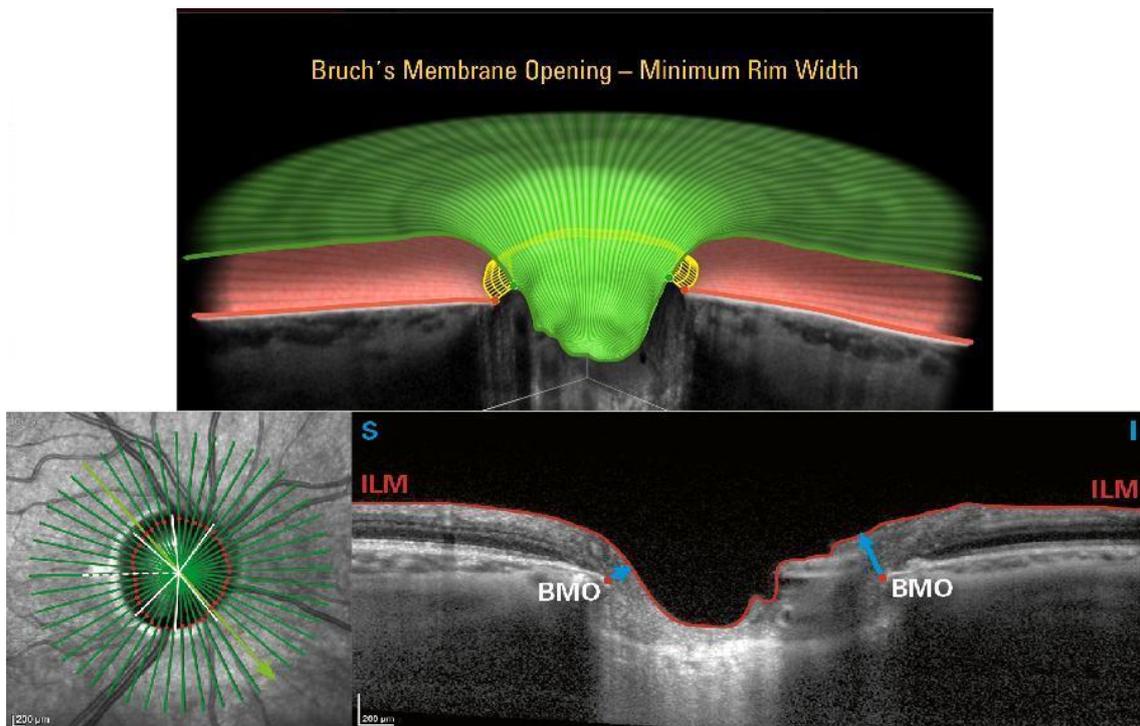
Gender: F



Notes:  
Date: 22/05/2011      Signature:

**Figura 18:** Impresión única de un análisis con Spectralis SD-OCT correspondiente a la CFNR.

Más allá de la comodidad que supone obtener dos pruebas diagnósticas como son OCT y cSLO simultáneamente en un mismo instrumento y el ahorro de tiempo que esto supone, una de las mayores ventajas de la combinación es que proporciona la seguridad de evaluar de forma continua y automática una región exacta de la retina con una mayor resolución. Por contra, uno de sus grandes inconvenientes en comparación con el análisis de OCT tradicional, es que hasta el momento no proporciona valores de área del disco, mediciones del anillo neuro-retiniano, ni cociente vertical copa/disco. En su lugar añade un nuevo análisis *Premium* para glaucoma basado en la medición en la apertura de la membrana de Bruch (BMO), siendo este un nuevo concepto que se encuentra en estudio, pues según los primeros trabajos publicados ofrecería una capacidad diagnóstica igual o superior que otros parámetros empleados en glaucoma<sup>189, 190</sup> (Fig. 19).



**Figura 19:** Análisis de la BMO ofrecido por OCT Spectralis en su modalidad *Glaucoma Premium*.

### 3.3.4. Polarimetría láser: GDx

La polarimetría láser fue diseñada con el propósito de evaluar el grosor de la CFNR, debido a que esta estructura presenta una alta birrefringencia lineal. El espesor de la CFNR se obtiene al medir el retraso total de la luz reflejada desde la retina, siendo este retraso proporcional a la birrefringencia y al espesor de la CFNR. Se ha demostrado que es capaz de discriminar ojos sanos de glaucomatosos, así como la progresión glaucomatosa<sup>191-193</sup>. El sistema actual denominado GDx-VCC (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublín, CA, USA) es un oftalmoscopio láser a la vez que escáner confocal, integrado con un polarímetro. Emite un láser de infrarrojo de 780 nm y analiza un campo de imagen de 40° en horizontal y 20° en vertical, abarcando la región peri-papilar alrededor de la cabeza del nervio óptico y la región macular perifoveal. En los instrumentos que utilizan el principio de la polarimetría láser para el análisis ocular, se emplea una compensación de la birrefringencia del segmento anterior (ASBC), la cual utiliza un análisis inicial de la mácula del paciente para poder proporcionar una compensación específica. El Gdx-VCC incorpora el software GPA (*Guided Progression Analysis*) para el análisis avanzado de los cambios. Evalúa y compara las imágenes obtenidas a lo largo del tiempo y aporta un análisis de la progresión de forma individualizada. El software dispone de dos modos: el modo rápido (*Fast Mode*) y el modo más completo (*Extend Mode*). El modo rápido requiere una simple imagen de cada visita y la progresión se mide en función de una base normativa. En el *Extend Mode* se requieren tres imágenes de cada visita. El software compara la variabilidad test-retest específica para cada ojo, basada en la fluctuación de las tres imágenes de cada visita y comparándolas con las anteriores.

Este instrumento tuvo su momento de auge. Sin embargo, en la actualidad se está produciendo una sustitución de su uso por OCT, ya que este último integra todos los análisis y valores morfológicos tanto de CFNR como de nervio óptico en un solo instrumento. Además con OCT también se puede analizar la progresión al comparar los resultados con los exámenes anteriores.

### 3.3.5. Fotografía estereoscópica del nervio óptico

**Estereopsis:** *"Función del sistema visual que permite distinguir con alta precisión la tridimensionalidad de una escena visual a partir de la disparidad"* <sup>194</sup>

#### → Historia de la fotografía estereoscópica

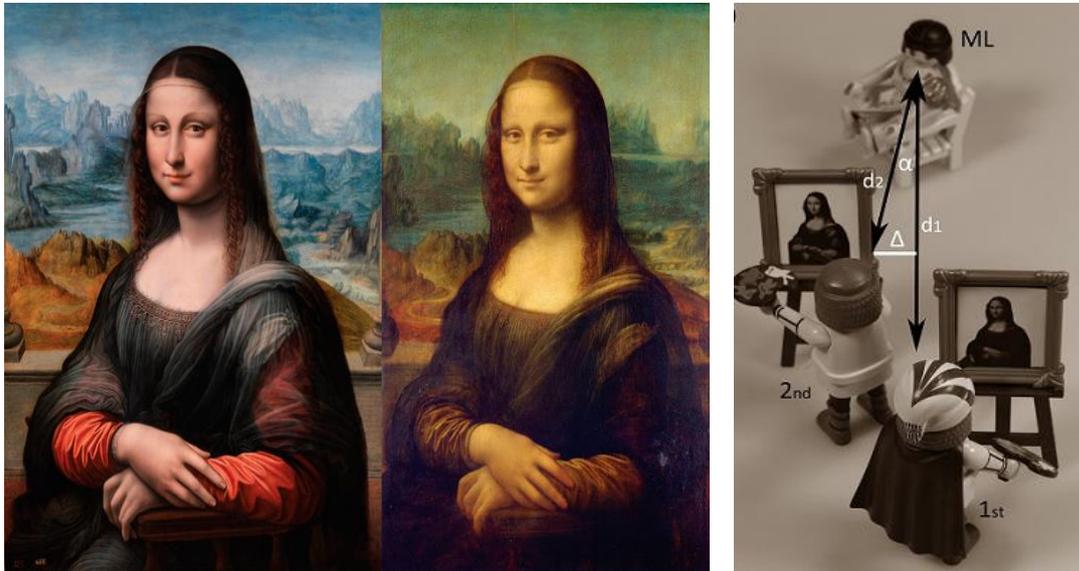
En la actualidad está de moda la visión en tres dimensiones, desde las películas más recientes hasta la telefonía móvil. Sin embargo, esto no es algo "nuevo", pues el interés por la fotografía estereoscópica y la visión binocular se remonta mucho tiempo atrás.

En el renacimiento **Leonardo da Vinci** estudió el sistema visual desde un punto de vista anatómico y examinó extensamente la perspectiva. Sus investigaciones tuvieron una influencia limitada porque permanecieron en archivos privados y no fueron estudiados hasta el siglo XVIII.

Curiosamente con la recuperación en el año 2012 de una copia de la Mona Lisa que se expone en el Museo del Prado, se cree haber descubierto el primer retrato en tres dimensiones de la historia. Los científicos alemanes Claus-Christian Carbon y Vera Hesslinger, de la Universidad de Bamberg<sup>195</sup>, analizaron la obra original de Leonardo da Vinci que se encuentra en el Louvre así como la copia expuesta en Madrid. El resultado de sus investigaciones propone que ambas obras podrían haber sido pintadas en el mismo estudio y simultáneamente (probablemente por un discípulo cercano al artista).

Impulsados por la hipótesis de que Leonardo tuvo la perspicacia de crear ambas obras desde perspectivas diferentes, el equipo de investigación germano recalculó la posición que supuestamente los dos pintores mantuvieron entre sí respecto a la modelo mientras trabajaban en los retratos. El análisis de trayectorias entre los puntos de referencia de ambas pinturas reveló que efectivamente las dos versiones difieren ligeramente en perspectiva, encontrando una distancia horizontal de 69 milímetros entre sí. Esta distancia se encuentra próxima a la distancia que separa ambos ojos (62-64mm), lo que produce una perspectiva ligeramente diferente del espacio a cada

ojo, creando la sensación de profundidad. En su estudio, Carbon y Hesslinger aseguran que si se juntan ambos lienzos bajo filtros cian y rojo, la Mona Lisa cobra relieve (Fig. 20).



**Figura 20:** A la izquierda se observa en primer lugar la obra expuesta en el Museo del Prado y seguidamente la obra original expuesta en el Louvre. La imagen de la derecha representa una reconstrucción de la posición que supuestamente tomaron ambos artistas<sup>195</sup>.

Cabe destacar que Leonardo pintó este cuadro a principios de 1500, aproximadamente 300 años antes de que la estereopsis fuera definida oficialmente por Charles Wheatstone en 1838. Dicha definición se incluía dentro de su explicación de la visión binocular, por la cual recibió un premio de la Royal Society de Inglaterra<sup>196, 197</sup>. Posteriormente logró que dos ópticos londinenses (Murray y Heath) le ayudaran a crear un dispositivo revolucionario para la época que, mediante espejos, permitía ver dos imágenes simultáneamente de tal modo que se percibieran como una sola pero en tres dimensiones. Wheatstone llamó a este dispositivo *estereoscopio*.

Históricamente se produjeron una cadena de acontecimientos que hicieron famoso el mundo de la estereografía. El primero, fue el interés de la Reina Victoria de Inglaterra en 1851 por esta tecnología, lo cual hizo que se terminara convirtiéndose en un

pasatiempo de la sociedad cosmopolita (tanto en Europa como en América), con miles de estereoscopios vendidos.

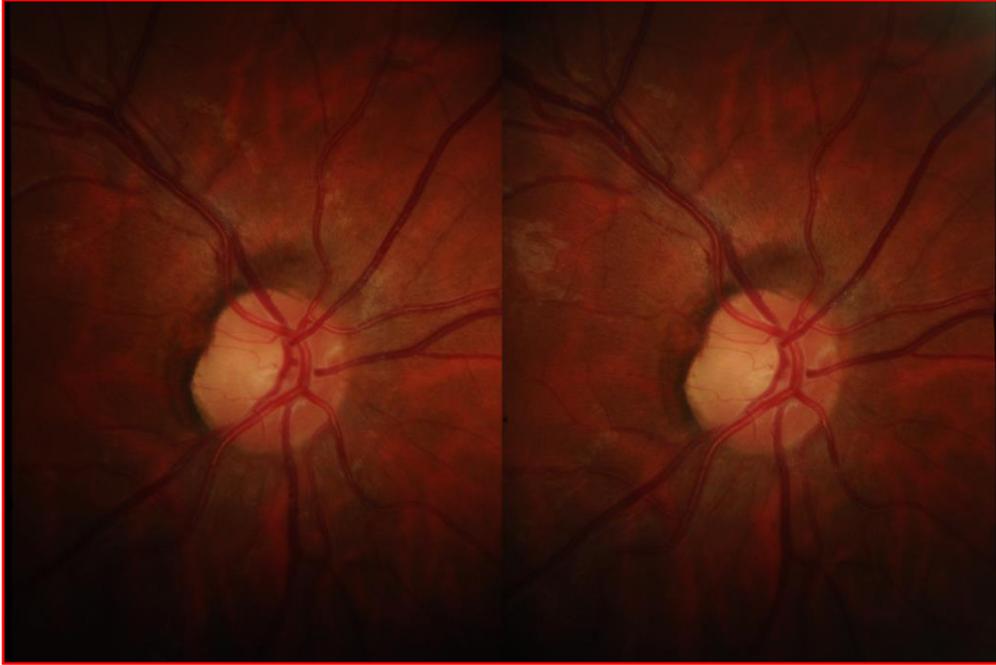
Aunque la estereoscopia fue presentada un año antes que la fotografía, la tecnología desarrollada por Daguerre, Talbot y los demás fotógrafos pioneros, fue rápidamente adoptada y adaptada para la creación estereográfica. Para 1853 comienzan a aparecer las primeras cámaras estereoscópicas y desde 1865 a 1880, fotógrafos y editores crearon millones de estas vistas fotográficas. Es por esta razón que muchos estudiosos consideran al estereoscopio como el primer medio fotográfico de masas.

Posteriormente se aplicó la estereografía al cine con imágenes en movimiento pero nunca tuvo el éxito deseado, incluso hoy en día es un producto impulsado por la industria y no por la demanda del público. En cualquier caso, desde el estereoscopio de Wheatstone hasta el cine en 3D proyectado en la actualidad, solo existe una diferencia tecnológica. Todos estos sistemas desde hace más de 150 años se reducen a enviar una imagen a un ojo y otra al ojo contralateral mediante diferentes técnicas<sup>197</sup>.

### → **Aplicaciones actuales**

La medicina ha buscado utilidades mediante la fotografía estereoscópica, especialmente en el campo relacionado con la Oftalmología. Por este motivo, se han comparado fotografías del nervio óptico realizadas desde diferentes ángulos, obteniendo una sensación de profundidad entre la papila y el anillo neuro-retiniano. La última novedad en este terreno viene de la mano de la empresa de origen japonés KOWA, que en busca de ampliar nuevos frentes en la adquisición de imágenes del nervio óptico, ha desarrollado recientemente una cámara para fotografiado de retina y nervio óptico, cuya particularidad es que captura *simultáneamente* dos imágenes desde un ángulo diferente, permitiendo realizar una reconstrucción tridimensional del mismo (Fig. 21).

Las imágenes en estéreo están separadas por un ángulo aproximado de  $7,4^\circ$ , proporcionando un mayor detalle del nervio óptico que resulta de gran utilidad para el diagnóstico en pacientes glaucomatosos. Así mismo, utilizando su software de análisis VK-2, es posible obtener valores del disco tales como área, volumen, cociente C/D, etc.



**Figura 21:** Imágenes simultáneas capturadas con la cámara Kowa WX 3D.

La forma y límites de la excavación pueden obtenerse manualmente o automáticamente, pudiendo ser comprobados y rectificadas por el usuario mediante la observación secuencial de las dos imágenes.

En la literatura existen trabajos<sup>198, 199</sup> en los que se ha comparado la cámara Kowa WX 3D tanto con HRT como con OCT, con el objetivo de evaluar la diferencia entre los parámetros topográficos de cada sistema. Varios de estos parámetros obtenidos con la cámara Kowa muestran una buena correlación con estos instrumentos, que son usados comúnmente entre los clínicos.

Para la realización de la presente tesis doctoral se ha utilizado esta cámara, dado que su sistema 3D ofrece ventajas sobre otras alternativas no simultáneas. En el capítulo “Material y Métodos” se hará referencia detallada, tanto a su funcionamiento como a la aplicación que se le ha dado en la investigación que nos ocupa.

### **3.4. Técnicas para diagnóstico de progresión**

#### **3.4.1. Análisis de progresión en el campo visual**

Hablar de progresión en una prueba fluctuante como es el campo visual siempre ha sido una cuestión compleja. Puede ocurrir y ocurre, que se tiene una impresión errónea de los resultados del campo visual, pues a veces la progresión queda enmascarada por una falsa mejoría en los resultados, cuando lo que realmente ha ocurrido es que el paciente ha comprendido lo que se pretendía de él. Incluso se ha comprobado que en condiciones ideales, se producen oscilaciones en los resultados cuando se repite la campimetría en cortos intervalos de tiempo. Debido a los motivos expuestos, para determinar si la enfermedad progresa o no, son necesarios varios campos visuales fiables que proporcionen un resultado estable y además se ha de tener en cuenta que existe esta curva de aprendizaje. Como dato, se considera normal una fluctuación media de 1-2 dB en zonas próximas a la normalidad y de 3-5 dB en zonas patológicas.

Además del entrenamiento correcto, hay que utilizar métodos para intentar controlar la fluctuación. Por ejemplo, la estrategia Spark favorece el análisis de progresión porque sustituye cada valor de umbral por un promedio de los valores próximos (íntimamente relacionados con él). También es conveniente utilizar técnicas perimétricas más estables y ordenar la curva de defecto, lo cual es equivalente a un proceso estabilizador.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que glaucoma y cataratas surgen en el mismo rango de edad y el aumento del MD puede ser debido a ambas. El estudio de la progresión de la LV o de su equivalente en los perímetros Humphrey (PDS), informa de su carácter focal o difuso, cuando el defecto medio se sitúa por debajo de 15-17 dB.

Es necesario establecer criterios que indiquen si los cambios observados son significativos o pueden ser causados por el azar. Estos criterios suelen conocerse como análisis de eventos (*event analysis*) y análisis de regresión (*trend analysis*).

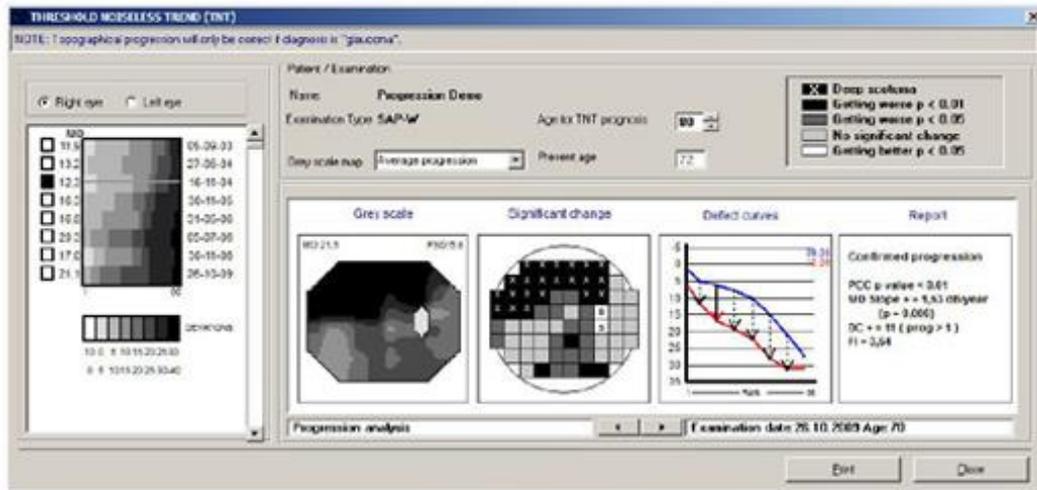
### → Análisis de eventos

Se analizan como punto de partida los dos o tres primeros exámenes del paciente, con el objeto de definir el entorno en el que pueden cambiar los resultados posteriores. Conociendo que se trata de valores fluctuantes se establecen, hacia el futuro, unos límites teóricos de variabilidad (percentiles entre el 5% y 95%) que no deberían ser superados. En los exámenes posteriores se analiza si hay puntos que superan estos límites, considerándose que el hecho es significativo cuando esta circunstancia se reproduce en exámenes consecutivos. Se pueden encontrar puntos representados como sospecha de progresión o como progresión confirmada. En el uso de estos criterios destaca el programa denominado *Glaucoma Progression Analysis* (GPA), diseñado para el perímetro Humphrey.

### → Análisis de regresión

Aplicar este tipo de análisis a la progresión del glaucoma fue una idea original de Krakau<sup>200</sup>, que se recuperó hace escasos años para diseñar programas como PeriData, *Progressor* o *Threshold Noiseless Trend* (TNT). En este tipo de análisis se realiza un cálculo matemático de la recta de regresión de los umbrales y se analiza si existe una pendiente de pérdida significativa<sup>201</sup>. Es posible realizar el cálculo sobre múltiples índices. El programa TNT además analiza cambios en la curva de Bebie, la cual presenta resultados estables, siendo este un buen método para investigar la progresión global. Los umbrales fluctúan pero la distribución del conjunto de resultados minimiza las diferencias test-retest, distinguiendo los defectos focales de los difusos. El análisis selectivo de regiones de la curva de Bebie muestra como algunos puntos progresan mientras que la mayoría no lo hacen (Fig. 22).

En el caso de TNT se requieren 3 exámenes para poder realizar el análisis y se establecen diversos criterios de recuento para conseguir un buen equilibrio entre la sensibilidad diagnóstica y la especificidad, es decir, para evitar establecer falsos diagnósticos de progresión en sujetos estables.



TNT – Main window

**Figura 22:** Análisis de progresión usando el programa TNT.

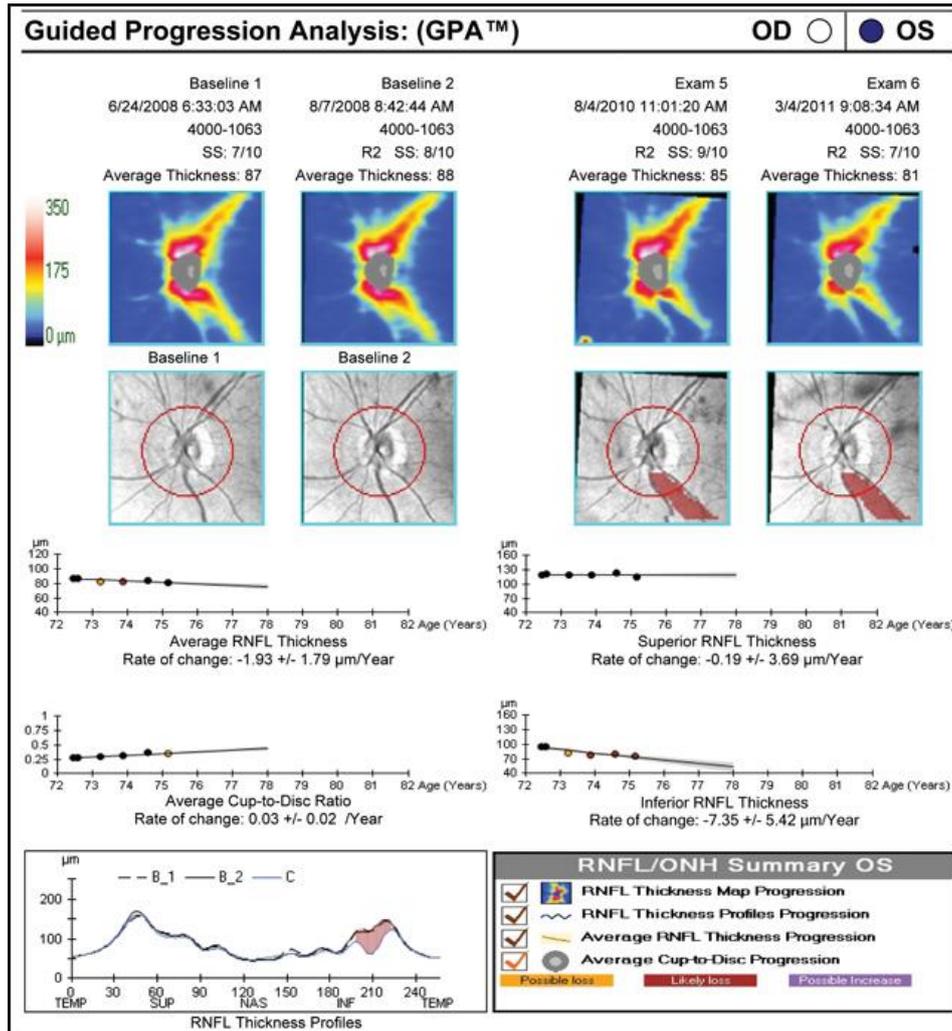
Los puntos que alcanzan la condición de escotoma absoluto deben ser excluidos del análisis de progresión, porque aparentan ser estables y reducen la eficacia del análisis estadístico. Los puntos restantes son suficientes para proseguir con la investigación.

Artículos publicados avalan que TNT tiene una alta sensibilidad y especificidad<sup>202,203</sup> por lo que actualmente este programa de progresión viene incorporado en los perímetros Oculus que utilizan, entre otras, la estrategia Spark.

### 3.4.2. Análisis de progresión a nivel estructural

No hace demasiado tiempo que estuvieron en auge programas de análisis de progresión estructural para glaucoma, como el informe del Análisis de Cambio Topográfico (TCA) que proporcionaba el HRT II o el software GPA (*Guided Progression Analysis*) para el análisis avanzado de los cambios en el GDx-VCC. Se demostró que ambos métodos eran capaces de detectar la progresión glaucomatosa de manera eficaz<sup>204, 205</sup>. Sin embargo, el uso de diagnóstico por imagen avanza rápidamente y hoy en día la mayoría de los especialistas coinciden en la preferencia por los análisis de OCT, pues se obtiene toda la información con un solo instrumento.

El análisis de progresión guiado del HD-OCT también emplea el programa *Guided Progression Analysis* (GPA), que en este caso compara las mediciones del grosor RNFL de la tomografía (empleando un cubo del disco óptico de 200x200 píxeles) a lo largo del tiempo y determina si se ha producido un cambio estadísticamente significativo<sup>206, 207</sup>.



**Figura 23:** Guided Progression Analysis (GPA) en HD-OCT Cirrus.

En la actualidad se sigue investigando la correlación entre los análisis de OCT para progresión de glaucoma y la perimetría, debido a que es necesaria una verificación a largo plazo de los resultados. No obstante, al igual que ocurre con el diagnóstico de la enfermedad, para afirmar si ha existido progresión es fundamental valorar la correlación entre las pruebas estructurales y funcionales.

### 3.5. Electrofisiología

La electrofisiología se basa en dos técnicas objetivas, el electro-retinograma (ERG) y los potenciales evocados visuales (VEP). Ambos métodos son capaces de dar información sobre el estado de la función visual y poseen la gran ventaja de ser pruebas objetivas que no requieren de colaboración por parte del paciente, ya que las respuestas neuronales eléctricas son registradas directamente, sin mediar respuestas elaboradas por parte del paciente. Por esta razón se ha intentado aplicar su uso a la detección del glaucoma.

Aunque se han realizado numerosos estudios en este campo, su principal limitación para el diagnóstico de glaucoma es la escasa señal que produce la retina periférica, por lo que lamentablemente siempre se han encontrado más inconvenientes que ventajas en la utilidad de estos métodos. Aún no se ha podido llegar a detectar ni medir pérdidas neurofisiológicas específicas, que puedan ser comparables de forma útil y fiable con el campo visual<sup>208</sup>.

#### **4.- ALTERNATIVAS EN EL DIAGNÓSTICO; LA PERFUSIÓN EN EL GLAUCOMA**

Durante el curso de nuestra historia reciente se ha mostrado una evidencia clara de que, independientemente de la PIO, en la enfermedad glaucomatosa existe una interacción compleja de múltiples factores que ocasionan el sufrimiento y la muerte de las células ganglionares. Entre los hallazgos que llevan a esta conclusión destaca el descubrimiento de los glaucomas de tensión normal, las variaciones raciales en la incidencia de la enfermedad<sup>209</sup>, y sobre todo, la certeza de que en muchos pacientes una reducción terapéutica de la PIO no proporciona mejora de la función visual ni estabilización del progreso de la enfermedad<sup>210, 211</sup>.

Dentro del ámbito científico, este hecho originó una incógnita sobre el origen primario de la enfermedad, lo cual impulsó a diversos investigadores a tratar de indagar hasta la raíz del problema, buscando llegar a entender la patogénesis de la enfermedad. Para ello se han empleado estudios que van más allá de la clásica teoría mecánica basada en la compresión y muerte de los axones.

Una de las vías más prometedoras desde hace muchos años, ha sido el estudio del componente vascular en el nervio óptico, concretamente la relación entre el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico (ONH) y el glaucoma. A día de hoy es indudable que existe una desregulación vascular en los pacientes que padecen glaucoma, lo cual lleva a la isquemia del nervio óptico y por consiguiente a la progresión de la enfermedad<sup>212, 213, 214</sup>. No obstante, en un principio esta hipótesis no estuvo tan clara, pues se creía que la desregulación era consecuencia de la neuropatía y no su causa.

Flamner<sup>212</sup> fue uno de los primeros investigadores en esta línea. Señaló que la muerte por apoptosis de las células ganglionares podría estar influenciada por ambas circunstancias (mecánicas y vasculares). En cuanto a la investigación de la teoría vascular, al principio señaló que la perfusión ocular a nivel de la retina y la coroides no era normal en los pacientes glaucomatosos, siendo frecuente encontrar zonas de isquemia en órganos adyacentes e incluso distantes. Además señaló que estas alteraciones vasculares podían no ser debidas solamente a un proceso de arterioesclerosis, sino a una deficiente regulación vascular que produce niveles extremadamente bajos de presión sanguínea durante la noche, coincidiendo con los niveles de PIO más altos.

Algunos autores próximos a Flammer<sup>215</sup> han sugerido posteriormente que una leve y estable reducción del flujo sanguíneo es bien tolerada por el ojo, y que la causa real del daño es la fluctuación originada por las continuas re-perfusiones, que provocan un estrés oxidativo, dando como resultado el daño en el nervio óptico.

Una vez encontrada una causa alternativa a la enfermedad, comenzó la investigación sobre cómo medir estas alteraciones del flujo sanguíneo en el nervio óptico. Para ello, y desde hace muchos años hasta la actualidad, se han intentado cuantificar diversos parámetros por separado, tales como la velocidad de la circulación sanguínea, su grado de oxigenación y recientemente la cantidad relativa de hemoglobina presente en las estructuras del nervio óptico.

Excluyendo las medidas indirectas de perfusión realizadas en vasos próximos al nervio óptico mediante Doppler, láser Doppler o medida del pulso orbitario, las determinaciones directas se habían dirigido hasta hace bien poco a estimar la saturación de oxígeno (casi exclusivamente). Recientemente se ha desarrollado el estudio de la micro-circulación del nervio óptico de forma directa mediante láser speckle, así como la medición directa de la cantidad de hemoglobina presente en el nervio óptico. Para todos estos estudios se han tenido en cuenta las propiedades ópticas en las estructuras oculares.

La interacción entre la luz y el tejido intra-ocular condiciona el fenómeno denominado reflectancia ocular, el cual juega un papel muy importante en la aplicación e interpretación de las técnicas ópticas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares. Ejemplo de ello son la oftalmoscopia, retinografía, angiografía y tomografía de coherencia óptica, técnicas cuyo resultado depende de la absorción y reflectancia de las distintas capas de tejidos que componen el fondo de ojo. Actualmente se ha dado un paso importante, pues también entran en juego los estudios por colorimetría para la estimación de hemoglobina en el nervio óptico.

A continuación se detallan los métodos que han sido protagonistas de multitud de publicaciones en revistas de impacto, en relación al análisis vascular y hemodinámico de la retina y el nervio óptico.

## 4.1. Oximetría

### 4.1.1. Oximetría en los tejidos

La investigación sobre la oxigenación de la sangre en el cuerpo humano se remonta a hace más de un siglo. Sus inicios se desarrollaron en 1862 con el descubrimiento de la hemoglobina de la mano del bioquímico alemán Felix Hoppe-Seyler<sup>216</sup> (Fig. 24). Hoppe cristalizó la proteína de la sangre que se halla en los eritocitos (encargada de darle su color rojo característico) y llamó a esta proteína “hemoglobina” (del griego -emo, sangre y globina, abreviación de globulina, la categoría de proteínas a la cual pertenece). Adicionalmente, al obtener la hemoglobina en forma cristalina pudo confirmar que contenía hierro y describir por primera vez el espectro de absorción óptica del pigmento rojo de la sangre y sus dos bandas de absorción distintivas. También reconoció la unión del oxígeno a los eritocitos como una función de la hemoglobina, que a su vez creaba el compuesto conocido como oxihemoglobina.



**Figura 24:** Felix Hoppe-Seyler.

Este descubrimiento fue utilizado rápidamente por el físico británico George G. Stokes<sup>217</sup>, el cual mostró que la hemoglobina estaba ligada de forma reversible con el oxígeno, con espectros distintos para dos formas, oxihemoglobina y des-

oxihemoglobina. Por tanto, señaló que la hemoglobina era portadora de oxígeno y responsable de transportar el mismo a todos los tejidos del cuerpo humano.

Hoy en día sabemos que cuando la hemoglobina tiene unido oxígeno (oxihemoglobina o hemoglobina oxigenada), adquiere el aspecto rojo intenso característico de la sangre arterial (contiene hierro en estado ferroso). Cuando pierde el oxígeno (hemoglobina reducida u oxidada), presenta el color rojo oscuro de la sangre venosa y pierde la capacidad de transportar oxígeno (contiene hierro en estado férrico).

En 1935, los físicos alemanes Matthes y Gross investigaban sobre el contenido de sangre en la piel. Sus avances les llevaron al descubrimiento de un sensor de oxígeno, y seguidamente a la producción del primer monitor continuo en vivo para medir su correspondiente saturación en la sangre<sup>218</sup>. Funcionaba mediante la transmisión de luz roja e infrarroja en el lóbulo de la oreja, y su técnica fue la primera en emplear una segunda longitud de onda para compensar la variación de los factores instrumentales en los tejidos.

En 1940 JR Squire<sup>219</sup> publicó que los cambios en las saturaciones absolutas de oxígeno, provocados por la compresión del tejido, podían ser determinados usando relaciones diferenciales en la transmisión de luz roja e infrarroja. Al apretar el tejido entre el pulgar y el dedo índice, se podía poner a cero la lectura de la sangre y con ello obtener una calibración. En los años posteriores se trabajó en torno a esa idea, obteniendo como resultado final el desarrollo de la oximetría de pulso, que fue comercializada con sensores de yema de dedo, con el objetivo de obtener una lectura reproducible de la saturación de oxígeno arterial.

Durante el siguiente siglo, la oximetría fue concebida, desarrollada y refinada en el lugar donde tenía un papel crítico: anestesia, monitorización infantil y curación después de una herida<sup>220</sup>. Próximos a la mitad del siglo 20 y siguiendo un camino ya pavimentado, comenzaron las investigaciones que tenían como objetivo medir la oxigenación a nivel ocular.

#### **4.1.2. Oximetría ocular**

Se reconoce como muy antigua la idea de estimar la saturación de oxígeno en los vasos sanguíneos de la retina. Tradicionalmente se ha intentado empleando fotografías y filtros de color, mediante la técnica de comparación de las reflectancias de dos longitudes de onda. Varios grupos de investigación a lo largo de la historia se han basado en las mismas ideas ópticas que llevaron al desarrollo de la oximetría en los tejidos, por lo que han empleado técnicas de imágenes multiespectrales con este objetivo. Los estudios se han centrado tanto a nivel de los vasos retinianos en general<sup>221</sup> como en regiones más específicas: zona peri-papilar<sup>222</sup> y nervio óptico<sup>223, 224</sup>.

Los comienzos se remontan al año 1959, cuando John Hickam (Universidad de Indiana) y Regina Frayser (Universidad de Duke) informaron de la primera medición de la saturación de oxígeno en los vasos de la retina humana<sup>225</sup>. Para ello utilizaron dos filtros de 510nm y 640nm, con el objetivo de sustraer la reflectancia del fondo retiniano, para luego calcular el cociente entre ambas imágenes reflejadas<sup>226</sup>. Durante la siguiente década, Hickam y Frayser comenzaron a utilizar una película fotográfica para registrar las imágenes de los vasos del disco óptico, obteniendo por medio de ella estudios detallados referentes a varios parámetros: saturación venosa de la retina, diferencia arteriovenosa de saturación y respuestas a fármacos vaso-activos<sup>227, 228</sup>. Se sabe que ellos fueron los primeros en demostrar que al emplear dos longitudes de onda (una relativamente insensible a cambios en la saturación y otra sensible a estos cambios), existía una relación lineal entre la saturación de oxígeno en los vasos y el cociente de densidad óptica<sup>220</sup>.

Continuando en 1975 con la fotografía de película, Robert Laing y cols. realizaron un estudio en la Universidad de Massachusetts<sup>229</sup>, en el cual usaron dos pares de filtros con longitudes de onda de 470-515 nm y 650-805 nm, digitalizando los negativos fotográficos con un microdensitómetro. Los resultados mostraron una relación lineal entre la saturación porcentual de oxígeno y el cociente densitométrico entre ambas longitudes de onda y para ambos rangos, fisiológico y de hipoxia. Cabe señalar que estos resultados posiblemente estuvieran influenciados por la respuesta logarítmica que tienen las películas fotográficas.

Aunque el estudio de Laing fue prometedor, profundizando en el mismo se presentaban ciertos inconvenientes. Una de las longitudes de onda se eligió para ser insensible a cambios en la saturación, debido a que cuando ambas longitudes de onda son sensibles, la relación entre el cociente densitométrico y saturación de oxígeno se aparta de la linealidad. Sin embargo, como hemos comentado, cuando una de las longitudes de onda es insensible, la relación se convierte en lineal. Pero aún utilizado este criterio, en su estudio hubo imprecisiones potenciales. Por este motivo, se ha puesto en duda la estabilidad de la saturación de los vasos durante el ciclo cardiaco, y hasta ahora no hay estudios detallados que hayan informado de un efecto del pulso en las medidas de saturación. Este sigue siendo uno de los grandes inconvenientes de la oximetría en la actualidad.

En términos generales, la relación lineal mostrada previamente por Hickam<sup>226</sup> y Laing<sup>229</sup>, que se asume como amplia para dos mediciones de longitud de onda, es estrictamente válida sólo si una de las mediciones se realiza precisamente en una longitud de onda donde la absorción de luz es la misma para ambas formas: oxi y des-oxihemoglobina (punto isosbético). El problema era que este requisito no se cumplía en la mayoría de las mediciones de oximetría en las que usaron dos longitudes de onda<sup>220</sup>.

Para solventar estos inconvenientes, durante la década de los 80 varios grupos de investigación continuaron probando diferentes métodos y fórmulas para lograr medir la saturación de oxígeno. Cabe señalar el avance significativo llevado a cabo en 1988 por Francois Delori (Instituto de Investigación Ocular Schepens en Boston), pues desarrolló un método fotoeléctrico de oximetría de tres longitudes de onda (558, 569 y 586nm)<sup>230</sup>. Las saturaciones de los vasos se obtenían mediante el escaneo de un punto de luz enfocado a través del vaso, lo que permitía conocer tanto su diámetro como la densidad óptica de la sangre, calculadas a partir del perfil de la luz reflejada. A diferencia de las grabaciones en películas, ahora era necesario calcular la densidad óptica a partir de su relación con la siguiente definición:

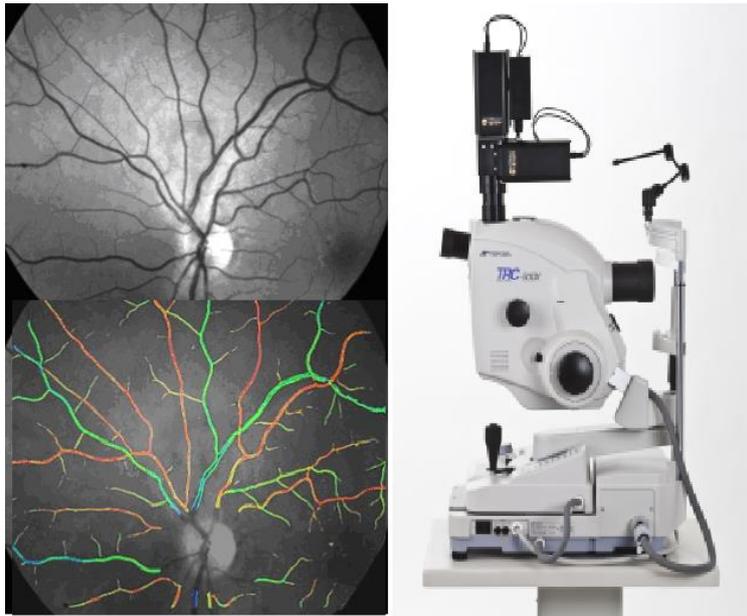
$$OD = \log_{10} (\text{luz incidente} / \text{luz transmitida})$$

El principal inconveniente residía (y persiste en la actualidad) en el hecho de que la absorción de los medios y de la densidad del propio pigmento de la sangre difiere entre unos individuos y otros, lo cual reduce la precisión de las mediciones de saturación. De hecho, la luz recogida de regreso está influenciada por dos procesos, de absorción y de dispersión<sup>231, 232</sup>. Delori sustituyó las grabaciones de películas instantáneas por un sensor fotoeléctrico continuo y un sistema seguimiento ocular, logrando eliminar alguno de los problemas. En 1989 publicó junto a Sebag<sup>233</sup> la primera aplicación de la oximetría en enfermedades de la retina. Sin embargo, el uso de su método no tuvo trascendencia porque la captura de las imágenes de la retina era demasiado compleja.

Entre finales de los 90 y principios del nuevo siglo Dietrich Schweitzer y Martin Hammer (Universidad de Jena), publicaron varios trabajos sobre la saturación de oxígeno de la retina utilizando registros espectrales<sup>234, 235</sup>. Para ello situaron un espectrógrafo de imagen delante de la cámara CCD de un retinógrafo para obtener espectros de vena y arteria retinianas, concluyendo que la saturación de oxígeno era mayor en el centro de la arteria y menor en el centro de la vena. Según sus observaciones el espectro de transmisión depende del espesor de la capa de sangre de manera logarítmica, incrementándose la luz reflejada por encima de 600nm cuando el espesor aumenta. Por otra parte, el aumento de la velocidad de la sangre también provocó un incremento de la reflectancia.

Siguiendo esta misma línea, Yoneya y cols.<sup>236</sup> aplicaron transformadas de Fourier a imágenes espectrales retinianas para interpretar la saturación de oxígeno en obstrucciones venosas. Al mismo tiempo, Beach comenzó una colaboración con la Universidad de Islandia y poco después con el grupo de Khoobehi. Juntos realizaron un análisis en diversos puntos del espectro, preferentemente entre 545nm y 570nm (análisis hiperespectral), con el objetivo de medir cambios en la saturación de oxígeno de los vasos y tejido papilar en animales anestesiados<sup>237</sup>.

Basándose en la obra previa de Beach<sup>238</sup>, Delori<sup>230</sup> y otros<sup>239</sup> finalmente en 2006 se desarrolló el primer oxímetro de retina automático no invasivo de dos longitudes de onda<sup>240</sup> (Fig. 25). Previamente se estudiaron nuevos métodos de procesamiento de imágenes que eran necesarios tanto para hacer posible la oximetría automatizada en estudios humanos como para alcanzar una mejor precisión y reproducibilidad de la medición de la saturación de oxígeno<sup>241-244</sup>.



**Figura 25:** Los vasos retinianos fotografiados sobre un campo de visión amplio (12 × 12 mm) con dos cámaras sincronizadas en el oxímetro Oxymap TI. Instalado en cámara de fondo Topcon TRC-50DC.

Los resultados obtenidos mediante oximetría automatizada para estudios en la retina han sido en gran medida consistentes. Recientemente se han publicado estudios que afirman su fiabilidad y reproducibilidad<sup>245</sup>, aunque también existen otros que cuestionan su fiabilidad en mediciones test-retest<sup>246</sup>. Varias publicaciones muestran que en oclusiones arteriales y venosas que involucran vasos centrales y de ramificación, la saturación de oxígeno se encuentra reducida en el ojo afectado, con una tendencia hacia la normalización parcial después del tratamiento<sup>247-249</sup>.

En los últimos años el estudio también se ha orientado hacia la región específica de la cabeza del nervio óptico, zona de especial importancia en la enfermedad glaucomatosa. En este sentido, hasta ahora los resultados han sido menos concluyentes<sup>220</sup>. Desde el punto de vista práctico, Michelson y cols.<sup>224</sup> han observado una reducción de la saturación arteriolar de oxígeno en el nervio óptico de los ojos con glaucomas de baja tensión, pero no en los glaucomas primarios de ángulo abierto asociados a hipertensión ocular. Sin embargo, Beach y cols.<sup>250</sup> han informado que la elevación de la presión parece reducir la saturación de oxígeno en la sangre de los

vasos y estructuras de la cabeza del nervio óptico. Un estudio más reciente<sup>251</sup> compara el metabolismo del oxígeno entre pacientes normales y glaucomatosos, mostrando que los pacientes con glaucoma avanzado tienen una mayor saturación de oxígeno en las venas y una menor diferencia en la saturación de oxígeno arteriovenosa en comparación con los individuos sanos. Los autores sugieren que la disminución en la diferencia arteriovenosa en los glaucomas severos puede estar relacionada con un menor consumo de oxígeno secundario a la neuropatía.

Por otra parte, varios grupos de investigación como el de Stefansson han observado que los inhibidores de la anhidrasa carbónica parecen mejorar la saturación de oxígeno en el nervio óptico, pues entregan oxígeno a la retina<sup>252, 253</sup>. En estudios posteriores se han investigado los cambios de saturación de oxígeno de los vasos retinianos en respuesta al tratamiento del glaucoma con brinzolamida y dorzolamida<sup>254</sup> así como la combinación dorzolamida-timolol en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular<sup>255</sup>. Este último estudio no ha confirmado claramente este efecto, y otros autores<sup>256</sup> sugieren que el aumento de la oxigenación inducida por los inhibidores de la anhidrasa carbónica podría ser debido a un aumento del flujo de sangre. Desde el punto de vista quirúrgico, no se ha encontrado casi ningún efecto de la cirugía de filtración para glaucoma con respecto a la oxigenación de la retina<sup>257</sup>.

La razón de la inexactitud de las mediciones de oxígeno en el nervio óptico podría residir en que, hasta ahora, el método empleado tiene el inconveniente de prescindir del volumen de sangre sobre el que se evalúa la saturación de oxígeno. Los cocientes obtenidos resultan iguales cualquiera que sea el volumen de sangre evaluada. Por esta razón las imágenes que se obtienen no son capaces de distinguir con claridad territorios poco irrigados como la excavación glaucomatosa, de otros bien irrigados como es el anillo.

Indudablemente la perfusión del tejido depende tanto, o posiblemente bastante más, del volumen de sangre que de su grado de oxigenación, cuyas variaciones son muy moderadas en el glaucoma. Por tanto, y en vista de los pobres resultados obtenidos mediante oximetría hasta ahora, se ha abierto una nueva vía de investigación en la que prima preferentemente la cantidad de sangre presente en el nervio y su velocidad de circulación, independientemente de su grado de oxigenación.

## 4.2. Estimación de la velocidad sanguínea en el nervio óptico

En el marco del estudio dedicado al componente vascular, uno de los puntos de interés se centra en la investigación relacionada con la micro-circulación del disco óptico, pues se conoce que el estado de la estructura vascular interviene en la enfermedad glaucomatosa. Al margen del grado de oxigenación, a lo largo de la historia se han desarrollado diversos dispositivos para analizar la micro-circulación en términos de velocidad sanguínea. Entre estos dispositivos, han sido relevantes la flujometría con láser Doppler (LDF)<sup>258-260</sup>, la ecografía Doppler color (EDC)<sup>261,262</sup>, la angiografía fluoresceínica (AGF)<sup>263</sup> o más recientemente el láser speckle (LSFG)<sup>264</sup> y el OCT angiógrafo<sup>265</sup>.

En términos generales, los estudios realizados mediante estas técnicas sugieren que una desregulación sanguínea en la micro-circulación del nervio óptico influye tanto en la aparición del glaucoma como en la progresión del mismo<sup>266-268</sup>. A pesar de los hallazgos presentes en diversos estudios, estos métodos aún presentan ciertas limitaciones, por lo que no es frecuente utilizarlos como herramientas únicas de diagnóstico en la práctica clínica, e incluso podría afirmarse que no se han incorporado a los exámenes de rutina de la enfermedad.

### 4.2.1. Efecto Doppler

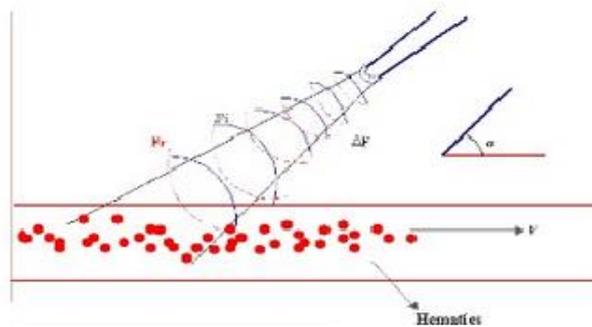
Desde hace muchos años se ha tratado de demostrar la utilidad del efecto Doppler para la evaluación de patologías en las que intervienen problemas de circulación sanguínea, como es el caso del glaucoma. La razón reside en que este tipo de estudio permite valorar las alteraciones del aporte vascular en la cabeza del nervio óptico. A continuación se describirá el concepto de Efecto Doppler y la utilidad del mismo en sus diferentes modalidades.

#### Concepto:

El **Efecto Doppler** fue descrito por primera vez en 1842 por el matemático y físico Christian Andreas Doppler, el cual postulaba lo siguiente: *“El cambio de frecuencia de una onda (luz o sonido) al reflejarse sobre un objeto en movimiento es proporcional a*

la velocidad relativa del objeto” (Fig. 26). Ciertamente el efecto Doppler se manifiesta, por ejemplo, en el aumento del tono de la sirena de una ambulancia que se aproxima o se aleja. En medicina dicho efecto se ha utilizado con el objetivo de medir la velocidad del torrente sanguíneo en movimiento, mediante la exploración con ultrasonido o láser. Para ello se han aplicado fórmulas de sustracción entre la frecuencia de la onda reflejada y la frecuencia de la onda emitida.

**Ecuación Doppler:**  $DFD=2 \times (Fi/Vs) \times VMFS \times \cos a$



**Figura 26:** Efecto Doppler y su ecuación. La onda incidente (Fi) y la reflejada (Fr) generan una variación de frecuencia (DFD) que es proporcional a la velocidad (VMFS) de los hemáties y al coseno del ángulo (a) formado entre el haz ultrasónico y la dirección del flujo.

→ **Flujometría con láser Doppler (LDF)**

La técnica láser Doppler aplicada a la monitorización del flujo sanguíneo, fue publicada por primera vez por Stern en 1977<sup>269</sup> y desde entonces se ha empleado en muchas ramas de la medicina y la fisiología. En 1981 Bonner<sup>270</sup> estableció el principio básico de LDF y un modelo del mismo en el tejido micro-vascular. Basándose en este trabajo, Riva y cols.<sup>271-273</sup> extendieron la técnica LDF a la medición del flujo sanguíneo en las zonas vasculares de la cabeza del nervio óptico.

El principio de la técnica láser Doppler se basa en la aplicación de un haz de luz láser de bajo poder energético sobre la piel u otros tejidos, de tal manera que los movimientos de las partículas en la amplia red micro-vascular causan un efecto

Doppler sobre este haz, modificando su longitud de onda. El haz reflejado es recogido y medido por un receptor que procesa la información.

En relación con el globo ocular, el láser Doppler se aplica mediante un dispositivo que utiliza una cámara retinográfica modificada y combinada con un sistema informático, el cual permite medir de forma no invasiva la velocidad media de los glóbulos rojos, el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo en unidades relativas. Esta última cuestión plantea la mayor limitación (aún vigente) de la técnica láser Doppler, pues al utilizar mediciones relativas no es posible la comparación de datos entre diferentes grupos de pacientes<sup>260</sup>. Estas mediciones son relativas porque las radiaciones láser sobre un tejido se someten a diferentes fenómenos como la absorción y la dispersión, de tal manera que la penetración de la luz puede diferir de un tejido a otro, dependiendo de sus propiedades ópticas. Además, se debe tener en cuenta que las mediciones obtenidas con diferentes láseres pueden no ser comparables si sus características ópticas son diferentes.

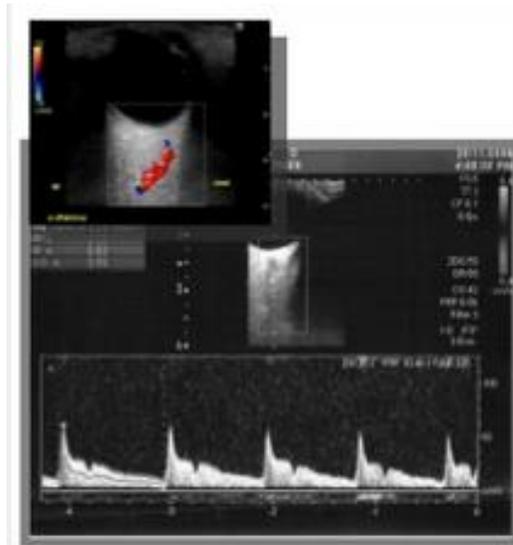
Una variante de la técnica LDF es la tomografía óptica Doppler, que combina la flujometría con láser Doppler con la tomografía confocal láser<sup>274</sup> para suministrar un mapa bidimensional del flujo sanguíneo del nervio óptico y la retina circundante. Esta técnica presenta el inconveniente de ser muy sensible a los cambios de iluminación y a los movimientos oculares, y además solo mide flujo sanguíneo en un pequeño rango de velocidad.

### → **Ecografía Doppler Color (EDC)**

A diferencia de la técnica láser Doppler, en la ecografía Doppler color se emplean ultrasonidos, de tal manera que se combina el modo B con información velocimétrica obtenida a partir del efecto Doppler (Fig. 26). En general, todas las aplicaciones diagnósticas de los ultrasonidos están basadas en la detección y representación de la energía acústica reflejada por las interfases del organismo, generando imágenes de los diferentes tejidos en escala de grises, así como información relacionada con el flujo sanguíneo.

El papel principal de la ecografía Doppler en el ojo se ha centrado en el estudio de las características hemodinámicas de los vasos sanguíneos retro-bulbares<sup>261</sup>. Mediante

esta técnica es posible valorar la velocidad pico-sistólica, la velocidad final de la diástole, el índice de resistencia (IR), el índice de pulsatilidad (IP) y la relación sístole/diástole (S/D) en las arterias oculares y orbitarias (arteria oftálmica, arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores cortas y venas central de la retina y supraorbitaria).



**Figura 26:** Ecografía Doppler Color de la arteria oftálmica (AO).

En cuanto a la EDC y la investigación sobre glaucoma, un gran número de estudios han demostrado de una manera consistente alteraciones en la velocidad de flujo ocular, en particular disminuciones de la velocidad sistólica y diastólica en los vasos retro-bulbares, así como un incremento del índice de resistencia de los mismos en comparación con individuos sanos<sup>275-282</sup>. Del mismo modo, la reducción del flujo sanguíneo es más pronunciada en pacientes que muestran progresión campimétrica que en aquellos que no la muestran<sup>283, 284</sup>. Un trabajo publicado recientemente<sup>285</sup> muestra el seguimiento de ojos con glaucoma de ángulo abierto durante 18 meses. En estos ojos se midió el flujo sanguíneo y la capa de fibras nerviosas de la retina, encontrándose una correlación positiva entre la progresión estructural y las reducciones de flujo.

Por otro lado, existen indicios de que los parámetros hemodinámicos retro-bulbares también pueden empezar a afectarse en pacientes con HTO<sup>286-288</sup>, aunque son

escasos los estudios sobre la influencia del flujo sanguíneo orbitario en este tipo de pacientes. No obstante, es una línea de interés, por lo que se siguen realizando estudios para determinar el papel de la EDC en el glaucoma precoz, tanto en pacientes con defectos incipientes como en pacientes sin defecto campimétrico pero con presencia de ciertos factores de riesgo<sup>289, 290</sup>. Prueba de ello es un reciente trabajo<sup>291</sup> que trata de mostrar diferencias en el flujo ocular en función de la raza del paciente.

Es de interés señalar que ciertos autores mantienen que se desconoce si todas estas alteraciones circulatorias son primarias o secundarias a la enfermedad o incluso si revisten alguna importancia en la patogénesis y evolución clínica de la neuropatía<sup>292, 293</sup>.

- **Reproducibilidad y limitaciones de EDC<sup>294, 298</sup>**

En cuanto a la reproducibilidad de EDC, la mayor parte de los estudios indican que es aceptable, siendo mayor en la arteria oftálmica y para el índice de resistencia (IR). No obstante, aunque la técnica EDC permite la cuantificación de la circulación ocular, también presenta ciertas limitaciones. Su principal inconveniente radica en la imposibilidad de calcular el flujo sanguíneo ocular real, al no disponer de información sobre el diámetro vascular. La medición de velocidades de flujo en los pequeños vasos orbitarios también ha sido motivo de controversia, dada la dificultad que ofrece su pequeño calibre y la interferencia que producen las paredes orbitarias para una determinación exacta de la dirección del vaso. Así mismo y debido a la pequeña zona de exploración, resulta difícil capturar siempre el mismo lugar y reproducir la misma imagen.

- **Ventajas de EDC:**

La ecografía Doppler color presenta ciertas ventajas, pues se trata de una técnica no invasiva, que se realiza en tiempo real y que se encuentra ampliamente disponible en la mayoría de hospitales. Además se puede usar aunque los medios sean opacos, no depende para su medida del tamaño pupilar y ha demostrado una adecuada reproducibilidad (siempre que sea utilizada por un experto). Permite estudiar los vasos orbitarios, que no son fácilmente accesibles con otras técnicas de imagen, por lo que es uno de los métodos más extendidos para el estudio del

flujo sanguíneo ocular en la actualidad y puede ser útil como herramienta diagnóstica complementaria en ciertos pacientes con glaucoma. Así lo indica un meta-analysis sobre ecografía Doppler color publicado en 2013<sup>299</sup>.

#### **4.2.2. Láser Speckle**

El “*láser speckle flow graphy*” (LSFG) tiene como objetivo superar las limitaciones que hasta ahora habían presentado las técnicas Doppler<sup>258, 262</sup> y AGF<sup>300</sup> para la medición del flujo sanguíneo. LSFG permite la cuantificación de la micro-circulación de la cabeza del nervio óptico, la coroides y los vasos de la retina por separado de forma objetiva y sin contacto, utilizando el fenómeno *speckle* en vivo<sup>301</sup>.

La técnica se basa en el fenómeno de interferencia que es observado cuando fuentes de luz son diseminadas por una superficie difusora. Un haz de diodo láser se focaliza en el área del fondo ocular. Simultáneamente, una cámara infrarroja se enfoca en la misma área, mientras una cámara digital de alta resolución (CCD) registra fotografías. La luz del láser diseminado forma un patrón “moteado” que es captado por un sensor de imágenes y posteriormente caracterizado estadísticamente (Fig 27). El sistema calcula la tasa media de desenfoque o *Squared blur rate* (SBR), un parámetro que representa la micro-circulación de la retina. Teóricamente es una medida exacta y proporcional a la velocidad del flujo de sangre, que ha mostrado correlación con otros instrumentos que evalúan el flujo sanguíneo<sup>302</sup>.



**Figura 27:** Patrón moteado de láser speckle (macro).

Se necesitan 5 segundos para adquirir las imágenes de la circulación ocular, las cuales se analizan posteriormente para formar un solo mapa de color que representa la distribución de la circulación de la retina. Según sus autores, el método LSFG parece adecuado para el seguimiento de la evolución y los cambios en la circulación del tejido. Todo ello en la misma zona del mismo ojo y a diversos intervalos de tiempo, que van desde segundos a meses<sup>303-305</sup>.

En la literatura se pueden encontrar varios trabajos que sugieren la utilidad de esta técnica. Por ejemplo, Naoki y cols.<sup>306</sup> mostraron que en pacientes con glaucoma y un disco alargado, los resultados con láser speckle estaban bien correlacionados con la CFNR y el campo visual. Así mismo uno de los primeros trabajos realizado sobre láser speckle<sup>307</sup> mostró que la reproducibilidad del método era correcta para la evaluación de la circulación en la retina, tanto en pacientes con glaucoma como en sujetos normales, particularmente en el disco óptico y la coroides. Para estos estudios se utilizó una versión modificada de LSFG, denominada LSFG-NAVI. En esta versión el parámetro que se utiliza es una tasa de desenfoque media (MBR) con una cámara CCD actualizada, siendo la relación entre la MBR y SBR : "MBR = 2 × SBR"<sup>308</sup>. Algunos estudios que utilizan MBR para la evaluación del flujo sanguíneo han publicado sus primeros resultados<sup>309, 310</sup>. Los datos conocidos hasta ahora sugieren que es un método eficaz y objetivo para el seguimiento de la micro-circulación, aunque se necesitan estudios adicionales que confirmen su reproducibilidad, para que se pueda utilizar con seguridad como herramienta de diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Como sucede con otros instrumentos que tienen el mismo fin, uno de los grandes inconvenientes reside en identificar los cambios en la micro-circulación retiniana durante la progresión del glaucoma, pues estos suelen ser pequeños, lo cual dificulta asegurar la progresión.

Actualmente la investigación con láser speckle es múltiple para diferentes campos relacionados con el glaucoma, así como con otras enfermedades oculares, como la circulación de la coroides en la patología macular<sup>311</sup>.

Recientemente Shiga y cols. han desarrollado un nuevo índice derivado de LSFG, denominado volumen de flujo relativo (RFV). Según sus estudios puede considerarse un índice preciso y fiable del flujo sanguíneo relativo en la retina humana y por tanto puede ser útil para evaluar las enfermedades de la misma<sup>312</sup>. También se puede

encontrar algún estudio que correlaciona la micro-circulación medida con LSFG y la CFNR en glaucomas de tensión normal, mostrando buenos resultados<sup>313</sup>.

Un frente interesante para el uso de LSFG son los ojos en los cuales resulta difícil identificar el defecto estructural glaucomatoso, debido a la forma del disco. En el estudio de Aizawa y cols. se encontró una correlación significativa entre estructura, función (CFNR y CV) y micro-circulación medida con LSFG en los ojos con discos ópticos miopes<sup>314</sup>, lo cual podría facilitar el diagnóstico de estos pacientes y desarrollar una clasificación sobre su gravedad.

Algunas de las publicaciones más recientes sobre láser speckle provienen del grupo de Wang<sup>315-317</sup>. Sus trabajos se orientan sobre el papel que presenta la elevación crónica de la PIO en el estudio del flujo sanguíneo en el glaucoma experimental. En sus estudios con primates se muestra que en el glaucoma avanzado, una elevación crónica de la PIO disminuye significativamente el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, presentándose una disfunción en la autorregulación sanguínea. Así mismo las últimas publicaciones disponibles en la literatura estudian el papel de LSFG en el glaucoma de tensión normal<sup>318</sup> con prometedores resultados.

A la vista de todo ello parece ser una técnica que tiene una tendencia positiva al desarrollo. Sin embargo, aún se necesitan más estudios que demuestren su utilidad y sobre todo su rentabilidad en la práctica clínica diaria.

#### **4.2.3. Angiografía fluoresceínica (AGF)**

Este tipo de angiografía permite medir diversos parámetros de la vascularización retiniana y coroidea a partir de diferentes compuestos fluoresceínicos. Los compuestos fluorescentes se introducen vía intravenosa y se observa cómo rellenan la vascularización ocular a través de un láser de barrido que ilumina la retina, excitando estos compuestos, y dando como resultado una luz de una longitud de onda mayor que es cuantificada por un detector. De forma similar se puede utilizar la angiografía con verde de indocianina para estudiar la hemodinámica de la circulación coroidea.

En el caso del estudio de la cabeza del nervio óptico con AGF, su uso ha demostrado una asociación entre el grado de daño del nervio óptico y los defectos de llenado del

mismo<sup>319-323</sup>. Sin embargo, su uso nunca se ha extendido a la práctica clínica diaria.

Recientemente Jia y cols.<sup>265</sup> han propuesto una asociación entre OCT y angiografía, buscando un avance en el estudio de la estructura vascular y su perfusión.

#### **4.3. Estimación de la cantidad relativa de hemoglobina en el nervio óptico**

Después de muchos años de investigación sobre el componente vascular en la enfermedad glaucomatosa (mediante oximetría, láser Doppler o láser speckle), recientemente se han abierto nuevas vías de estudio en busca de una medida directa de hemoglobina (Hb) en el nervio óptico. Estas nuevas investigaciones nacen después del fracaso de la medición de sangre mediante reflectometría, pues en el pasado se había estudiado esta posibilidad. Concretamente, en 1988 Delori<sup>324</sup> midió el espectro de reflectancia de la cabeza del nervio óptico y estudió las variables que afectaban a la medición del volumen de sangre existente. En la misma época, Sebag y cols.<sup>325</sup> estimaron el volumen de sangre en el nervio óptico de un gato. También Crittin cols.<sup>326</sup> contribuyeron señalando que los cambios de reflectancia en la papila podían deberse a cambios en la cantidad de hemoglobina. Más recientemente Dennis<sup>327</sup> estimó indirectamente la presencia relativa de Hb en el nervio óptico mediante un análisis de absorción de luz diferencial (DLA), en la radiación de 570 nm (punto isosbético de Hb), separando además la copa del anillo mediante la asociación con la información del HRT.

Estos estudios indicaron la posibilidad real de medir el volumen de sangre en el nervio óptico usando reflectometría. Sin embargo sus autores nunca describieron métodos prácticos para medir la cantidad de Hb en el nervio óptico en los seres humanos, ni tampoco para compensar parámetros como la absorción de la lente o la difusión, así como los cambios en la composición y la intensidad espectral de la luz utilizada para la iluminación.

Con el objetivo de encontrar un método práctico que tuviera en cuenta los factores citados y además lograra compensarlos, el equipo de González de la Rosa<sup>328</sup> diseñó en 2013 un método denominado "*Laguna ONhE*" (*Optic Nerve Hemoglobin*). El método diseñado resultó útil para medir la cantidad relativa de Hb en el nervio óptico, al emplear fotografías de fondo de ojo convencionales y realizar un análisis colorimétrico

de las mismas.

Debido a que el uso del programa Laguna ONhE es la base de la presente tesis doctoral, en el capítulo “material y métodos” se dará una explicación detallada de las aportaciones que se han realizado en el mismo. Esta parte de la introducción se limitará a describir las bases fundamentales del programa.

#### **4.3.1. Programa Laguna ONhE**

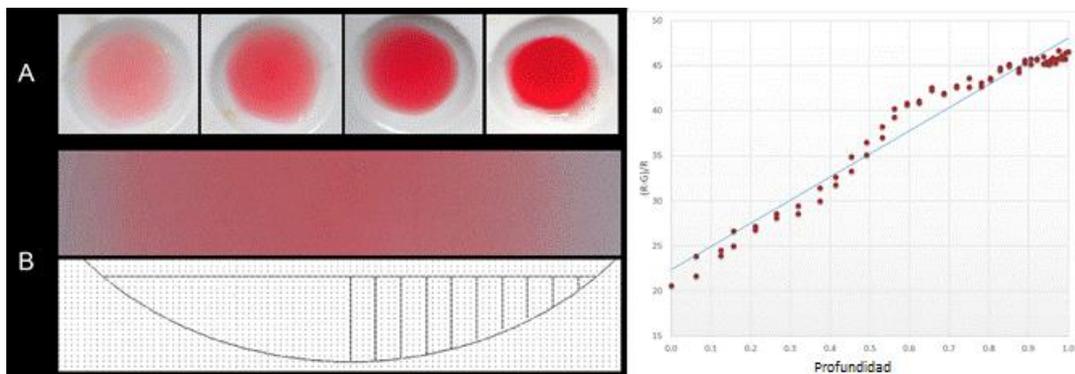
El objetivo final del programa Laguna ONhE es identificar la cantidad de hemoglobina presente en el nervio óptico observando una imagen fotográfica a color. Para ello han de tenerse en cuenta diversos factores adicionales, tales como la respuesta cromática del detector de la cámara, la composición espectral de la luz de iluminación, la absorción del cristalino (más importante en el azul y que aumenta con la edad o la presencia de cataratas), y la difusión. Para obtener resultados absolutos y reproducibles es necesario que estos factores tengan una escasa influencia. Una forma de lograrlo es utilizando dentro del propio nervio una estructura que sirva de patrón, eligiéndose los vasos centrales de la retina, ya que afortunadamente se encuentran cargados de hemoglobina. Comparando el color del tejido neuronal y el de estos vasos puede estimarse la cantidad relativa de hemoglobina en cada región del tejido, pues ambas estructuras están en interior del ojo, y por tanto sujetas a las mismas variables.

#### **→ Análisis de Hemoglobina (Hb)**

A diferencia de otras regiones del polo posterior del ojo, la cabeza del nervio óptico contiene una cantidad significativa de un solo pigmento, hemoglobina, que es responsable de su color particular. Los axones de las células ganglionares no poseen mielina a este nivel. Este tejido, como el resto de la retina, es prácticamente transparente para las radiaciones del espectro visible. En el resto de la retina la luz es absorbida finalmente por los foto-receptores y el epitelio pigmentario, pero en la CNO la luz se refleja en la mielina situada en la lámina cribosa. Parte de ella se absorbe por la hemoglobina de los capilares que nutren a los axones, lo que da lugar al color sonrosado del nervio. Cuanto mayor sea el grosor del tejido o su concentración en

hemoglobina el color será más intenso, y de la misma manera cuanto más delgado o menos abundante en sangre sea en el tejido, será más blanco. Por lo tanto, el color de la CNO depende esencialmente de la hemoglobina que contiene y en base a esta premisa se puede concluir que realizando un análisis colorimétrico es posible estimar la cantidad de Hb.

Es importante tener en cuenta términos como el de absorción. En el caso que nos ocupa se sabe que la hemoglobina absorbe más las radiaciones verdes que las rojas, y puede comprobarse experimentalmente que, para una estructura relativamente delgada como el tejido al que nos referimos, la relación del componente verde respecto al rojo ((R-G)/R) es proporcional a su espesor o a su contenido hemático<sup>328</sup> (Fig. 28). Midiendo esta proporción en cada zona del tejido y tomando la misma medida en los vasos principales como referencia, puede obtenerse un mapa representativo porcentual de las cantidades locales de hemoglobina. Según los autores del método, este puede ser uno de los factores más relevantes de la perfusión de la CNO. Otros parámetros a tener en cuenta conjuntamente serían los que ya se han descrito, el grado de oxigenación y la velocidad de la circulación sanguínea.



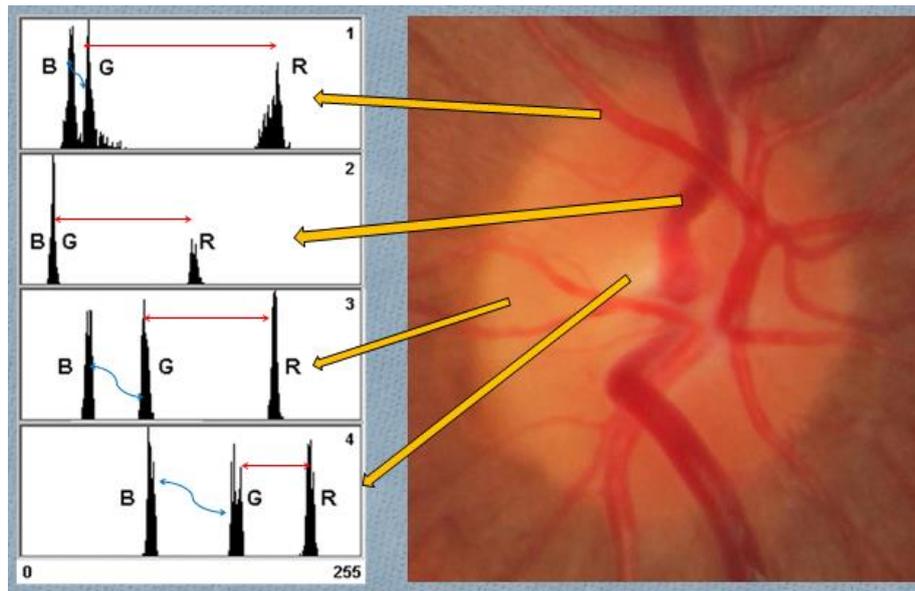
**Figura 28:** Si fotografiamos pocillos con diluciones de hemoglobina (A), el componente rojo y verde de la imagen serán proporcionales a la concentración y a la profundidad (B) de la capa que tiene que atravesar la luz, como se observa en la gráfica de la derecha. Fig. Cedida por Manuel González de la Rosa.

## → Protocolo de análisis

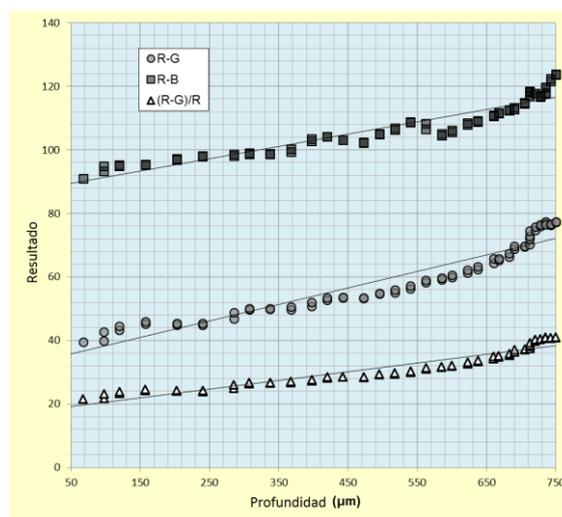
**1. Captura de imagen de la CNO:** Es necesario tener en cuenta que cuando se captura una imagen de fondo de ojo con la intención de ver la retina, frecuentemente la CNO aparece demasiado blanca y sin detalles. Ello es debido a que es una estructura mucho más clara que el resto del fondo de ojo. Para obtener resultados útiles y visualizar los detalles de la CNO es necesario sub-exponer la fotografía, utilizando un flash de menor intensidad que el habitual. En una imagen muy luminosa los niveles de color del detector de la cámara alcanzarán su valor máximo (255) y esta saturación impedirá conocer las características cromáticas del tejido. Por esta razón, antes de realizar el análisis con el programa Laguna ONhE es necesario utilizar un nivel adecuado de flash en la cámara, y posteriormente comprobar que no existe un exceso de saturación en las imágenes.

**2. Análisis mediante colorimetría:** Una vez capturada la imagen, se observan los histogramas de frecuencias RGB en las diferentes zonas del nervio óptico. Para ello, la intensidad de la luz reflejada en cada canal se mide en una escala de 0 a 255, de tal manera que es posible observar las características de cada área específica de la imagen.

En el caso de las arterias, su característica principal es que reflejan mucho rojo (R) mucho menos verde (G) y menos azul (B). Por su parte las venas reflejan menos rojo que las arterias y muy poco azul (B) y verde (G), ya que la sangre es menos oxigenada. Algunas regiones de tejido que pueden tener buena perfusión, tales como el anillo neuro-retiniano (ANR), reflejan más verde y azul que los vasos centrales de la retina, ya que tienen menos hemoglobina. Por lo tanto, cuanto menor es la concentración de hemoglobina, más G y B se refleja. Es por este motivo que en las zonas con atrofia o tejido pobremente vascularizado (como por ejemplo la copa), la proporción del componente G y B reflejado aumenta, percibiéndose esto en la imagen como blanqueamiento (Fig. 29). Como se ha comentado, varias fórmulas que operan con los componentes RGB citados, son proporcionales a la cantidad de hemoglobina, y se ha demostrado que la más útil es la diferencia entre los componentes rojo y verde, partida por el componente rojo  $(R-G) / R$  (Fig. 30).



**Figura 29:** Histogramas de frecuencias RGB en diferentes zonas del nervio óptico (1- ACR, 2-VCR, 3-ANR, 4-Copa). Cuando la intensidad de la luz reflejada se mide en una imagen fotográfica de la CNO, es posible observar las características de cada área específica de la imagen.



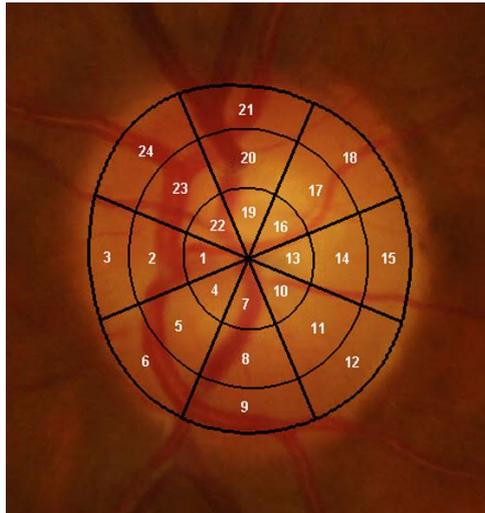
**Figura 30:** La técnica se basa en la relación lineal entre la cantidad de hemoglobina y los componentes RGB de la imagen. La fórmula  $(R-G)/R$  ha demostrado ser especialmente útil porque es estable, sin importar los cambios de intensidad luminosa.

Aplicando esta fórmula (F) a los pixels correspondientes a los vasos centrales del nervio óptico (FV) se obtiene un valor de referencia. En el tejido se aplica la misma fórmula (FT) y se calcula el resultado porcentual comparativo respecto a los vasos de referencia  $(FT / FV) \times 100^{329}$  (Fig. 31).



**Figura 31:** Fórmulas proporcionales a la cantidad de hemoglobina y comparativa porcentual respecto a los vasos de referencia.

**3. Delimitación de bordes y vasos en el nervio óptico:** Las versiones iniciales del programa Laguna ONhE, como la que se ha utilizado en esta tesis, exigen definir manualmente el límite de la CNO. Para facilitar la comprensión y el análisis de los resultados, el nervio se divide en 24 sectores regulares, mediante dos líneas circulares situadas a 1/3 y 2/3 de su radio. El diseño se realizó así porque las fotografías del fondo del ojo de la CNO eran originariamente bidimensionales, y no parecía posible obtener automáticamente una segmentación precisa entre el ANR real y la copa. Finalmente, el disco óptico en conjunto queda dividido en 3 anillos concéntricos, y cada anillo se divide a su vez en 8 sectores (Fig. 32).



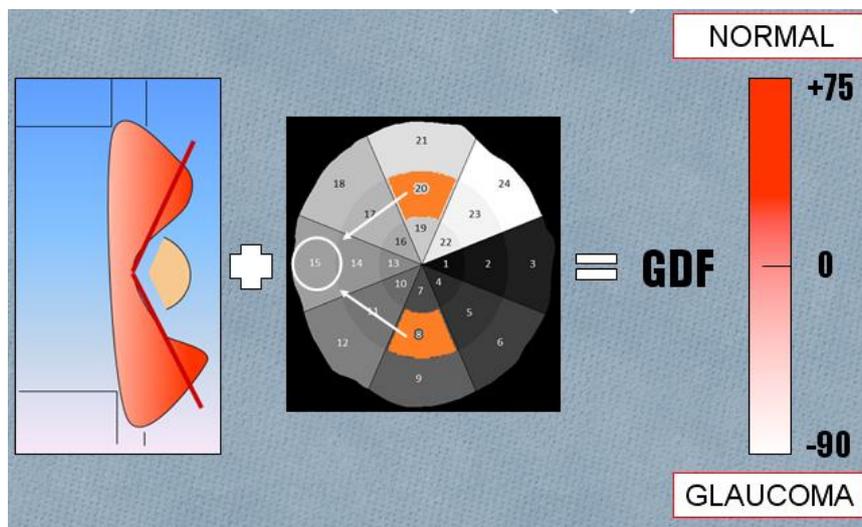
**Figura 32:** Ejemplo de segmentación de la CNO en 24 sectores.

Es bien conocido que en el glaucoma suele existir un mayor deterioro del nervio en las regiones próximas a los polos superior e inferior. En efecto, usando el programa Laguna ONhE suele encontrarse una menor perfusión en las proximidades de su diámetro central vertical, especialmente en las zonas extremas e intermedias (por ejemplo sectores 8 y 20), a medida que el sujeto va perdiendo tejido en el anillo neuro-retiniano. Otras regiones, como la temporal del anillo (sector 15), son más resistentes al daño glaucomatoso<sup>102</sup>, lo que se corresponde, efectivamente, con una menor afectación de la perfusión.

**4. Función Discriminante de Glaucoma (GDF):** El análisis de las distribuciones topográficas de hemoglobina permite obtener un índice denominado: *Función Discriminante de Glaucoma o Glaucoma Discriminant Function (GDF)*, que ha demostrado poseer una alta capacidad diagnóstica. Este índice tiende a ser positivo en los sujetos normales y negativo en los glaucomas, y resulta útil para el seguimiento de la enfermedad. Se ha ajustado para que posea una especificidad próxima al 95%, de manera que son infrecuentes los valores negativos en los sujetos normales, y muy infrecuentes los valores altamente negativos. Es útil para detectar la presencia de los defectos de perfusión característicos del glaucoma, que afectan especialmente a los sectores (8 y 20). Específicamente, el promedio de cantidad de Hb en los

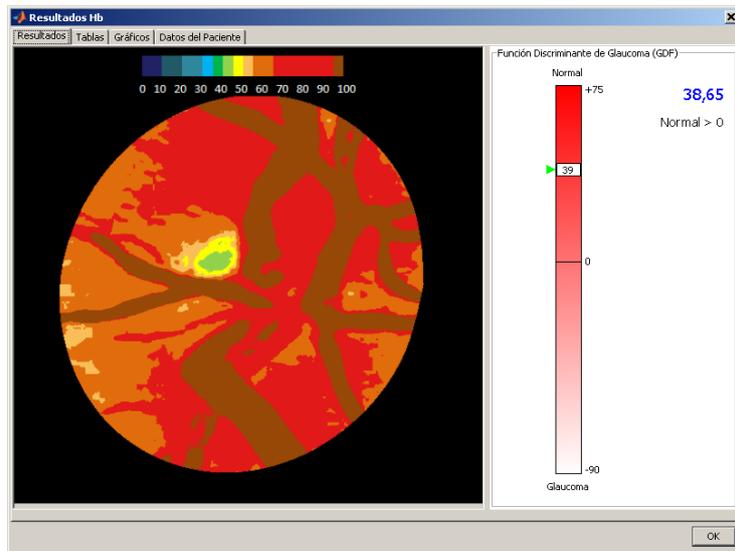
píxeles de estos sectores (8 y 20) presenta un área bajo la curva ROC de 0,89, con un 95% de especificidad y 66% de sensibilidad<sup>328</sup>.

Adicionalmente, el estudio de la pendiente de concentraciones de hemoglobina en los sectores verticales permite realizar una estimación del cociente vertical copa/disco. Este parámetro ha mostrado una alta correlación con otros instrumentos que también lo proporcionan, como OCT y HRT<sup>330</sup> (Fig. 33).

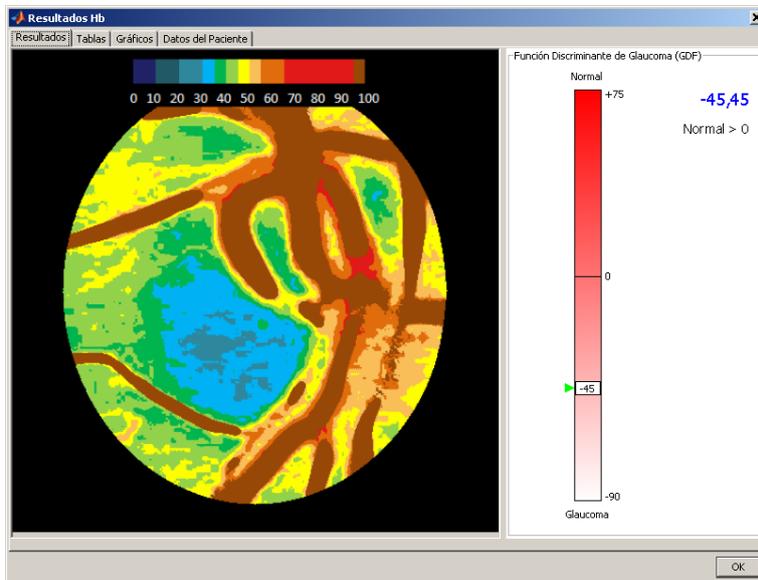


**Figura 33:** Proceso de obtención del índice GDF.

**5. Mapa de hemoglobina:** El resultado del análisis de los sectores se muestra en forma de una pseudo-imagen mediante un código cromático, el cual define la cantidad de hemoglobina presente en cada zona del nervio óptico (Fig. 34 y 35). Finalmente se muestra una escala colorimétrica en la parte superior de las imágenes que ayuda en la evaluación de la cantidad de Hb. A su vez aparece en un lateral de la imagen el resultado de la función GDF.



**Figura 34:** Ejemplo de mapa de hemoglobina y función GDF en un sujeto normal.

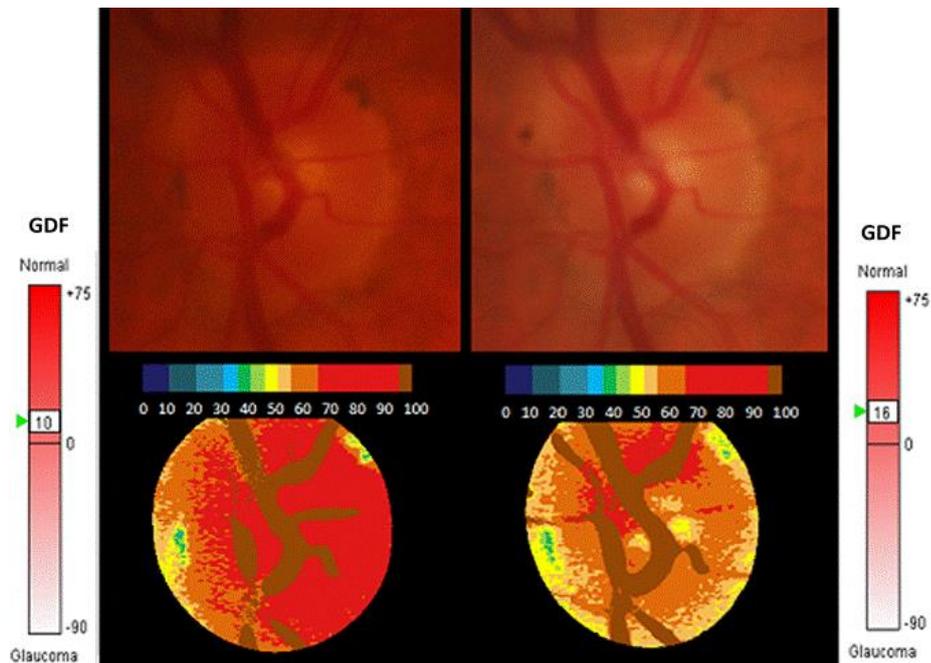


**Figura 35:** Ejemplo de mapa de hemoglobina y función GDF en un paciente con glaucoma.

→ **Factores a tener en cuenta**

- **Presencia de cataratas**

Cuando se trabaja con las propiedades ópticas de la luz, es necesario tener en cuenta todos los factores que afectan a la misma en su trayecto por el sistema óptico ocular. Una de las estructuras que atraviesa la luz para llegar al nervio óptico es el cristalino, siendo bien conocido que la pérdida de transparencia de esta lente debido a cataratas produce la difusión de la luz, y una pérdida de nitidez en las imágenes del fondo de ojo. Desde el punto de vista del histograma RGB, este efecto repercute en ciertos cambios, como un aumento en el componente verde de los vasos debido a la luz difusa procedente del tejido y un incremento del rojo en el tejido por contaminación de la luz procedente de los vasos. Para ser más exactos, en los vasos de los pacientes con cataratas, la distancia entre los componentes rojo y verde se acorta, mientras que la distancia entre los componentes azul y verde aumenta. Por otra parte hay que tener en cuenta que la absorción del azul por el cristalino aumenta con el envejecimiento y especialmente en las cataratas. Después de la cirugía de cataratas, el valor de azul aumenta y el valor de verde disminuye proporcionalmente, por lo que aparece la zona efectivamente más blanca (Fig. 36).



**Figura 36:** Mapa de Hb antes y después de una cirugía de catarata.

Mendez-Hernandez y cols.<sup>331</sup> han demostrado que estos fenómenos están bien compensados en el programa Laguna ONhE. Afortunadamente los efectos del deterioro de la lente son proporcionales tanto en los vasos como en el tejido, por lo que con la medición de las diferencias entre las distancias verde y azul en los píxels correspondientes a los vasos, es posible estimar la magnitud de este efecto de absorción y de difusión en el tejido. Por tanto, es posible compensar su efecto sobre la estimación de Hb.

La presencia de cataratas puede producir ocasionalmente una ligera sobre-estimación de las concentraciones de hemoglobina. No obstante, una opacificación moderada del cristalino produce un efecto inapreciable. Solo en cataratas que exigirían una intervención quirúrgica esta sobre-estimación alcanza aproximadamente el 3-4%. Sin embargo la estimación del cociente copa/disco y el índice GDF no se ven afectadas por la presencia de este tipo de cataratas<sup>331</sup>.

#### → Reproducibilidad y limitaciones

En cuanto a la reproducibilidad del método, recientemente ha sido publicado un trabajo que muestra un buen resultado tanto en ojos normales como en glaucomas<sup>332</sup>.

Por otra parte, al igual que con el resto de instrumentos de análisis de imagen, la alta variabilidad de la morfología normal de disco óptico humano (diferentes tamaños de disco y la distribución de los haces de la CFNR en la CNO), así como los errores de refracción puede afectar a la precisión en la medición. Los usuarios deben tener en cuenta esta limitación cuando se utiliza este método.

#### → Nuevos frentes en la aplicación del programa Laguna ONhE

Aunque inicialmente el programa Laguna ONhE se creó para el estudio de glaucoma, también parece tener aplicaciones muy prometedoras en otras líneas de investigación. Por ejemplo se han publicado estudios recientes que muestran su utilidad para la valoración de otros daños neurológicos, aunque estos resultados deberán ser confirmados por estudios realizados con versiones más modernas del programa.

### → **Recapitulación**

El programa Laguna ONhE permite medir las cantidades de hemoglobina presentes en las estructuras de la cabeza del nervio óptico, analizando su imagen fotográfica capturada mediante una cámara de fondo que haya sido correctamente calibrada. El programa ha demostrado su capacidad para el diagnóstico e interpretación del daño glaucomatoso en la práctica clínica<sup>328, 332, 333</sup>.

Según sus autores son necesarios más estudios por parte de otros investigadores. Por ejemplo, sugieren que podría usarse para investigar si los cambios de perfusión se asocian con modificaciones de la PIO (médico o quirúrgica). También podría asociarse con defectos precoces que darían lugar a la atrofia del tejido y a un defecto funcional correspondiente. En la presente tesis doctoral se ha tratado de avanzar mediante la incorporación mejoras en el programa, las cuales serán descritas en posteriores capítulos.

- <sup>1</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 482-489.
- <sup>2</sup> Denniss J. Estimation of hemoglobin levels in the optic nerve head for glaucoma management. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 1515.
- <sup>3</sup> Medina-Mesa, E. (2015). Estimación de la cantidad de hemoglobina en el nervio óptico mediante el uso de imágenes en color y tomografía de coherencia óptica (Tesis Doctoral). Universidad de la Laguna, Tenerife, España.
- <sup>4</sup> Goldmann H. Un Nouveau tonometre a applanation. *Bull Soc Fran Ophtal.* 1954; 67: 474-478.
- <sup>5</sup> Maklakoff O. La ophtalmotometrie. *Arch Ophtal Paris.* 1885; 5: 159-165.
- <sup>6</sup> Draeger J. Ein neues Handapplanations tonometer zur Anwendung am liegenden oder sitzender Patienten. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* 1966; 67:391-393.
- <sup>7</sup> Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 3118-3121.
- <sup>8</sup> Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243: 763-767.
- <sup>9</sup> Ozcura F, Yildirim N, Şahin A, Çolak E. Comparison of Goldmann applanation tonometry, rebound tonometry and dynamic contourtonometry in normal and glaucomatous eyes. *Int J Ophthalmol.* 2015; 8: 299-304.
- <sup>10</sup> Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. Automated Perimetry: Visual Field Digest. 5<sup>o</sup> ed. Suiza: Haag Streit International, 2004.
- <sup>11</sup> Fankhauser F, Koch P, Roulier A. On automation of perimetry. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1972; 184: 126-150.
- <sup>12</sup> Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:458-467.
- <sup>13</sup> Pan Y, Varma R. Natural history of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011; 59 Suppl: S19-23.
- <sup>14</sup> Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80: 389-393.
- <sup>15</sup> Canut-Jordana MI. Glaucomas secundarios II: protocolos diagnósticos y terapéuticos. 2<sup>o</sup> ed. Barcelona: Glosa S.L., 2010.
- <sup>16</sup> Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996; 80: 389-393.

- <sup>17</sup> Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 477-485.
- <sup>18</sup> Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013; 1: 339-349.
- <sup>19</sup> World Health Organization (WHO) and International Agency for Blindness Prevention (IAPB). [Internet] The right to sight: Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness. Vision 2020. Action Plan (2006-2011). Disponible en: [http://www.who.int/blindness/Vision2020\\_report.pdf](http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf)
- <sup>20</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/>
- <sup>21</sup> Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004; 82: 844-851.
- <sup>22</sup> Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. Ophthalmol*. 2006; 90: 262-267.
- <sup>23</sup> Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 821-829.
- <sup>24</sup> Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan R, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, Vingerling JR, Hithings RA, de Jong PT. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences-The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 3309-3321.
- <sup>25</sup> Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology*. 1998; 105: 733-739.
- <sup>26</sup> Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-Term Trends in Glaucoma-Related Blindness in Olmsted County, Minnesota. *American Academy of Ophthalmology*. 2014; 121: 134-141.
- <sup>27</sup> Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma. A review. *J. Ophthalmol*. 1983; 11: 166-191.
- <sup>28</sup> García Feijó J, Meza Soria JM. El Glaucoma. ¿España ve bien? Campaña de prevención visual. Sociedad Española de Oftalmología. ONCE 1999.
- <sup>29</sup> Informe de la ceguera en España. [Internet]. 2012. Disponible en: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Mis%20documentos/Downloads/Informe\\_Ceguera%20\(1\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Mis%20documentos/Downloads/Informe_Ceguera%20(1).pdf)
- <sup>30</sup> Palmberg P. Answers from the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 829-830.

- <sup>31</sup> Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83: 24-28.
- <sup>32</sup> Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Barbados Eye Studies group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2003; 110: 908-914.
- <sup>33</sup> Gipson Ilene K., Turner Virginia M. ¿Son las mujeres más propensas que los hombres a manifestar disfunciones visuales y ceguera? *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005; 80: 325-326.
- <sup>34</sup> Kanski J. *Oftalmología clínica*. 4ª ed. Madrid: Edide; 2000.
- <sup>35</sup> Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1995; 102: 48-53.
- <sup>36</sup> Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1499-1504.
- <sup>37</sup> Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 17-21.
- <sup>38</sup> Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1994; 101: 1851-1855.
- <sup>39</sup> Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 4254-4261.
- <sup>40</sup> Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1412-1417.
- <sup>41</sup> Leibowitz HM, Krueger DE, Mauger LR. The Framingham Eye Study Monograph. *Surv Ophthalmol*. 1980; 24: 335-610.
- <sup>42</sup> Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Gangle J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open angle glaucoma in Framingham Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 1978; 85: 28-34.
- <sup>43</sup> Elolia R, Stokes J. Monograph series on aging related diseases: XI. Glaucoma. *Chronic Dis Can*. 1998; 19: 157-169.
- <sup>44</sup> Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk Factors associated with the incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 3783-3799.

- <sup>45</sup> Bagga H, Liu JH, Weinreb RN. Intraocular pressure measurements throughout de 24 h. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20: 79-83.
- <sup>46</sup> Asrani S, Aeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000; 9: 134-142.
- <sup>47</sup> Díaz-Alemán, VT, Fernández-Baca, Vaca G, Lozano-López V, García-Somalo M, Perera-Sanz D, et al. Nomograma de riesgo de progreso de hipertensión ocular basado en el Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005; 80: 151-154.
- <sup>48</sup> Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975; 53: 34-43.
- <sup>49</sup> Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intracular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 664-665.
- <sup>50</sup> Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115: 592-596.
- <sup>51</sup> Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. For the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 714-720.
- <sup>52</sup> Marzadeh F, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Associations with intraocular pressure in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 69-76.
- <sup>53</sup> Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115: 85-93.
- <sup>54</sup> as JB, Hayreh SS, Tao Y. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 1395-1399.
- <sup>55</sup> Garg Shlomo M. Mastering the techniques of glaucoma: Diagnosis & managemet. New Delhi: Jaypee Brothers; 2006.
- <sup>56</sup> Ortega-Ruíz B, Armengol-Oramas Y, Guerra-Fernández A, Herrera-Hernández N. Importancia del espesor corneal central en pacientes sospechosos de glaucoma, hipertensos oculares y normales. *Rev Med Electrón [online]*. 2010; 32: 0-0.
- <sup>57</sup> Alías EG, Ferreras A, Polo V. Importancia del espesor corneal central en el estudio de hipertensos oculares, sospechosos de glaucoma y glaucomas pre-perimétricos. *Arch Soc Esp oftalmol*. 2007; 82: 615-621.
- <sup>58</sup> Marcus MW, de Vries MM, Montolio FG, Jansonius NM: Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1989–1994.

- <sup>59</sup> Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma?. *J Fr Ophthalmol*. 2011; 34: 392-395.
- <sup>60</sup> Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*. 1997; 104: 712-718.
- <sup>61</sup> Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004; 21: 609-614.
- <sup>62</sup> Bonomi L, Marchini G, Marraffa M et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna Neumarkt. *Study Ophthalmology*. 2000; 107: 1287-1293.
- <sup>63</sup> Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
- <sup>64</sup> Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*. 2008; 14: 224-233.
- <sup>65</sup> Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21: 106-111.
- <sup>66</sup> Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2008; 115: 763-768.
- <sup>67</sup> Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 5412-5418.
- <sup>68</sup> Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 259-266.
- <sup>69</sup> Wostyn P, De Groot V, Audenaert K, Paul De Deyn P. Are intracranial pressure fluctuations important in glaucoma? *Medical Hypotheses*. 2011; 77: 598-600.
- <sup>70</sup> Hayreh SS. Factors determining the glaucomatous optic nerve head damage. In: Krieglstein GK, editor. *Glaucoma update III*. Berlín: Springer-Verlag; 1987. p. 40-46.
- <sup>71</sup> Hayreh SS, Peter J, Zimmerman MB. Morphological changes in chronic high pressure experimental glaucoma in rhesus monkeys. *J Glaucoma*. 1999; 8: 56-71.
- <sup>72</sup> Belzunce A, Casellas M. Factores de riesgo vascular en el glaucoma primario de ángulo abierto. *Anales Sis San Navarra*. 2004; 27: 335-344.
- <sup>73</sup> Dadaci Z, Doganay F, Oncel Acir N, Aydin HD, Borazan M. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98: 972-975.
- <sup>74</sup> Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 1640-1645.
- <sup>75</sup> Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging*. 1999; 15: 439-450.

- <sup>76</sup> Crabb DP, Russell RA, Ceccon S. Tell us where you live and we will tell you something about your visual fields. XXI International Perimetric Society (IPS) Meeting. New York; 2014.
- <sup>77</sup> Garway-Heath DF. Correlation of visual with disc morphology. *Eye*. 2007; 21: S29-S33.
- <sup>78</sup> Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richer RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber layer atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991; 109: 77-83.
- <sup>79</sup> Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107: 453-464.
- <sup>80</sup> Gonzalez-Hernandez M, Pablo LE, Armas-Dominguez K, de la Vega RR, Ferreras A, Gonzalez de la Rosa MA. Structure-function relationship depends on glaucoma severity. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 1195-1199.
- <sup>81</sup> Gonzalez de la Rosa M. The existing controversy in today's paradigm between functional and morphological analysis. In: Jimenez-Roman J, Costa VP, editors. *Glaucoma suspect book the frontier*. Mexico: Elsevier; 2015. p. 131-141.
- <sup>82</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Mendez M, Medina-Mesa E, Rodriguez de la Vega R. Detection of morphological and functional progression in initial glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 414-418.
- <sup>83</sup> Morales J, Weitzman M, González de la Rosa MA. A preliminary comparison between Tendency Oriented Perimetry (TOP) and traditional threshold perimetry. *Ophthalmology*. 2000; 107: 134-142.
- <sup>84</sup> Gonzalez-Hernandez M, Pareja Rios A, Rodriguez M, Gonzalez de la Rosa MA. Combined Spatial Resolution and Contrast Perimetry in normal subjects. In: Wall M, Mills RP, editors. *Perimetry Update 2000/2001*. Amsterdam; Kugler Publ; 2001. p. 109-114.
- <sup>85</sup> Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Winw S, James AC. Clinical trials of the frequency doubled illution as an indicator of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO)*. 1995; 36: 1568.
- <sup>86</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Gonzalez-Hernandez M, Diaz-Aleman T. Linear regression analysis of the cumulative defect curve by sectors and other criteria of glaucomatous visual field progression. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19: 416-424.
- <sup>87</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Gonzalez-Hernandez M, Diaz Aleman T, Sanchez-Mendez M. Stabilization and comparison of TOP and Bracketing perimetric strategies using a threshold spatial filter. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245: 1303-1309.
- <sup>88</sup> Gonzalez de la Rosa MA. Method to increase the sensitivity of perimetric trend progression analysis. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 1564-1565.
- <sup>89</sup> Lester M, Galway-Heath D, Lemij H. Análisis de la Cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. European Glaucoma Society. Italy, Dogma; 2005.

- <sup>90</sup> Fulk GW, Goss DA, Christensen MT, Cline KB, Herrín-Lawson GA. Optic nerve crescents and refractive error. *Optom Vis Sci.* 1992; 69: 208-213.
- <sup>91</sup> Jonas JB, Fernandez MC, Stütmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology.* 1993; 100: 63-68.
- <sup>92</sup> Jonas JB, Gusek Gc, Nauman GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988; 226: 522-530.
- <sup>93</sup> Buss DR, Anderson DR. Peripapillary crescents and halos in normal-tension glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1989; 96: 16-19.
- <sup>94</sup> Jonas JB, Budde WM, Pand-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol.* 1999; 43: 293-320.
- <sup>95</sup> Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Nauman GOH. Parapapillary chorioretinal trophy in normal and glaucoma eyes. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30: 908-918.
- <sup>96</sup> Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 21: 745-749.
- <sup>97</sup> Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 228-235.
- <sup>98</sup> Harweth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 4437-4443.
- <sup>99</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Abrales M, Azuara-Blanco A. Quantification of inter-point topographic correlations of threshold values in glaucomatous visual fields. *Journal of Glaucoma.* 2002; 11: 30-34.
- <sup>100</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Mendez M, Medina-Mesa E, Rodriguez de la Vega R. Detection of morphological and functional progression in initial glaucoma. *Br. J Ophthalmol.* 2010; 94: 414-418.
- <sup>101</sup> Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold; the short-and long-term fluctuation in patients glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 704-706.
- <sup>102</sup> González de la Rosa MA, García-Feijóo J. La frecuencia topográfica global de los defectos en el glaucoma. En recuerdo de Erich Seidel (1882-1948). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011; 86: 39-41.
- <sup>103</sup> Gonzalez de la Rosa MG, Gonzalez-Hernandez M, Alayon S. Glaucoma morphologic damage estimated from functional tests. *Eur J Ophthalmol.* 2015; 25: 496-502.
- <sup>104</sup> Kulze JC, Stewart WC, Sutherland SE. Factors associated with a learning effect in glaucoma patients using automated perimetry. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1990; 68: 681-686.

- <sup>105</sup> Fankhauser F. Problems related to the design of automatic perimeters. *Doc Ophthalmol.* 1979; 47: 89-138.
- <sup>106</sup> Fujimoto N, Adachi-Usami E. Effect of number of test points in automated perimetry. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113: 317-320.
- <sup>107</sup> Hudson C, Wild JM, O'Neill E. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35: 268-280.
- <sup>108</sup> Pareja Ríos A, González de la Rosa M, Losada M. Efectos de la duración de la perimetría sobre el diagnóstico de glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1996; 70: 257-262.
- <sup>109</sup> Gonzalez de la Rosa M, Pareja A. Influence of the "fatigue effect" on the mean deviation measurement in perimetry. *Eur J Ophthalmol.* 1997; 7: 29-34.
- <sup>110</sup> Traquair HM. An introduction to clinical perimetry. London: Henry Kimpton; 1942.
- <sup>111</sup> Pareja A, González de la Rosa MA. Efecto del uso de estímulos acústicos en perimetría. *Arch Soc Can Oftal.* 2000; 11: 3-6.
- <sup>112</sup> Diestelhorst M, Weber J, Gau M. The follow-up of glaucoma with a reduced set of test points. In: Wall M, Wild J, editors. *Perimetry Update 1992/1993.* Amsterdam: Kugler Publ; 1993. p. 147-148.
- <sup>113</sup> Gonzalez de la Rosa M, Abreu-Reyes JA, Gonzalez-Sierra MA. Rapid assessment of the visual field in glaucoma using an analysis based on multiple correlations. *Graefe's Arch Cli. Exp Ophthalmol.* 1990; 228: 387-391.
- <sup>114</sup> Johnson CA, Shapiro L. A rapid heuristic test procedure for automated perimetry. In: Wall M, Wild J, editors. *Perimetry Update 1990/1991.* Amsterdam: Kugler Publ. 1991; p. 251-256.
- <sup>115</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Sanchez-Mendez M, Mesa-Moreno C, Mantolan-Sarmiento C, Martin-Barrera F. Mathematical model of the glaucomatous visual field. Evaluation of the Delphi procedure. X International Perimetric Society (IPS) Meeting. Kyoto; 1992.
- <sup>116</sup> Quach TD, Nguyen BV, Sponsel WE. Evaluating the Delphi system for rapid assessment of visual function usisn the Humphrey perimeter. XII International Perimetric Society (IPS) Meeting. Würzburg; 1996.
- <sup>117</sup> Gonzalez de la Rosa M, Martinez A, Sanchez M, Mesa C, Cordoves L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 perimeter. In: Wall M, Heijl A, editors. *Perimetry Update 1996/1997,* Amsterdam: Kugler Publ. 1997; p. 119-123.
- <sup>118</sup> Morales J, Weitzman ML, Gonzalez de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and octopus threshold perimetry. *Ophthalmology.* 2000; 107: 134-142.

- <sup>119</sup> Martinez Pinero A, Rodriguez J, Serrano M, Gonzalez de la Rosa M. Reproducibility and accuracy of Tendency Oriented Perimetry (TOP). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 23-23.
- <sup>120</sup> Gonzalez de la Rosa M, Bron A, Morales J, Sponsel WE: TOP perimetry: a theoretical evaluation. *Vision Res.* 1996; 36: 88.
- <sup>121</sup> Martinez A, Pareja A, Mantolan C, Sanchez M, Cordoves L, Gonzalez de la Rosa M. Results of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in normal population. *Vision Res Sup Jermov.* 1996; 36: 153-153.
- <sup>122</sup> Gonzalez de la Rosa M, Martinez-Pinero A, Gonzalez Hernandez M. Reproducibility of the TOP algorithm results versus the ones obtained with the bracketing procedure. In: Wall M, Will J, editors. *Perimetry Update 1998/1999.* Amsterdam: Kugler Publ; 1999. p. 51-58.
- <sup>123</sup> Gonzalez de la Rosa M, Losada MJ, Serrano M, Morales J. G1-Tendency Oriented Perimetry (TOP): Introduction and comparison with G1-Standard Bracketing. In Wall M, Will J, editors. *Perimetry Update 1998/1999.* Amsterdam: Kugler Publ; 1999. p. 35-41.
- <sup>124</sup> Morales J, Weitzman M, Gonzalez de la Rosa M. A preliminary comparison between Tendency Oriented Perimetry (TOP) and Traditional Threshold Perimetry. *Ophthalmology.* 2000; 107: 134-142.
- <sup>125</sup> Gonzalez de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, Papst EN, Seiler T, Demailly, et al. Multicenter evaluation of an ultra-short perimetry test utilizing Tendency Oriented Perimetry (TOP) and G1 grid. *Eur J Ophthalmol.* 2003; 13: 32-41.
- <sup>126</sup> Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75: 368-375.
- <sup>127</sup> Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76: 165-169.
- <sup>128</sup> Bengtsson B, Heijl A. Sita Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76: 431-437.
- <sup>129</sup> Wild JM, Pacey IE, Hancock SA, Cunliffe IA. Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 1152-1161.
- <sup>130</sup> Wall M, Punke SG, Stickney TL, Brito CF, Withrow KR, Kardon RH. SITA Standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 528-537.
- <sup>131</sup> Sharma AK, Goldberg I, Graham SL, Mohsin M. Comparison of the Humphrey swedish interactive thresholding algorithm (SITA) and full threshold strategies. *J Glaucoma.* 2000; 9: 20-27.
- <sup>132</sup> Bass SJ, Abraham-Cohen J, Feldman J, Wyatt H. Humphrey SITA Vs Octopus TOP in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO).* 2000; 41: 464.

- <sup>133</sup> Azuara-Blanco A, King AJW, Taguri A. Comparison of two fast strategies for visual field assessment in glaucoma: Humphrey's SITA -Fast and Octopus' TOP. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO)*. 2000; 41: 465.
- <sup>134</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, A Strategy for Averaged Estimates of Visual Field Threshold: Spark. *J Glaucoma*. 2013; 22: 284-289.
- <sup>135</sup> González de la Rosa MA, Hernández-Brito A, Quijada E. Campimetría para glaucoma explorando cuatro puntos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1992; 62: 93-98.
- <sup>136</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Garcia M, Rodriguez de la Vega R, Diaz-Aleman T, Pareja Rios A. Oculus–Spark perimetry compared with 3 procedures of glaucoma morphologic análisis (GDx, HRT, and OCT). *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23: 316-323.
- <sup>137</sup> Funkhouser A, Fankhauser F, Hirschbrunner H. A comparison of three methods for abbreviating G1 examinations. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 288-294.
- <sup>138</sup> Klimastcha T, Weber J. Test time and efficiency of the dynamic strategy in glaucoma perimetry. In: Wall M, Will J, editors. *Perimetry Update 1994/1995*. Amsterdam: Kugler Publ; 1995. p. 259-261.
- <sup>139</sup> Fishman GA, Krill A, Fishman M. Acquired color defects in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Mod Prob Ophthalmol*. 1974; 13: 335-338.
- <sup>140</sup> Lakowski R, Bryett J, Drance SM. A study of colour vision in ocular hypertensives. *Can. J Ophthalmol*. 1972; 7: 86-95.
- <sup>141</sup> Lakowski R, Drance S. Acquired Dyschromatopsias the Earliest Functional Losses in Glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser*. 1979; 19: 159-165.
- <sup>142</sup> Van der Schoot J, Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. The ability of short-wavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma. *Ophthalmology*. 2010; 117: 30-34.
- <sup>143</sup> Tak Yu, Falcao-Reis, F Spileers, Arden W. Peripheral colour contrast. A new screening test for preglaucomatous visual loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 2779-2789.
- <sup>144</sup> Devos M, Devos H, Spileers W, Arden GB. Quadrant Analysis of peripheral colour contrast thresholds can be of significant value in the interpretation of minor visual field alterations in glaucoma suspects. *Eye*. 1995; 9: 751-756.
- <sup>145</sup> Polo V, Pablo LE, Abecia E, Pinilla I, Gómez ML, Honrubia FM. Perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) en el diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid; 1997.
- <sup>146</sup> Sample PA, Martinez GA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry without lens density testing. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 632-641.
- <sup>147</sup> Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology*. 2001; 108: 285-289.

- <sup>148</sup> Larrosa JM, Polo V, Pablo L, Pinilla I, Fernandez FJ, Honrubia FM. Short-wavelength automated perimetry and neuroretinal rim area. *Eur J Ophthalmol*. 2000; 10: 116-120.
- <sup>149</sup> Rossetti L, Invernizzi T, Orzalesi N. Evaluation of learning effect in blue-on-yellow perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: 844-844.
- <sup>150</sup> Blumenthal EZ, Sample PA, Zangwill L, Lee, AC, Kono Y, Weinreb RN. A comparison of long term variability in standard automated perimetry and short-wavelength automated perimetry in stable glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: 581-581.
- <sup>151</sup> Hart WM Jr, Silverman SE, Trick GL, Neshet R, Gordon MO. Glaucomatous visual field damage. Luminance and color-contrast sensitivities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31: 359-367.
- <sup>152</sup> Wild JM, Cubbidge RP, Pacey IE, Robinson R. Pointwise analysis of short-wavelength automated perimetry thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996; 37: 4998-4998.
- <sup>153</sup> Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 645-650.
- <sup>154</sup> Sample PA, Martinez GA, Weinreb RN. Color visual field: a 5 year prospective study in suspect eyes and eyes with open angle glaucoma. In: Mills RP, editor. *Perimetry Update 1992/1993*. New York: Kugler Publ; 1993. p. 467-473.
- <sup>155</sup> Polo-Llorens, V, Larrosa-Povés, JM, Pablo-Julvez, LE, Pinilla-Lozano, I, Honrubia-Lopez, FM. Correspondencia entre la perimetría automatizada de longitud de onda corta y la capa de fibras nerviosas de la retina en sospechosos de glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000; 75: 179-184.
- <sup>156</sup> Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for short-wavelength automated perimetry. *Ophthalmology*. 2001; 108: 285-289.
- <sup>157</sup> Ayala E, Sanchez M, Gonzalez-Hernandez M. White-White, Blue-Yellow and Blue-Blue perimetry in normal subjects. XIV International Perimetry Society (IPS) Meeting. Halifax, 2000.
- <sup>158</sup> Wild JM. Short wavelength automated perimetry. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79: 546-559.
- <sup>159</sup> Hutchings N, Hosking SL, Wild JM, Flanagan JG. Long-term fluctuation in short-wavelength automated perimetry in glaucoma suspects and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 2332-2337.
- <sup>160</sup> Soliman MA, de Jong LA, Ismaeil AA, van den Berg TJ, de Smet MD. Standard achromatic perimetry, short wavelength automated perimetry, and frequency doubling technology for detection of glaucoma damage. *Ophthalmology*. 2002; 109: 444-454.
- <sup>161</sup> Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Am*. 1966; 56: 1628-1633.

- <sup>162</sup> Sun H, Dul MW, Swanson WH. Linearity can account for the similarity among conventional, frequency-doubling, and gabor-based perimetric tests in the glaucomatous macula. *Optom Vis Sci*. 2006; 83: 455-465.
- <sup>163</sup> Fukushima A, Shirakashi M, Yaoeda K, Funaki S, Funaki H, Ofuchi N, Abe H. Relationship between indices of Humphrey perimetry and Frequency Doubling Technology Perimetry in glaucoma. *J Glaucoma*. 2004; 13: 114-119.
- <sup>164</sup> Kim SH, Hong H, Koo HJ, Yang SJ, Tchah H, Kook MS. Correlation between frequency doubling technology perimetry and scanning laser polarimetry in glaucoma suspects and glaucomatous eyes. *Korean J Ophthalmol*. 2004; 18: 89-99.
- <sup>165</sup> Lester M, Traverso CE, De Feo F, Sanna G, Altieri M, Vittone P, Calabria G. Correlation between frequency doubling technology and heidelberg retina tomograph. *J Glaucoma*. 2005; 14: 368-374.
- <sup>166</sup> Kunimatsu S, Tomita G, Araie M, Aihara M, Suzuki Y, Iwase A, Koseki N, Matsumoto S, Yamazaki Y, Yoshikawa K. Frequency doubling technology and scanning laser tomography in eyes with generalized enlargement of optic disc cupping. *J Glaucoma*. 2005; 14: 280-287.
- <sup>167</sup> Brusini P, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L, Felletti M, Salvétat ML. Stratus-OCT imaging in early glaucomatous and in ocular hypertensive patients with and without frequency-doubling technology abnormalities. *Eye (Lond)*. 2008; 22: 406-413.
- <sup>168</sup> Gonzalez-Hernandez M, Fernandez-Vidal A, García-Feijoo J, Gonzalez de la Rosa M. Perimetric measurement of contrast sensitivity functions. In: Henson D, Wall M, editors. *Perimetry Update 2002/2003*. Amsterdam: Kugler Pub; 2004. p. 345-352.
- <sup>169</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Garcia-Feijoo J, Sanchez Mendez M, Garcia-Sanchez J. Comparación del rango de medida de defectos entre la perimetría estándar blanco/blanco y la perimetría Pulsar. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011; 86: 113-117.
- <sup>170</sup> Wall M, Wild J. *Perimetry Update 1998/1999*. Amsterdam: Kugler Publ; 1999.
- <sup>171</sup> Gonzalez-Hernandez M, Gonzalez de la Rosa M, Rodriguez de la Vega R, Hernandez-Vidal A. Long-term fluctuation of Standard Automatic Perimetry, Pulsar Perimetry and Frequency Doubling Technology in early glaucoma diagnosis. *Ophthalmic Research*. 2007; 39: 338-343.
- <sup>172</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M. Pulsar Perimetry a review and new results. *Ophthalmologe*. 2013; 110: 107-115.
- <sup>173</sup> Gonzalez de la Rosa M, Mendez Hernandez C, Garcia Feijoo J, Garcia Sanchez J, Gonzalez-Hernandez M, Diaz Aleman T, et al editors. TOP strategy and Pulsar T30W perimetry in glaucoma early diagnosis. In: Reece S.M, editor. *Focus on Glaucoma Research*. New York: Nova Science Publishers Inc. 2005; p. 117-172.
- <sup>174</sup> Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Gonzalez de la Rosa M, Martinez-de-la-Casa JM, Castillo A, et al. Diagnostic results of PULSAR, FDT and flicker perimetries in patients with ocular hipertensión. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO)*. 2007; 48: 1631.

- <sup>175</sup> Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Salvétat ML. Pulsar perimetry in the diagnosis of early glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 102-112.
- <sup>176</sup> Salvétat ML, Zeppieri M, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Brusini P. Learning Effect and Test-retest Variability of Pulsar Perimetry. *J Glaucoma.* 2013; 22: 230-237.
- <sup>177</sup> Gonzalez-Hernandez M, Rios A, Rodriguez M, Gonzalez de la Rosa M. Combined spatial resolution and contrast perimetry in normal subjects. In: Wall M, Mills RP, editors. *Perimetry Update 2000/2001.* Amsterdam: Kugler Publ; 2001. p. 109-114.
- <sup>178</sup> Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W. Optical coherence tomography. *Science.* 1991; 254: 1178-1181.
- <sup>179</sup> Huang D, Shure M. Handbook of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003; 34: 78-79.
- <sup>180</sup> Hausler G, Linder, M.W. "Coherence radar" and "spectral radar"-new Tools for dermatological diagnosis. *J Biomed Opt.* 1998; 3: 21-31.
- <sup>181</sup> Podoleanu AG., Rosen RB. Combinations of techniques in imaging the retina with high resolution. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27: 464-499.
- <sup>182</sup> Vincent G. Curso de Tomografía de Coherencia Óptica, 2007. Disponible en <https://es.scribd.com/doc/6355238/Tomografia-de-Coherencia-Optica-El-Curso>
- <sup>183</sup> Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscope. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1981; 28: 488-492.
- <sup>184</sup> Mainster MA, Timberlake GT, Webb RH, Hughes GW. Scanning laser ophthalmoscopy. Clinical applications. *Ophthalmology.* 1982; 89: 852-857.
- <sup>185</sup> Sharp PF, Manivannan A. The scanning laser ophthalmoscope. *Phys Med Biol.* 1997; 42: 951-966.
- <sup>186</sup> Girkin CA. Principles of Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy for the Clinician. 2005. Disponible en: [http://www.heidelbergengineering.com/international/wpcontent/uploads/2007/11/chapter-1\\_principles-of-confocal-scanning-laser-ophthalmoscopy-for-the-clinician.pdf](http://www.heidelbergengineering.com/international/wpcontent/uploads/2007/11/chapter-1_principles-of-confocal-scanning-laser-ophthalmoscopy-for-the-clinician.pdf)
- <sup>187</sup> Torras J, Playa AS. El láser en oftalmología: aplicaciones diagnósticas. *Ciencia medicina y tecnología.* 2004; 67: 51-54.
- <sup>188</sup> Helb HM, Charbel-Issa P, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HP, Meyer CH, et al. Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 842-849.

- <sup>189</sup> Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156: 218-227.
- <sup>190</sup> Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA, Reis AS, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120: 535-543.
- <sup>191</sup> Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma. Cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1557-1563.
- <sup>192</sup> Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Glaucoma detection using scanning laser polarimetry with variable corneal polarization compensation. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 218-224.
- <sup>193</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal laser ophthalmoscope, and Stratus OCT optical coherence tomograph coherence for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 138: 592-601.
- <sup>194</sup> Howard IP, Rogers BJ. Binocular Vision and Stereopsis. New York: Oxford University Press; 1995.
- <sup>195</sup> Carbon CC, Hesslinger VM. Da Vinci's Mona Lisa entering the next dimension. *Perception.* 2013; 42: 887-893.
- <sup>196</sup> Wheatstone C. Contributions to the Physiology of Vision. Part the First. On Some Remarkable, and Hitherto Unobserved, Phenomena of Binocular Vision. *Phil Trans R Soc Lond.* 1838; 128: 371-394.
- <sup>197</sup> Epelbaum S. Historia de la Estereoscopia y sus Aplicaciones. *Arch Oftal B Aires.* 2010; 81: 62-67.
- <sup>198</sup> Januschowski K, Blumenstock G, Rayford CE, Bartz-Schmidt KU, Schiefer U, Ziemssen F. Stereometric parameters of the optic disc. Comparison between a simultaneous non-mydratic stereoscopic fundus camera (KOWA WX 3D) and the Heidelberg scanning laser ophthalmoscope (HRT III). *Ophthalmologe.* 2011; 108: 957-962.
- <sup>199</sup> Han JW, Cho SY, Kang KD. Correlation between Optic Nerve Parameters Obtained Using 3D Nonmydratic Retinal Camera and Optical Coherence Tomography: Interobserver Agreement on the Disc Damage Likelihood Scale. *J Ophthalmol.* 2014; 2014: 931738. En proceso de impresión.
- <sup>200</sup> Holmin C, Krakau C. Regression analysis of the central fielding chronic glaucoma cases. *Arch Ophthalmol.* 1982; 60: 267-274.
- <sup>201</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Diaz Aleman T. Linear regression analysis of the cumulative defect curve by sectors and other criteria of glaucomatous visual field progression. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84: 577.

- <sup>202</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Gonzalez Hernandez M, Diaz Aleman T, Sanchez-Mendez M. Stabilization and comparison of TOP and Bracketing perimetric strategies using a threshold spatial filter. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245: 1303-1309.
- <sup>203</sup> Gonzalez de la Rosa M, Diaz Aleman T, Gonzalez Hernandez M, Jerez-Fidalgo M. Specificity of the Program Threshold Noiseless Trend for Perimetric Progression Analysis. *Current Eye Research*. 2010; 35: 302-307.
- <sup>204</sup> Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, Vizzeri G, Alencar LM, O'Leary N, Sample PA, Zangwill LM. Performance of confocal scanning laser tomograph Topographic Change Analysis (TCA) for assessing glaucomatous progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 691-701.
- <sup>205</sup> Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, Caprioli J, Jonas JB, LeBlanc RP, Nicolela MT. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116: 1125-1133.
- <sup>206</sup> Leung CK, Chiu V, Weinreb RN, Liu S, Ye C, Yu M, Cheung CY, Lai G, Lam DS. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma. A comparison between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1558-1562.
- <sup>207</sup> Grewal DS, Sehi M, Paauw JD, Greenfield DS; Advanced Imaging in Glaucoma Study Group. Detection of progressive retinal nerve fiber layer thickness loss with optical coherence tomography using 4 criteria for functional progression. *J Glaucoma*. 2012; 21: 214-220.
- <sup>208</sup> Drasdo N, Aldebasi YH, Chiti Z, Mortlock KE, Morgan JE, North RV. The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1266-1272.
- <sup>209</sup> Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royale RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991; 266: 369-374.
- <sup>210</sup> Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V, Liberati A. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma. Are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol*. 1993; 111: 96-103.
- <sup>211</sup> Chauhan B. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. In: Drance SM, editor. Update to Glaucoma, Blood Flow, and Drug Treatment. Amsterdam: Kugler Publ; 1995. p. 1-6.
- <sup>212</sup> Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
- <sup>213</sup> Harris A, Jonescu-Cuypers C, Martin B, Kagemann L, Zalish M, Garzosi HJ. Simultaneous management of blood flow and IOP in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79: 336-341.
- <sup>214</sup> Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res*. 2001; 20: 595-624.

- <sup>215</sup> Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*. 2008; 14: 224-233.
- <sup>216</sup> Hoppe F. Ueber das Verhalten des Blutfarbstoffes im Spectrum des Sonnenlichtes. *Virchows Arch*. 1862; 23: 446-449.
- <sup>217</sup> Stokes GG. On the reduction and oxidation of the colouring matter of blood. *Proc R Soc Lond*. 1864; 13: 355-364.
- <sup>218</sup> Matthes K, Gross F. Untersuchungen über die Absorption von rotem und ultrarotem Licht durch kohlenoxy dgesättigtes, sauerstoffgesättigtes und reduziertes Blut. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1938; 191: 369-380.
- <sup>219</sup> Squire JR. Instrument for measuring quantity of blood and its degree of oxygenation in the web of the hand. *Clin Sci*. 1940; 4: 331-339.
- <sup>220</sup> Beach J. Pathway to Retinal Oximetry. *Transl Vis Sci Technol*. 2014; 3: 2.
- <sup>221</sup> Hardarson SH. Retinal Oximetry. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91: 489-490.
- <sup>222</sup> Ito M, Murayama K, Deguchi T, Takasu M, Gil T, Araie M, et al. Oxygen saturation levels in the juxta-papillary retina in eyes with glaucoma. *Exp Eye Res*. 2008; 86: 512-518.
- <sup>223</sup> Khoobehi B, Beach JM, Kawano H. Hyperspectral imaging for measurement of oxygen saturation in the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 1464-1472.
- <sup>224</sup> Michelson G, Scibor M. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84: 289-295.
- <sup>225</sup> Hickam JB, Sieker HO, Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1959; 71: 34-44.
- <sup>226</sup> Hickam JB, Frayser R. Photographic measurement of retinal venous blood oxygen: values in normal subjects and the effect of changes in body position and the inhalation of low and high oxygen mixtures. *USAF School of Aerospace Medicine Report*. 1959; 58: 155.
- <sup>227</sup> Hickam JB, Frayser R, Ross JC. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*. 1963; 27: 375-385.
- <sup>228</sup> Hickam JB, Frayser R. Studies of the retinal circulation in man: observations on vessel diameter, arteriovenous oxygen difference, and mean circulation time. *Circulation*. 1966; 33: 302-316.
- <sup>229</sup> Laing RA, Cohen AJ, Friedman E. Photographic measurements of retinal blood oxygen saturation: falling saturation rabbit experiments. *Invest Ophthalmol*. 1975; 14: 606-610.

- <sup>230</sup> Delori FC. Non-invasive technique for oximetry of blood in retinal vessels. *Appl Opt.* 1988; 27: 1113-1125.
- <sup>231</sup> Hammer M, Schweitzer D, Michel B, et al. Single scattering by red blood cells. *Appl Opt.* 1998; 37: 7410-7418.
- <sup>232</sup> Friebel M, Roggan A, Muller G, Meinke M. Determination of optical properties of human blood in the spectral range 250 to 1100 nm using Monte Carlo simulations with hematocrit-dependent effective scattering phase functions. *J Biomed Opt.* 2006; 11: 34021.
- <sup>233</sup> Sebag J, Delori FC, Fekete GT, Weiter JJ. Effects of optic atrophy on retinal blood flow and oxygen saturation in humans. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107: 222-226.
- <sup>234</sup> Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, Thamm E, Konigsdorffer E, Strobel J. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999; 12: 1454-1465.
- <sup>235</sup> Schweitzer D, Thamm E, Hammer M, Kraft J. A new method for the measurement of oxygen saturation at the human ocular fundus. *Int Ophthalmol.* 2001; 23: 347-353.
- <sup>236</sup> Yoneya S, Saito T, Nishiyama Y, Deguchi T, Takasu M, Gil T, Horn E. Retinal oxygen saturation levels in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2002; 109: 1521-1526.
- <sup>237</sup> Khoobehi B, Beach JM, Kawano H. Hyperspectral imaging for measurement of oxygen saturation in the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 1464-1472.
- <sup>238</sup> Beach JM, Schwenzer KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. *J Appl Physiol.* 1999; 86: 748-758.
- <sup>239</sup> Harris A, Dinn RB, Kagemann L, Rechtman E. A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003; 34: 152-164.
- <sup>240</sup> Hardarson SH, Harris A, Karlsson RA, Halldorsson GH, Kagemann L, Rechtman E, et al. Automatic retinal oximetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 11: 5011-5016.
- <sup>241</sup> Halldorsson GH, Benediktsson JA, Zoega GM, Eysteinnsson Y, Stefansson E. Automatic registration of spectrophotometric retinal images. VI Nordic Signal Processing Symposium. Finland; 2004.
- <sup>242</sup> Narasimha-lyer H, Beach JM, Khoobehi B, Ning J, Kawano H, Roysam B. Algorithms for automated oximetry along the retinal vascular tree from dual-wavelength fundus images. *J Biomed Opt.* 2005; 10: 054013.
- <sup>243</sup> Halldorsson GH, Karlsson R, Hardarson SH, et al editors. Automatic retinal oximetry. In: Benediktsson JA, Javidi B, Gudmundsson KS, editors. American International Workshop on Information Optics. EEUU: Institute of Physics; 2007. p. 200–209.
- <sup>244</sup> Narasimha-lyer H, Beach JM, Khoobehi B, Roysam B. Automatic identification of retinal arteries and veins from dual-wavelength images using structural and function

features. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007; 54: 1427-1435.

<sup>245</sup> Yip W, Siantar R, Perera SA, Milastuti N, Ho KK, Tan B, et al. Reliability and Determinants of Retinal Vessel Oximetry Measurements in Healthy Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 7104-7110.

<sup>246</sup> O'Connell RA, Anderson AJ, Hosking SL, Batcha AH, Bui BV. Test-retest reliability of retinal oxygen saturation measurement. *Optom Vis Sci.* 2014; 91: 608-614.

<sup>247</sup> Hardarson S, Stefansson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 871-875.

<sup>248</sup> Hardarson S, Stefansson E. Oxygen saturation in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 466-470.

<sup>249</sup> Gehlert S, Dawczynski J, Hammer M, Strobel J. Haemoglobin oxygenation of retinal vessels in branch retinal artery occlusions over time and correlation with clinical outcome. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010; 227: 976-980.

<sup>250</sup> Beach J, Ning J, Khoobehi B. Oxygen saturation in optic nerve head structures by hyperspectral image analysis. *Curr Eye Res.* 2007; 32: 161-170.

<sup>251</sup> Olafsdottir OB, Vandewalle E, Abegao Pinto L, Geirsdottir A, De Clerck E, Stalmans P, et al. Retinal oxygen metabolism in healthy subjects and glaucoma patients. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98: 329-333.

<sup>252</sup> Stefansson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, Kiilgaard JF, Dollerup J, et al. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2756-2761.

<sup>253</sup> Pedersen DB, Stefansson E, Kiilgaard JF, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, et al. Optic nerve pH and PO<sub>2</sub>: the effects of carbonic anhydrase inhibition, and metabolic and respiratory acidosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84: 475-480.

<sup>254</sup> Siesky B, Harris A, Cantor LB, Kagemann L, Weitzman Y, McCranor L, et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 500-504.

<sup>255</sup> Traustason S, Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Eysteinnsson T, Karlsson RA, Stefansson E, et al. Dorzolamide-timolol combination and retinal vessel oxygen saturation in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 1064-1067.

<sup>256</sup> Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B, et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 142-149.

<sup>257</sup> Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Halldorsson GH, Karlsson RA, Benediktsson JA, Eysteinnsson T, et al. Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 5247-5250.

- <sup>258</sup> Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S, Funaki H, Nakatsue T, Abe H. Measurement of microcirculation in the optic nerve head by laser speckle flowgraphy and scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 734-739.
- <sup>259</sup> Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol*. 2001; 23: 183-189.
- <sup>260</sup> Riva CE, Geiser M, Petrig BL. Ocular blood flow assessment using continuous laser Doppler flowmetry. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: 622-629.
- <sup>261</sup> Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, et al. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2003; 315: 258-273.
- <sup>262</sup> Yamazaki Y, Hayamizu F. Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1995; 79: 732-734.
- <sup>263</sup> Talusan ED, Schwartz B, Wilcox LM. Fluorescein angiography of the optic disc. A longitudinal follow-up study. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1579-1587.
- <sup>264</sup> Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: 723-729.
- <sup>265</sup> Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1322-1332.
- <sup>266</sup> Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 704-712.
- <sup>267</sup> Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma - a review. *Microcirculation*. 2010; 17: 568-581.
- <sup>268</sup> .Werne A, Harris A, Moore D, BenZion I, Siesky B. The circadian variations n systemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular lood flow: risk factors for glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2008; 53: 559-567.
- <sup>269</sup> Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Holloway GA, Keiser HR, et al. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *A J Physiol*. 1977; 232: H441-H448.
- <sup>270</sup> Bonner R, Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Optics*. 1981; 20: 2097-2107.
- <sup>271</sup> Riva CE, Grunwald J, Sinclair SH. Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982; 22: 241-248.
- <sup>272</sup> Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonath RD . Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res*. 1992; 55: 499-506.
- <sup>273</sup> Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol*. 2001; 23: 183-189.

- <sup>274</sup> Michelson G, Langhans MJ, Groh MJ. Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter. *Ger J Ophthalmol.* 1995; 4: 342-349.
- <sup>275</sup> Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118: 642-649.
- <sup>276</sup> Butt Z, O'Brien C. Reproducibility of Pulsatile Ocular Blood Flow Measurements. *Journal of glaucoma.* 1995; 4: 214-218.
- <sup>277</sup> Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119: 685-693.
- <sup>278</sup> Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye (Lond).* 2009; 23: 164-170.
- <sup>279</sup> Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 1711-1715.
- <sup>280</sup> Akcar N, Yildirim N, Adapinar B, Kaya T, Ozkan IR. Duplex sonography of retro-orbital and carotid arteries in patients with normal-tension glaucoma. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 270-276.
- <sup>281</sup> Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2008; 22: 515-520.
- <sup>282</sup> Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma.* 1996; 5: 308-310.
- <sup>283</sup> Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 287-295.
- <sup>284</sup> Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 664-669.
- <sup>285</sup> Tobe LA, Harris A, Hussain RM, Eckert G, Huck A, Park J, et al. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99: 609-612.
- <sup>286</sup> Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D. Blood-flow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123: 320-327.
- <sup>287</sup> Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242: 125-129.

- <sup>288</sup> Cellini M, Bernabini B, Carbonelli M, Zamparini E, Campos EC. Optical coherence tomography, frequency-doubling technology, and colour Doppler imaging in ocular hypertension. *Eye (Lond)*. 2007; 21: 1071-1077.
- <sup>289</sup> Jiménez-Aragón, F. (2013). Ecografía Doppler oftálmica en el diagnóstico precoz del glaucoma. (Tesis doctoral). Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.
- <sup>290</sup> Jimenez-Aragon F, Garcia-Martin E, Larrosa-Lopez R, Artigas-Martin JM, Seral-Moral P, Pablo LE. Role of color Doppler imaging in early diagnosis and prediction of progression in glaucoma. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 871689.
- <sup>291</sup> Siesky B, Harris A, Racette L, Abassi R, Chandrasekhar K, Tobe LA, et al. Differences in ocular blood flow in glaucoma between patients of african and European descent. *J Glaucoma*. 2015; 24: 117-121.
- <sup>292</sup> Arias A, Hernandez J, García J. Flujo de la arteria oftálmica en pacientes normales y glaucomatosos mediante ecografía-Doppler en color. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1996; 30: 123-126.
- <sup>293</sup> Kheradiya NS, Harris A, Benzion I, Destefano B, Wudunn D, Garzozi HJ, et al. Retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in primary open angle glaucoma patients. *Invest OphthalmolVis Sci*. 2009; 50: 123-145.
- <sup>294</sup> Pickett MA, Harris A, Siesky B, Ehrlich R, Moss A, Cantor L, et al. The Indianapolis Glaucoma Progression Study: reproducibility of color Doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 5266-5274.
- <sup>295</sup> Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med*. 1995; 142: 91-96.
- <sup>296</sup> Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F, Nascimbeni G, et al. Color Doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology*. 1997; 104: 653-658.
- <sup>297</sup> Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye (Lond)*. 2004; 18: 400-405.
- <sup>298</sup> Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma*. 1995; 4: 281-286.
- <sup>299</sup> Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, Meng N. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e62723.
- <sup>300</sup> Melamed S, Levkovitch-Verbin H. Laser scanning tomography and angiography of the optic nerve head for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997; 8: 7-12.
- <sup>301</sup> Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88: 723-729.

- <sup>302</sup> Nagahara M, Tamaki Y, Tomidokoro A, Araie M. In vivo measurement of blood velocity in human major retinal vessels using the laser speckle method. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 87-92.
- <sup>303</sup> Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H. Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35: 3825-3834.
- <sup>304</sup> Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, et al. Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res.* 1995; 60: 373-383.
- <sup>305</sup> Tamaki Y, Kawamoto E, Araie M, Eguchi S, Fujii H. An application of laser speckle phenomenon for noninvasive two-dimensional evaluation of microcirculation in ocular fundus - a preliminary report. *Jpn J Ophthalmol.* 1993; 37: 178-186.
- <sup>306</sup> Chiba N, Omodaka K, Yokoyama Y, Aizawa N, Tsuda S, Yasuda M, et al. Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1549-1556.
- <sup>307</sup> Aizawa N, Yokoyama Y, Chiba N, Omodaka K, Yasuda M, Otomo T, et al. Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1171-1176.
- <sup>308</sup> Konishi N, Tokimoto Y, Kohra K, Fujii H. New laser speckle flowgraphy system using CCD camera. *Opt Rev.* 2002; 9:163-169.
- <sup>309</sup> Watanabe G, Fujii H, Kishi S. Imaging of choroidal hemodynamics in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy using laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol.* 2008; 52: 175-181.
- <sup>310</sup> Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 2154-2160.
- <sup>311</sup> Saito M, Saito W, Hashimoto Y, Yoshizawa C, Fujiya A, Noda K, et al. Macular choroidal blood flow velocity decreases with regression of acute central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97: 775-780
- <sup>312</sup> Shiga Y, Asano T, Kunikata H, Nitta F, Sato H, Nakazawa T, et al. Relative flow volume, a novel blood flow index in the human retina derived from laser speckle flowgraphy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 3899-3904.

- <sup>313</sup> Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, Togashi K, Ryu M, Akiba M, et al. Correlation of optic nerve microcirculation with papillomacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 468908.
- <sup>314</sup> Aizawa N, Kunikata H, Shiga Y, Yokoyama Y, Omodaka K, Nakazawa T. Correlation between structure/function and optic disc microcirculation in myopic glaucoma, measured with laser speckle flowgraphy. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 113.
- <sup>315</sup> Wang L, Cull GA, Piper C, Burgoyne CF, Fortune B. Anterior and posterior optic nerve head blood flow in nonhuman primate experimental glaucomamodel measured by laser speckle imaging technique and microsphere method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 8303-8309.
- <sup>316</sup> Wang L, Burgoyne CF, Cull G, Thompson S, Fortune B. Static blood flow autoregulation in the optic nerve head in normal and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 873-880.
- <sup>317</sup> Wang L, Cull G, Burgoyne CF, Thompson S, Fortune B. Longitudinal alterations in the dynamic autoregulation of optic nerve head blood flow revealed in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 3509-3516.
- <sup>318</sup> Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, Togashi K, Ryu M, Akiba M, et al. Correlation of optic nerve microcirculation with papillomacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 468908.
- <sup>319</sup> Arend O, Remky A, Plange N, Kaup M, Schwartz B. Fluorescein leakage of the optic disc in glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243: 659-664.
- <sup>320</sup> Plange N, Kaup M, Huber K, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects of the optic nerve head in normal tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension and healthy controls. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2006; 26: 26-32.
- <sup>321</sup> Plange N, Kaup M, Weber A, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 195-201.
- <sup>322</sup> Sihota R, Saxena R, Taneja N, Venkatesh P, Sinha A. Topography and fluorescein angiography of the optic nerve head in primary openangle and chronic primary angle closure glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2006; 83: 520-526.
- <sup>323</sup> Talusan ED, Schwartz B, Wilcox LM Jr. Fluorescein angiography of the optic disc. A longitudinal follow-up study. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1579-1587.
- <sup>324</sup> Delori FC. Reflectometry measurements of the optic disc blood volume. In: Lambrou GN and Greve EL, editors. *Ocular Blood Flow in Glaucoma. Means, Methods and Measurements*. Berkeley: Kugler and Ghedini; 1989. p. 155-163.
- <sup>325</sup> Sebag J, Feke GT, Delori FC, Weiter JJ. Anterior optic nerve blood flow in experimental optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26: 1415-1422.

- <sup>326</sup> Crittin M, Riva CE. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett*. 2004; 360:141-144.
- <sup>327</sup> Denniss J, Schiessl I, Nourrit V, Fenerty CH, Gautam R, Henson DB. Relationships between visual field sensitivity and spectral absorption properties of the neuroretinal rim in glaucoma by multispectral imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 8732-8738.
- <sup>328</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 482-489.
- <sup>329</sup> Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*. 1974; 37: 247-248.
- <sup>330</sup> Rodríguez Una I, Méndez Hernández CD, Saenz-Frances F, García Feijoo J. Correlating cup-to-disc ratios measured by HRT-III, SD-OCT and the new color imaging Laguna ONhE procedure. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015; 90: 212-219.
- <sup>331</sup> Mendez-Hernandez C, Asorey-García A, Perucho-González, L, Rodriguez-Uña I. Medida de la concentración de hemoglobina papilar. Efecto de la catarata, factores vasculares y hemoglobina en sangre. 90 Congreso Sociedad Esp. Oftalmo. Bilbao; 2014.
- <sup>332</sup> Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, de la Rosa MG. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma*. 2014 Oct 27. En proceso de impresión.
- <sup>333</sup> Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista, Sigut, Medina-Mesa, Alayon, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuro-retinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56:1562-1568.

# *MATERIAL Y MÉTODOS*

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1.- MATERIAL

#### 1.1. Análisis funcional: Estrategia Spark

Todos los sujetos incluidos en el estudio han sido examinados con la estrategia Spark<sup>1</sup>, disponible en el perímetro Easyfield (Fig. 37) de la firma Oculus (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Este perímetro está dotado de estímulos LED de un máximo de 10.000 asb, presentados sobre un fondo de 31.5 asb.

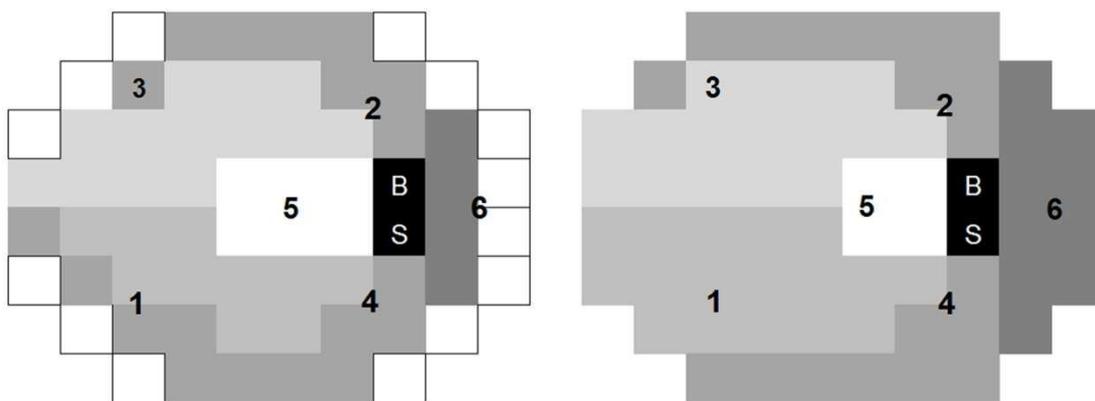


**Figura 37:** Dos variantes del perímetro Easyfield de la firma Oculus, sin y con apoyo del mentón.

La estrategia Spark consta de cuatro fases y se aplica empleando estímulo blanco sobre fondo blanco. A diferencia de la estrategia Delphi, publicada previamente, que examinaba 4 puntos<sup>2, 3</sup>. Spark añade un punto central y otro temporal en su primera fase. Estos 6 puntos han sido seleccionados automáticamente mediante regresión múltiple usando el método *paso a paso* en una muestra de 90.335 campos visuales. En esta fase los umbrales de los 66 puntos de una perimetría estándar (76 puntos de una malla tipo “32”, suprimiendo los cinco puntos de la línea superior y los 5 de la

inferior) son estimados por regresión múltiple a partir del resultado obtenido en 6 puntos examinados directamente. Esta primera fase puede usarse como entrenamiento o valoración inicial y dura unos 40 segundos. A partir de ella, 3 nuevas estimaciones son realizadas para los 66 puntos.

Es de destacar que los seis puntos seleccionados de forma automática quedaron distribuidos regularmente en sectores relacionados con el campo visual glaucomatoso, es decir, siguiendo el trayecto de las fibras nerviosas de las células ganglionares. Estas regiones definidas morfológicamente coinciden con gran aproximación con el análisis de las relaciones funcionales observables en el campo visual de esta enfermedad (Fig.38).



**Figura 38:** Las 2 imágenes muestran la distribución aproximada de los 6 puntos iniciales utilizados por el programa, sobre el mapa morfológico tipo Garway-heath “24-2”<sup>4</sup> (izquierda) y respecto al mapa funcional de González de la Rosa<sup>5</sup> (derecha).

En la segunda, tercera y cuarta fases estas regiones vuelven a ser examinadas empleando los umbrales estimados en la fase anterior y se realiza una corrección del umbral previo con una magnitud igual al error estándar estimado.

Una vez que los umbrales han sido obtenidos para las cuatro fases, se calcula su mediana, obteniendo resultados promediados del umbral. Este criterio tiende a reducir los errores por distracción en cualquiera de las cuatro fases, al promediar los tres

valores más próximos y eliminar el más discrepante. Las cuatro fases se completan en algo menos de 3:00 minutos.

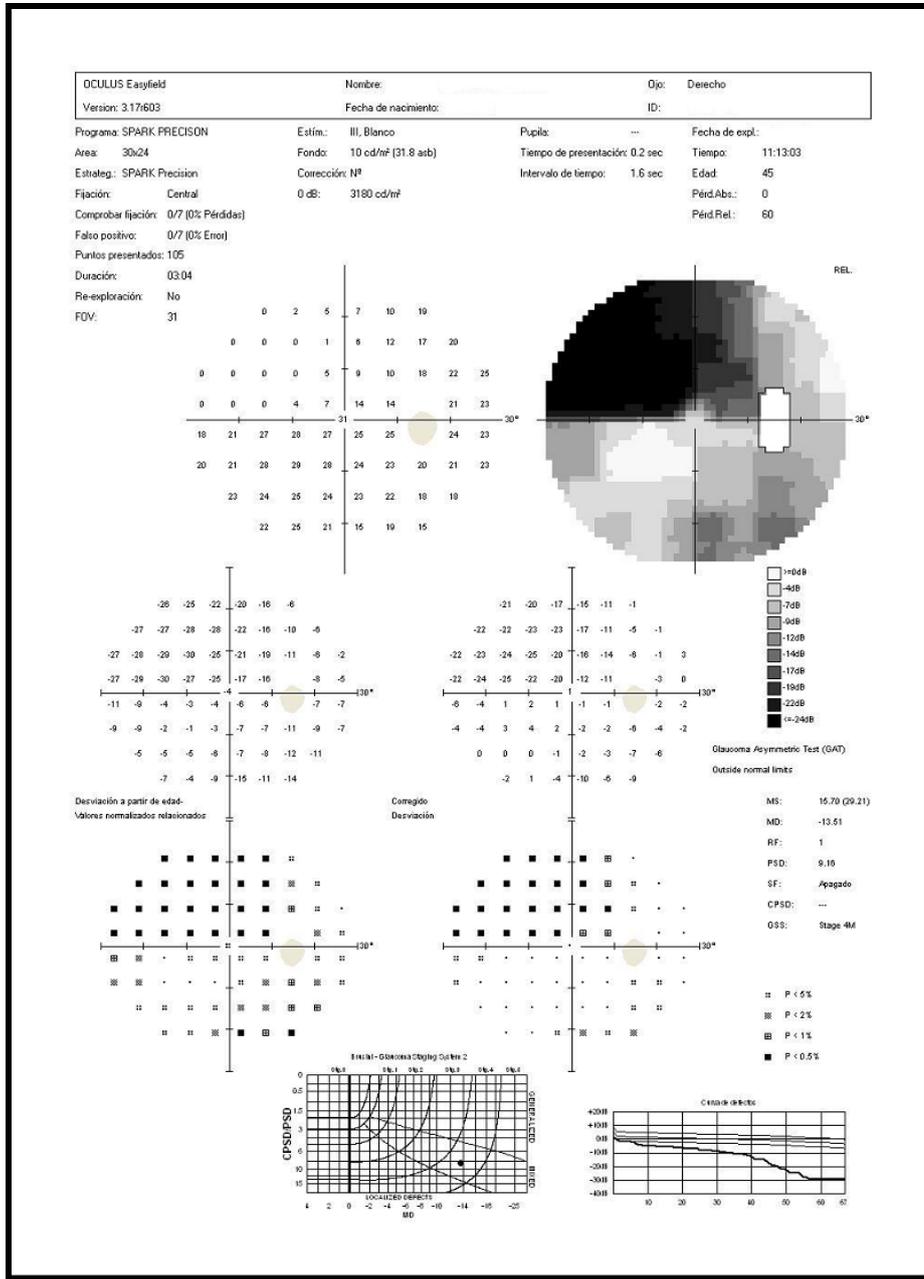


Figura 39: Modelo de impresión de un campo visual patológico con Spark.

La estrategia Spark ha sido utilizada en diversos trabajos<sup>6-9</sup>, los cuales han demostrado su reproducibilidad y eficacia. Además, en los citados trabajos se muestra una gran concordancia con otras técnicas tanto funcionales como morfológicas para el

diagnóstico de glaucoma. Estas son las razones de fundamento por las que la estrategia Spark ha sido elegida para la presente tesis doctoral.

## **1.2. Análisis morfológico: OCT Cirrus y Retinógrafo Wx**

Para el procedimiento de análisis morfológico del nervio óptico se ha empleado el tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD-OCT de Zeiss y el retinógrafo Wx de Kowa (no midriático).

### **→ Cirrus HD-OCT**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en un instrumento “imprescindible” dentro del mundo de la Oftalmología. Esta técnica de imagen no invasiva entrega de forma rápida y eficaz datos morfológicos de las estructuras retinianas a una escala micrométrica.

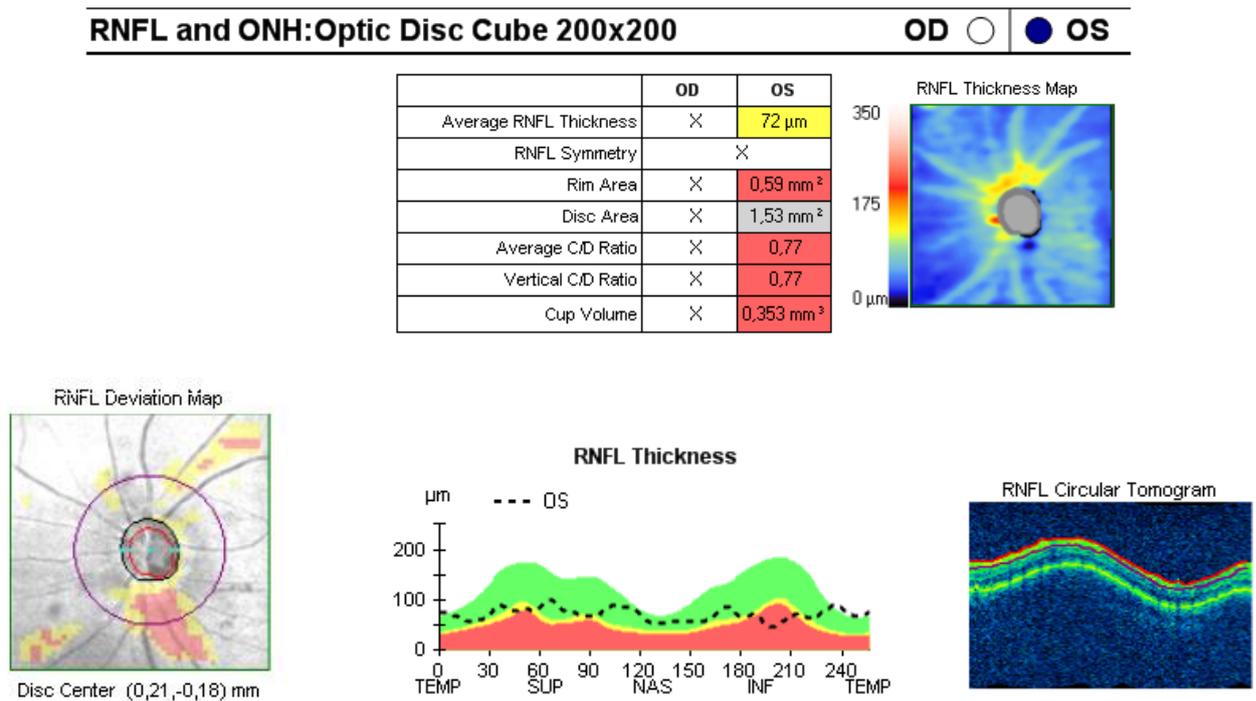
En la presente tesis doctoral se ha empleado un OCT de última generación que opera en el dominio espectral; el Cirrus HD-OCT (OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Ca, USA) (Fig. 40). Las bases específicas de su funcionamiento a nivel óptico-físico se han explicado con detalle en el capítulo “Técnicas de diagnóstico estructural”.

En el trabajo que nos ocupa, el Cirrus OCT se ha utilizado para el análisis del nervio óptico y la CFNR, empleando el método “*ONH and RNFL Analysis*”. Este análisis proporciona parámetros útiles del disco óptico y de la CFNR, tales como el área de la papila, el área del anillo, la relación vertical C/D y/o el grosor de la CFNR.

Para la medición del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, Cirrus OCT lleva a cabo la recogida de una gran cantidad de datos procedentes de un área del disco óptico de 200 x 200 píxeles, obtenida en una sola exploración. El software de Cirrus OCT incorpora una función de auto-centrado por lo que, tras la adquisición de la imagen, identifica el centro del disco óptico y calcula un círculo de 3.4 mm de radio alrededor de él, en cuya posición se mide el grosor de la CFNR. A continuación el protocolo *RNFL Thickness Analysis*, proporciona los resultados (Fig. 41). Al igual que con el resto de las técnicas de imagen, los valores obtenidos con Cirrus OCT son comparados con una base de datos normativa.



**Figura 40:** Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, Dublín, CA).



**Figura 41:** Valores proporcionados por el método "ONH and RNFL Analysis".

→ Retinógrafo Wx

Las fotografías del disco óptico se obtuvieron utilizando el retinógrafo denominado Fundus Nonmyd Wx 3D (Kowa Company, Ltd, Japan). Además de las retinografías usuales, esta cámara de fondo posee un modo dedicado exclusivamente a la obtención de imágenes en la región papilar, que pueden ser estereográficas al seleccionar la función "Stereo". Con esta función específica se obtienen simultáneamente dos imágenes paralelas mediante el uso de un sistema óptico capaz de proyectar trayectorias de luz en dos direcciones diferentes (obtenidas con un ángulo de  $7.4^\circ$  de separación) <sup>10</sup>. Finalmente se realiza una reconstrucción tridimensional de las dos imágenes (Fig. 42).



A)



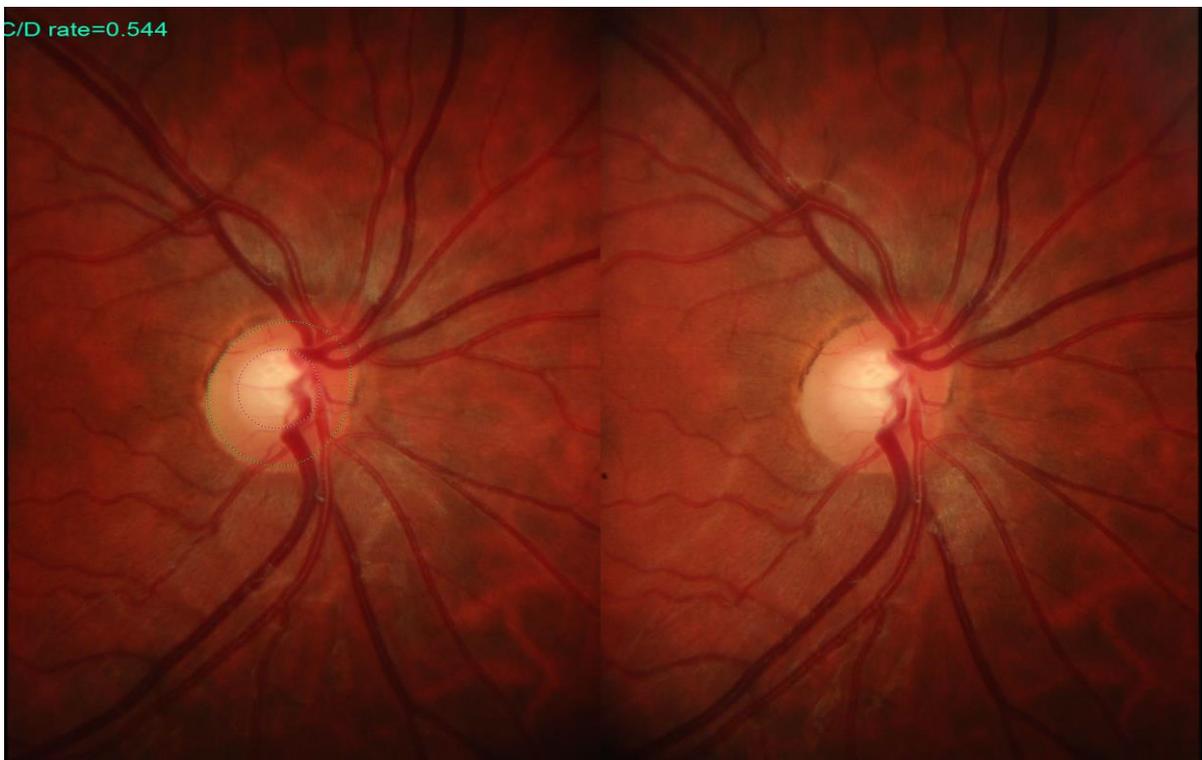
B)



C)

**Figura 42:** A) Retinógrafo Wx. B) Modo Stereo. C) Reconstrucción tridimensional.

La cámara de fondo Wx está provista del software VK-2 WX, el cual proporciona los resultados de la delimitación automática del disco y del anillo. Suministra varios parámetros morfológicos del disco óptico, entre los cuales han sido de utilidad el tamaño de la papila, el área del anillo, y la relación vertical C/D. Para establecer los límites del disco se utiliza un método basado esencialmente en su mayor luminancia. Además es posible utilizar varios niveles de flash, lo cual es importante para la visualización correcta del nervio. Los límites entre la copa y el disco se obtienen automáticamente mediante la reconstrucción en tres dimensiones de las dos imágenes (Fig. 43 y 45).



**Figura 43:** El software de la cámara proporciona la delimitación entre la copa y el disco óptico.

Todos los puntos asignados para ambas delimitaciones pueden ser corregidos manualmente por el usuario mediante la observación secuencial de las dos imágenes (Fig. 44).



Figura 44: Corrección manual de los límites mientras oscilan ambas imágenes.

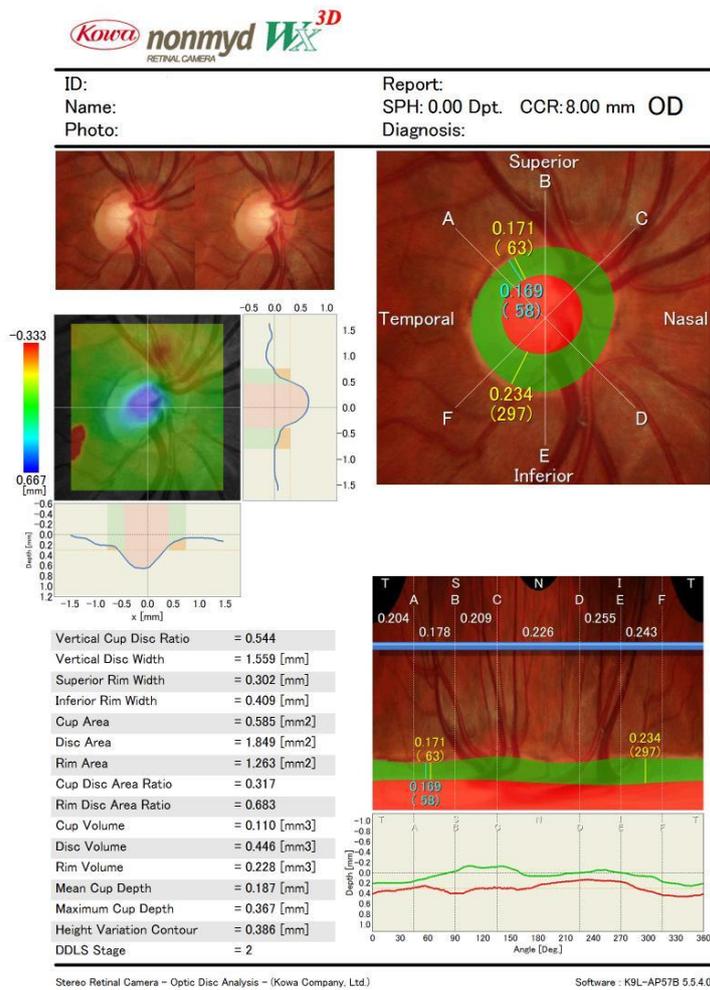


Figura 45: Ejemplo de impresión final proporcionada por el retinógrafo Wx para nervio óptico.

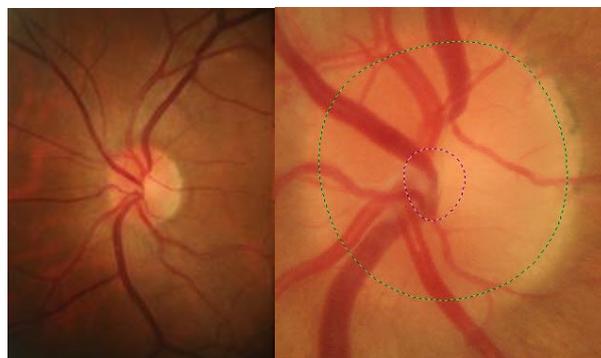
### 1.3. Análisis de perfusión sanguínea: Programa Laguna ONhE

Para el análisis de la cantidad relativa de hemoglobina presente en el nervio óptico se ha empleado el programa Laguna ONhE<sup>11</sup>. El método consiste esencialmente en estimar la cantidad de hemoglobina (Hb) usando fotografías convencionales a color del fondo de ojo. El programa Laguna ONhE ha demostrado su utilidad en la práctica clínica como una herramienta objetiva para diferenciar entre neuropatía óptica glaucomatosa y normalidad. Se ha comprobado que el método ofrece una alta reproducibilidad<sup>12</sup> y unas buenas correlaciones con otros métodos funcionales y morfológicos dedicados al estudio del glaucoma. Concretamente ha mostrado un poder diagnóstico similar a HRT III, OCT Cirrus y OCT Spectralis<sup>8, 11, 13</sup>. En el caso de ojos con hipertensión ocular<sup>14</sup>, los resultados hasta ahora sugieren que la discriminación entre pacientes hipertensos y controles se realizan mejor con el programa Laguna ONhE que con OCT Spectralis.

En el capítulo “La perfusión en el glaucoma” se ha realizado una descripción detallada del funcionamiento básico del programa en su primera versión. En este capítulo se describirá una versión posterior, la cual ha sido empleada como mejora del programa para la presente tesis doctoral.

**Versión actual (2.0):**

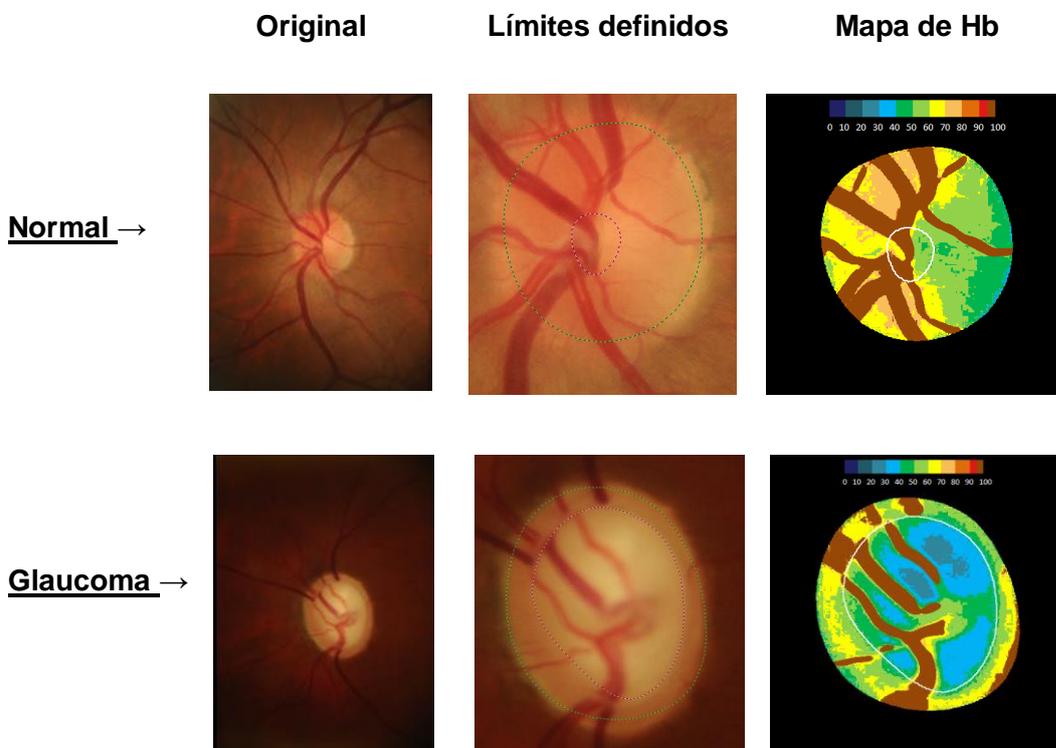
El objetivo de la versión actual es analizar por separado la cantidad relativa de hemoglobina presente en la excavación y en los diversos sectores del anillo neuro-retiniano. Para ello se ha aprovechado la delimitación de estas estructuras ofrecida por la cámara de fondo Wx estereoscópica (Fig. 46).



**Figura 46:** Delimitación de excavación y disco en un nervio óptico sano ofrecida por la cámara Wx.

→ Nuevo mapa de hemoglobina

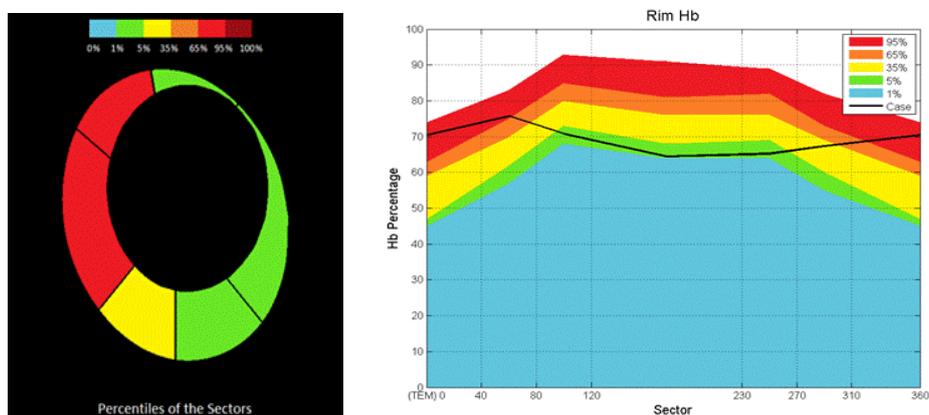
Una vez realizada la delimitación, el programa interpreta automáticamente si se trata de un ojo derecho o izquierdo, pidiendo una confirmación al usuario. A continuación muestra el mapa representativo de la presencia de hemoglobina en cada región de la CNO. Una escala cromática permite identificar estas cantidades de hemoglobina de forma porcentual, correspondiendo el valor 100% a la hemoglobina de los vasos centrales de la retina. Los colores más cálidos representan densidades altas de hemoglobina y los colores fríos zonas de menor perfusión o de poco espesor del tejido, como es el caso de la excavación (Fig. 47).



**Figura 47:** En las imágenes de la izquierda se observan dos nervios ópticos, normal y glaucomatoso. En el centro las delimitaciones de disco y copa de la cámara Wx y en las de la derecha los mapas de pseudo-color que indican las cantidades de hemoglobina de cada zona.

→ Hemoglobina en el anillo y diagrama TSNI

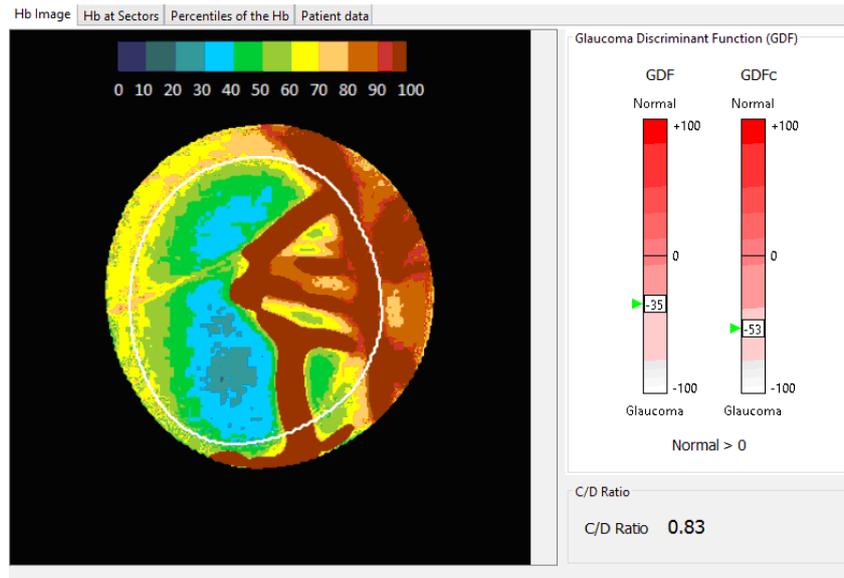
La mejora en el programa proporciona información sobre la cantidad de hemoglobina presente en los 6 sectores en que suele dividirse el anillo, comparados con los de la población normal. Otra forma de visualizar los resultados consiste en un diagrama similar al que suele usarse para representar el espesor de la capa de fibras nerviosas alrededor de la CNO. En este caso se representa la cantidad de hemoglobina presente en el anillo neuro-retiniano comenzando por la región temporal y siguiendo por la superior, nasal e inferior (TSNI). En el gráfico se representan simultáneamente, y con un código cromático, los percentiles de estas densidades en la población normal, de manera que puedan compararse con los del sujeto (Fig. 48).



**Figura 48:** En el gráfico se representan a la izquierda el percentil en que se encuentran los datos de hemoglobina del anillo respecto a la población normal. A la derecha el diagrama TSNI de las cantidades de hemoglobina en el anillo de un sujeto glaucomatoso.

→ **Función GDF y nueva función GDFc:**

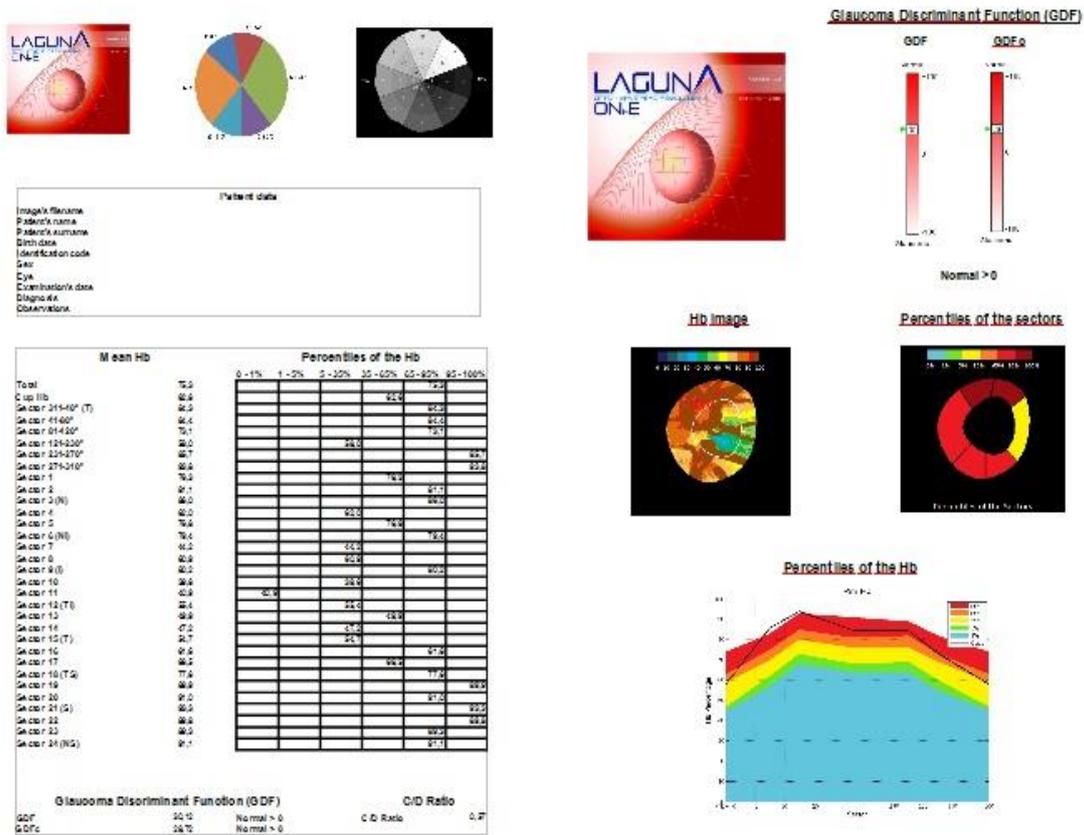
La función discriminante de Glaucoma (GDF) descrita en la primera versión, combinaba los resultados de Hb obtenidos en varios sectores de la región central y vertical del nervio óptico para diferenciar entre glaucoma y normalidad. Ahora se realiza un nuevo análisis en el que se asocia la función GDF original con la información morfológica obtenida por estereopsis con la cámara Wx (área del anillo y cociente vertical C/D), pasando a denominarse GDF combinada (GDFc) (Fig. 49).



**Figura 49:** Mapa de Hb de un glaucoma y sus respectivas funciones GDF y GDFc.

→ **Análisis de datos y exportación**

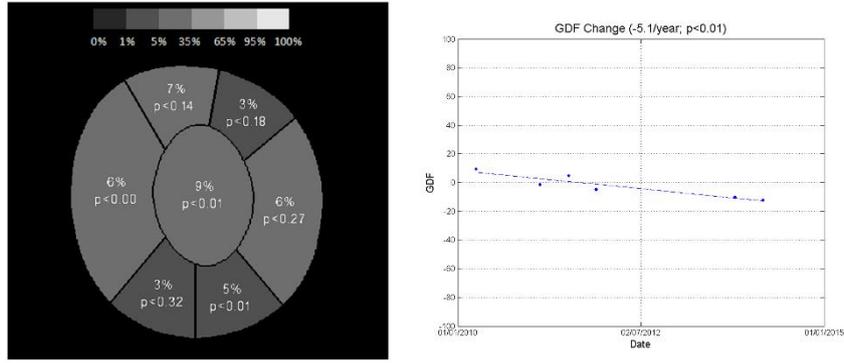
Las cantidades de hemoglobina presentes en cada uno de los 24 sectores, así como las de los 6 sectores del anillo, se presentan en forma de tabla, en la que se informa también de su percentil respecto a la población normal. Los resultados totales y sectoriales y los índices diagnósticos de cada examen pueden exportarse a un fichero Excel desde el que es posible imprimirlos. Esta solución facilita también la utilización estadística de los resultados. En la hoja Excel se incluyen los gráficos correspondientes al paciente, lo que facilita su utilización para la realización de trabajos y presentaciones (Fig. 50).



**Figura 50:** Hojas Excel de resultados. Entre los resultados del método se muestran las cantidades de hemoglobina en los sectores del anillo comparadas con los percentiles de la población normal, sector por sector, en los 360 grados, en forma de gráfica TSNI y la función discriminante GDF obtenida solamente con los datos de hemoglobina o incluyendo los índices morfológicos proporcionados por la cámara (GDFc).

→ **Base de datos del programa.**

Desde la base de datos de imágenes de cada paciente pueden recuperarse los estudios almacenados para analizarlos en conjunto y estimar la progresión del índice GDF mediante un análisis de regresión lineal (Fig. 51).



**Figura 51:** Gráficos de cambio de cantidad de hemoglobina (izquierda) y progresión de los valores de GDF (derecha).

## **2.- MÉTODOS**

### **2.1. Diseño del estudio y consentimiento informado**

El diseño del estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1964 y fue aprobado por la junta de revisión institucional del Hospital Universitario de Canarias. Los participantes fueron informados sobre la metodología y los objetivos del estudio, aceptando voluntariamente la inclusión en el mismo.

### **2.2. Selección de la muestra. Criterios de inclusión y exclusión**

Se seleccionó una muestra final de 87 ojos sanos y 71 glaucomas de forma prospectiva y consecutiva. Los ojos sanos fueron reclutados de pacientes remitidos para refracción, personal del hospital y familiares. Todos ellos se sometieron a un examen de rutina en el que no se observaron hallazgos oculares anormales. Los pacientes con glaucoma procedían del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias. Para llevar a cabo el estudio se eligió un ojo de cada sujeto al azar, a menos que solo un ojo reuniera los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron seleccionados según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### **→ Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años con agudeza visual compensada mínima de 20/40, un defecto de refracción menor de  $\pm 5$  dioptrías (D) de equivalente esférico y un astigmatismo menor de  $\pm 2$  D. Además, debían tener un ángulo de la cámara anterior abierto, así como disponibilidad, colaboración y conformidad según los principios de la Declaración de Helsinki.

**→ Criterios de exclusión:**

Se excluyeron del estudio los pacientes con cualquier enfermedad ocular o asociada que pudiera interferir con la interpretación de los resultados, tales como enfermedades hematológicas o cardiovasculares graves, traumatismos oculares, retinopatía de cualquier tipo y antecedentes previos de cirugía ocular (excepto cirugía de cataratas y/o cirugía de glaucoma). La presencia de cataratas no se consideró un criterio de exclusión a priori.

**2.3. Clasificación en grupos**

**GRUPO CONTROL**

Todos los pacientes normales tenían cifras de presión intraocular (PIO) menores o iguales a 21mm Hg, una perimetría automatizada compatible con la normalidad, papilas sin signos de neuropatía óptica glaucomatosa y ausencia de antecedentes familiares de glaucoma.

**GRUPO GLAUCOMA**

El grupo compuesto por sujetos con glaucoma incluyó GPAA, glaucoma pseudo-exfoliativo y glaucoma pigmentario. Los glaucomas tenían un estrechamiento concéntrico del anillo neuro-retiniano, un defecto focal (muesca localizada) o difuso con un alargamiento concéntrico de la copa (o ambos) y/o una perimetría anormal, independientemente de los valores de PIO.

El riesgo de padecer glaucoma fue estimado a partir de la PIO, el espesor corneal (ECC) y los antecedentes familiares de glaucoma. Los pacientes hipertensos oculares sin alteraciones perimétricas o morfológicas fueron incluidos en el estudio como sospechosos en los siguientes casos:

- Si la PIO > 25 mmHg.
- Si la PIO estaba entre 21 y 25 mmHg con un ECC menor de 500 µm.
- Si la PIO > 21 mmHg y existían antecedentes familiares de glaucoma.

En el caso de los glaucomas y sospechosos la muestra fue analizada como un bloque para evitar sesgos al aplicar criterios *a priori* en la definición del comienzo de la enfermedad glaucomatosa.

#### **2.4. Protocolo de exploración**

1. En primer lugar todos los participantes se sometieron a un examen oftalmológico completo, incluyendo historia clínica, agudeza visual, biomicroscopía del segmento anterior con lámpara de hendidura, medición de la PIO, gonioscopia y oftalmoscopia del segmento posterior.
2. En segundo lugar se exploró a todos los pacientes y sujetos normales con un examen perimétrico automatizado. Como se ha adelantado se utilizó la estrategia Spark blanco sobre blanco en un perímetro Easyfield (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) y se definió una perimetría anormal cuando se observó una afectación del campo visual reproducible en ausencia de cualquier otra anormalidad que pudiera explicar tal defecto. Tanto los sujetos normales como los pacientes con glaucoma tenían experiencia perimétrica previa, pues se habían sometido al menos a dos exámenes anteriores.
3. En tercer lugar se obtuvieron las fotografías estereoscópicas de nervio óptico de todos los participantes utilizando el retinógrafo no midriático Wx de Kowa (Kowa Co, Ltd, Tokyo, Japan). Los límites del disco fueron definidos de forma automática por la cámara de fondo mediante un método basado esencialmente en su alta reflectancia, y revisados manualmente por un usuario experto. De la misma manera el límite entre copa y el anillo se definió automáticamente mediante un procedimiento de reconstrucción tridimensional que realiza el software del retinógrafo (VK-2 WX) a partir de las dos imágenes. Finalmente este límite se revisó de forma manual por el experto haciendo oscilar alternativamente ambas imágenes para verificar subjetivamente su profundidad. Con este proceso el software proporcionó valores de área del anillo, diámetro del disco, volumen de la copa, relación copa-disco (C/D), y relación vertical C/D.

4. En cuarto lugar se examinó la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en la zona peri-papilar y se obtuvieron los parámetros de la CNO (área del anillo, diámetro del disco, volumen de la copa, relación copa-disco (C/D), y relación vertical C/D). Dichos parámetros se midieron mediante el protocolo de adquisición que emplea el cubo de disco óptico 200 × 200 (versión del software 5.2), disponible en el tomógrafo de coherencia óptica Cirrus (OCT; Carl Zeiss Meditec), el cual trabaja en el dominio espectral. Los datos de ojo izquierdo fueron convertidos a un formato de ojo derecho. Además todas las imágenes fueron adquiridas con una calidad superior a 6/10. El total de los exámenes oftalmológicos así como de las pruebas de perimetría y la evaluación morfológica se realizaron en menos de 1 mes a partir de la fecha de la inscripción del sujeto en el estudio.
  
5. Finalmente se analizaron las fotografías del nervio óptico con el programa Laguna ONhE. El programa utiliza algoritmos matemáticos para la segmentación automática de los tres componentes espectrales de las fotografías de la CNO: Azul (B), Verde (G) y Rojo (R). Luego aplica la fórmula  $(R-G)/R$  a los pixels de los vasos y el tejido, obteniendo un resultado proporcional a la cantidad de Hb en cada área de la CNO. Además del análisis de 24 sectores del nervio descrito previamente, se calculó la cantidad de Hb de la copa y de los 6 sectores en los que habitualmente se divide el anillo. La influencia del estado del cristalino fue compensada mediante el análisis de las diferencias entre los componentes verde y azul antes de calcular los resultados de la cantidad de Hb.
  
6. Por último se realizó un análisis estadístico de todos los parámetros medidos, obteniendo los resultados y las conclusiones del estudio.

## **2.5. Base de datos**

Con el objetivo de trabajar con los datos obtenidos en las exploraciones morfológicas y perimétricas se creó una base de datos para cada grupo de pacientes, controles y glaucomas.

La base de datos se diseñó a partir de una tabla de Microsoft Excel, que recogía diversos bloques.

1. Datos demográficos
2. Historia clínica y resultados de la exploración oftalmológica.
3. Resultados de la exploración perimétrica con la estrategia Spark.
4. Resultados de la exploración tomográfica con OCT-Cirrus.
5. Resultados de la exploración con el retinógrafo Wx.
6. Resultados de la exploración con el programa Laguna ONhE.

## **2.6. Análisis estadístico**

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Statistica (versión 6.0; Statsoft, Inc., Tulsa, OK, EE.UU.) y MedCalc (versión 7.3, software MedCalc, Mariakerke, Bélgica). Los componentes azul, verde, y rojo se evaluaron con el programa de análisis de imagen Matlab (The MathWorks Inc, Natick, MA) mediante sus librerías para el procesamiento de imágenes. En el caso del OCT-Cirrus, dado que la empresa fabricante no proporciona un procedimiento de exportación de datos, las gráficas de espesor de fibras se digitalizaron con el programa Engauge (Free Software Foundation Inc, Boston, MA), mediante una secuencia similar a la TSNIT descrita previamente.

Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC (AUC) para todos los parámetros de cada prueba. Las sensibilidades y especificidades fueron fijadas próximas al 95% (5% tasa de falsos positivos), y se obtuvieron sensibilidades, áreas bajo la curva e intervalos de confianza. Utilizando los datos de Hb en los 24 sectores de la CNO, se estimó el área del anillo y la relación vertical de C/D mediante regresión múltiple paso a paso. Después de la comprobación de una distribución normal de las variables, también se calcularon las correlaciones de Pearson entre los parámetros estructurales y funcionales. Cuando se observó una relación curvilínea entre variables se analizó mediante el programa v5.01.05 TableCurve 2D (Systat, Inc., San Jose, CA, EE.UU.).

# *RESULTADOS*

---

## RESULTADOS

### **1.- Características clínicas y demográficas de ambos grupos de estudio: normales y glaucomas.**

Se examinaron consecutivamente 92 sujetos normales y 75 glaucomas confirmados o de sospecha. Se excluyeron 5 sujetos normales y 4 del grupo glaucoma por diferentes causas; cuatro de ellos por obtenerse imágenes muy borrosas a consecuencia de intensa miosis, asociada o no a catarata, y cinco por no completar el protocolo de exámenes. Finalmente se analizaron 87 ojos normales y 71 ojos con glaucoma.

La desviación media (MD)  $\pm$  la desviación estándar (SD) de la perimetría Spark fue  $-0.54 \pm 2.06$  dB en los sujetos normales y  $-10.53 \pm 9.02$  dB en el grupo glaucoma. En 30 de los sujetos del grupo glaucoma el MD fue superior a  $-2$ dB.

El tamaño de la muestra y la edad fueron homogéneos en ambos grupos. Las mediciones realizadas con el retinógrafo de Kowa (área del anillo (estereopsis) y C/D (estereopsis)), con OCT (área del anillo, relación vertical C/D y promedio de la CFNR), con la perimetría Spark (MD y PSD), así como los resultados obtenidos con el programa Laguna ONhE (GDF y GDFc), fueron significativamente diferentes en los dos grupos (Tabla 1).

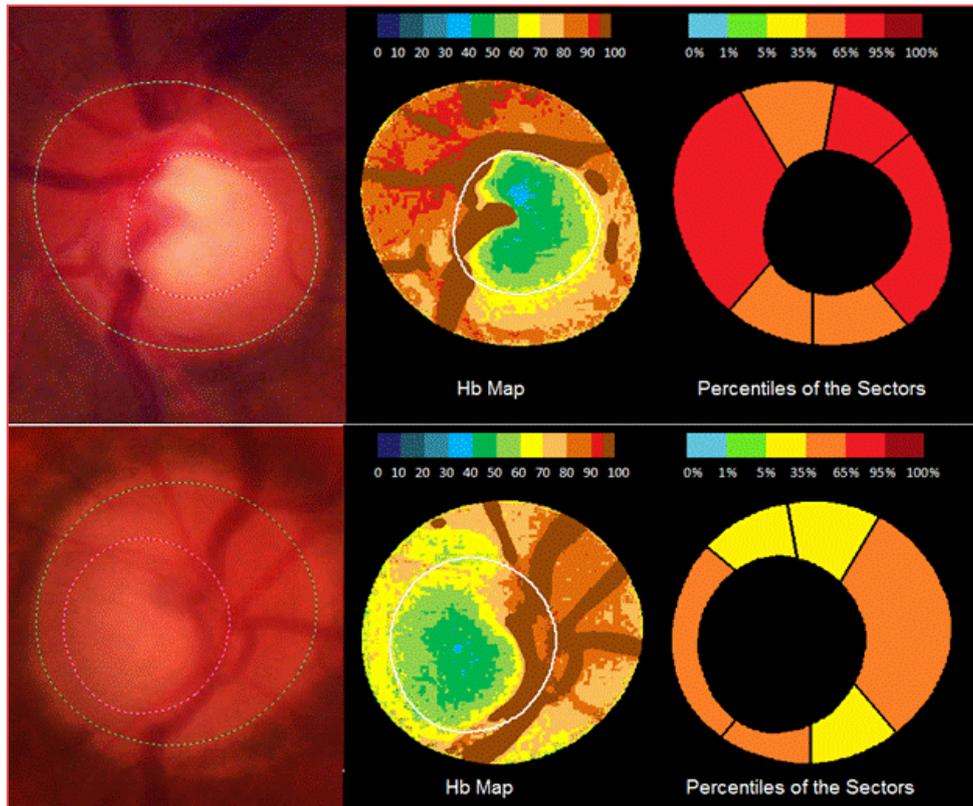
En la siguiente tabla se muestran las características clínicas y demográficas de ambos grupos de estudio:

	<b>Grupo Control</b>	<b>Grupo Glaucoma</b>	
	Media ± SD	Media ± SD	p
Edad	61.7 ± 13.7	64.7 ± 11.8	0.07*
AVMC (Snellen)	0.99 ± 0.10	0.71 ± 0.25	<b>&lt;0.001*</b>
Área del anillo (OCT)	1.49 ± 0.36	0.82 ± 0.36	<b>&lt;0.001*</b>
Área del anillo (Estereópsis)	1.72 ± 0.38	1.43 ± 0.47	<b>&lt;0.001*</b>
C/D (OCT)	0.43 ± 0.17	0.72 ± 0.16	<b>&lt;0.001*</b>
C/D (Estereópsis)	0.42 ± 0.11	0.61 ± 0.16	<b>&lt;0.001*</b>
Promedio CFNR (OCT)	92.49 ± 9.27	73.72 ± 18.99	<b>&lt;0.001*</b>
GDFc (Laguna ONhE)	2.76 ± 9.24	-16.59 ± 11.41	<b>&lt;0.001*</b>
MD con perimetría Spark (dB)	-0.54 ± 2.06	-10.53 ± 9.02	<b>&lt;0.001*</b>
PSD con perimetría Spark (dB)	1.18 ± 0.56	4.26 ± 3.16	<b>&lt;0.001*</b>
Género (H/M)	40/47	34/37	0.75 †
N	87	71	

**Tabla 1:** Características clínicas y demográficas. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo (señalado en negrita). SD = desviación estándar; AVMC = agudeza visual mejor corregida; C/D = cociente vertical copa/disco; CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina (espesor); GDFc = función discriminante de glaucoma combinada; MD = desviación media; PSD = desviación estándar respecto al patrón; H/M = Hombre/Mujer; N = número de casos. \* *Test T de Student*. † *Test  $\chi^2$*

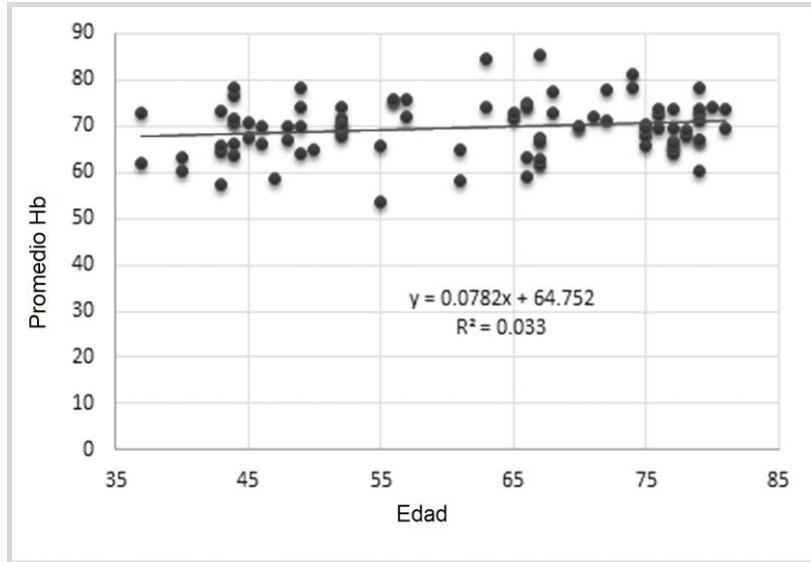
**2.- Análisis de la cantidad de hemoglobina en el disco óptico y en el anillo neuro-retiniano.**

Los análisis de hemoglobina se realizaron tanto en el disco óptico como en el anillo neuro-retiniano de ambos grupos de estudio (Fig. 52).

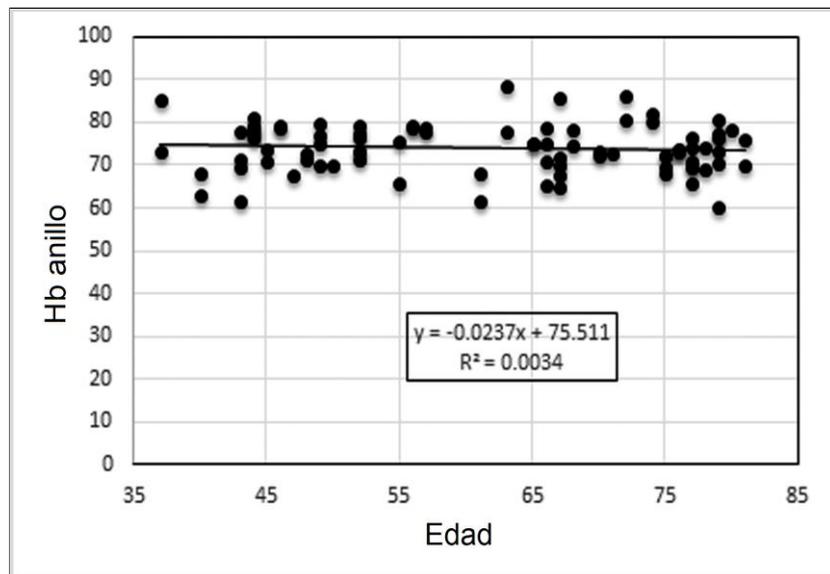


**Figura 52:** Dos ejemplos de delimitación de disco, copa y anillo (izquierda) en pacientes con glaucoma. Los mapas muestran la cantidad de hemoglobina expresada como un porcentaje (centro) y los percentiles de hemoglobina en los sectores del anillo con respecto a la población normal (derecha).

No se observó ningún cambio significativo en la cantidad de hemoglobina en relación con la edad en los sujetos normales (Fig. 53 y 54).



**Figura 53:** Promedio de cantidad relativa de Hb en el disco óptico de los sujetos normales respecto a su edad.



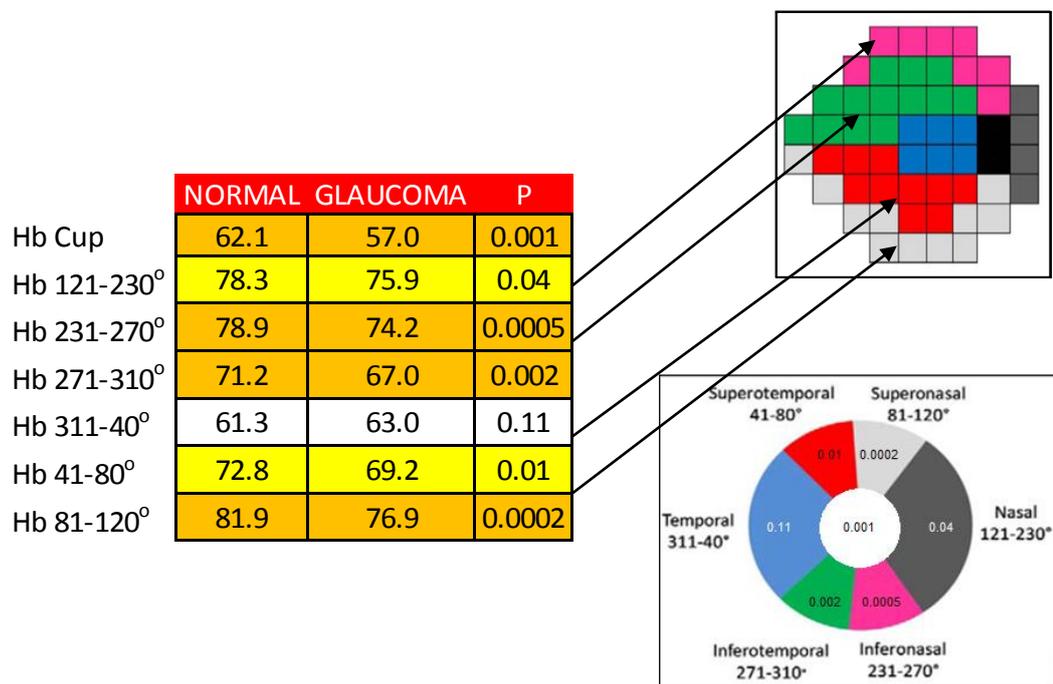
**Figura 54:** Promedio de cantidad relativa de Hb en el anillo de los sujetos normales respecto a su edad.

El grupo glaucoma presentó significativamente menos cantidad de Hb que los ojos normales en la copa y en casi todos los sectores del anillo ( $p < 0,05$ ), especialmente en los sectores infero-nasal y supero-nasal ( $p < 0,001$ ). La única excepción se presentó en el sector temporal ( $p > 0,11$ ). Realizando una corrección de Bonferroni para variables múltiples se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.008$  (valores de  $p$  señalados en negrita) (Tabla 2).

Sector	Grupo normal (%)	Grupo glaucoma (%)	$p^*$
Hb copa	62.1 ± 10.1	57 ± 10.7	<b>0.001</b>
Hb anillo (121-230°)	78.3 ± 6.9	75.9 ± 9.1	0.04
Hb anillo (231-270°)	78.9 ± 6.5	74.2 ± 10.1	<b>0.0005</b>
Hb anillo (271-310°)	71.2 ± 6.6	67 ± 10.2	<b>0.002</b>
Hb anillo (311-40°)	61.3 ± 7.8	63 ± 9.4	0.11
Hb anillo (41-80°)	72.8 ± 6.8	69.2 ± 11.5	0.01
Hb anillo (81-120°)	81.9 ± 6.6	76.9 ± 9.7	<b>0.0002</b>

Tabla 2: Cantidad (porcentual) de hemoglobina (Hb) en la copa y en los seis sectores del anillo (media ± SD). \* T de Student.

Los resultados muestran que la reducción de la perfusión ocurre en la globalidad del disco óptico y de forma proporcional tanto en la copa como en los diferentes sectores de anillo neuro-retiniano (Fig. 55).



**Figura 55:** Correspondencia entre las cantidades de hemoglobina, los sectores del anillo y las zonas correspondientes del campo visual. Los pacientes glaucomatosos presentaron cantidades de hemoglobina significativamente más bajas en los sectores superiores e inferiores de su anillo residual, así como en la excavación.

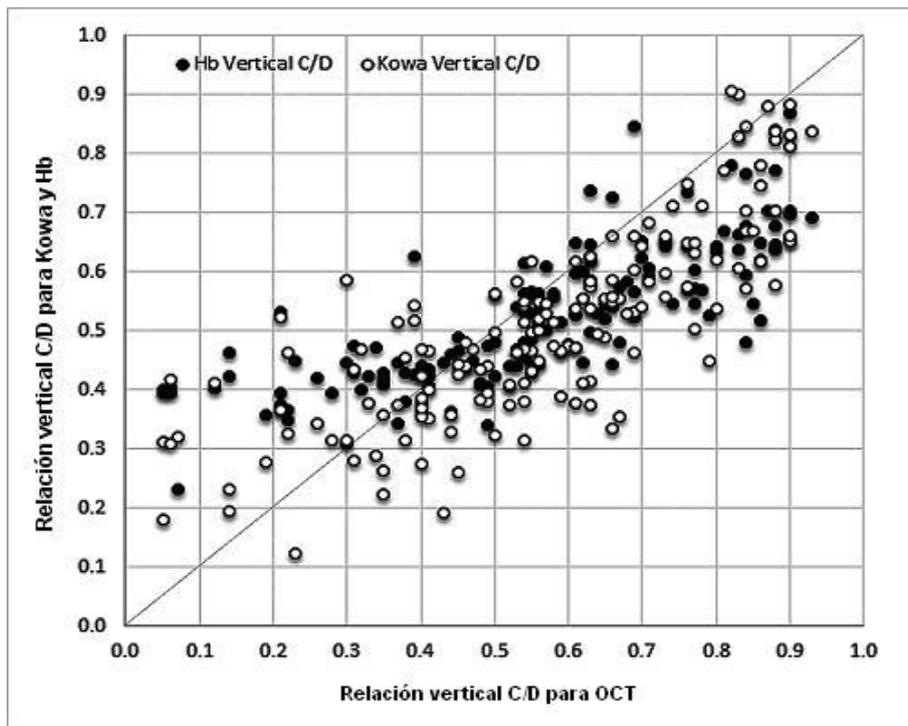
### 3.- Análisis de la relación entre los diferentes instrumentos empleados y el programa Laguna ONhE

Para el conjunto de la muestra, la mejor correlación entre instrumentos diferentes, utilizando regresión lineal, se obtuvo entre la función discriminante de glaucoma combinada (GDFc) de Laguna ONhE y la relación copa / disco de OCT Cirrus (Tabla 3).

	Hb	Hb	Hb	Área anillo	C/D	CFNR	CV
	total	sup.+ Inf.	GDFc	OCT	OCT	OCT	DM
Hb Sup+Inf	0.799						
Hb GDF	0.105	0.109					
Área anillo OCT	0.094	0.049	0.510				
C/D OCT	0.208	0.123	0.545	0.648			
CFNR OCT	0.138	0.129	0.283	0.393	0.334		
CV MD	0.321	0.412	0.415	0.376	0.387	0.323	
CV PSD	0.148	0.178	0.367	0.317	0.320	0.249	0.623

**Tabla 3:** Coeficientes de determinación ( $r^2$ ) entre diferentes índices de toda la muestra.  $p < 0.001$  para todas las comparaciones. Hb Sup. + Inf., promedio de los sectores superior e inferior.

Se observó una buena correlación ( $r^2 = 0.62-0.64$ ,  $p < 0.001$ ) entre los valores de cociente vertical C/D medidos con OCT y los estimados a partir de los valores de Hb o los obtenidos usando las imágenes estereoscópicas de Kowa (Fig. 56). Las correlaciones del área del anillo para ambas comparaciones fueron de  $r^2 = 0.44$  y  $r^2 = 0.24$  ( $p < 0.001$ ).



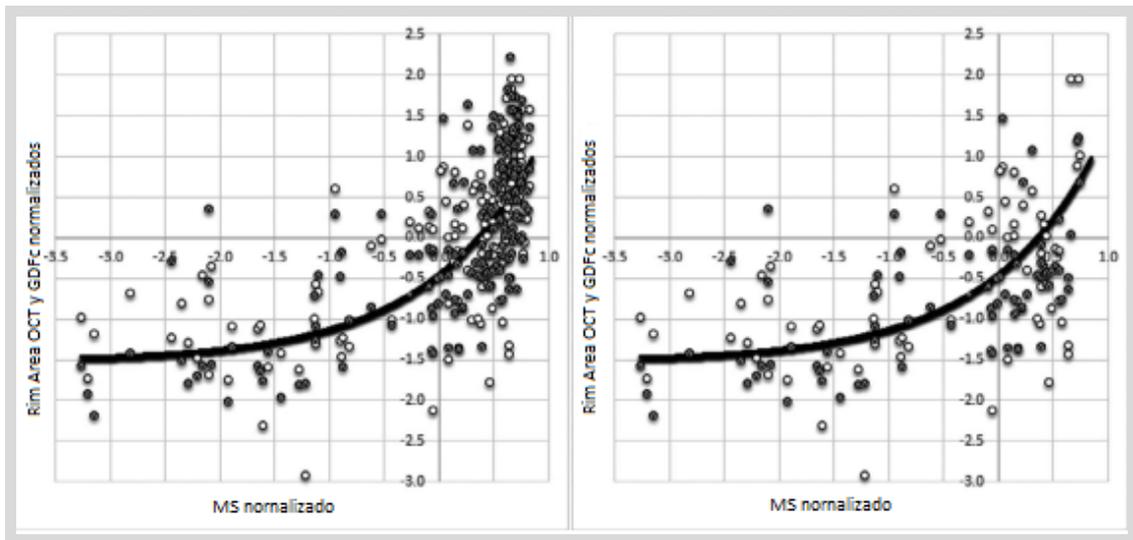
**Figura 56:** Relación entre el valor de cociente vertical C/D obtenido con OCT, el obtenido mediante imágenes estereoscópicas y el estimado a partir de los valores de Hb.

#### 4.-Análisis de la relación entre los índices perimétricos, morfológicos y de perfusión.

La relación entre índices perimétricos como la sensibilidad media (MS) o la desviación media (MD) y algunos parámetros morfológicos es realmente curvilínea. Usando valores normalizados de MS, GDFc y área del anillo OCT respecto a su valor medio y a la desviación estándar, puede observarse que la relación de MS con los otros dos índices es similar en ambos casos. La relación entre ellos, utilizando las fórmulas más simples propuestas por *TableCurve*, la siguiente:

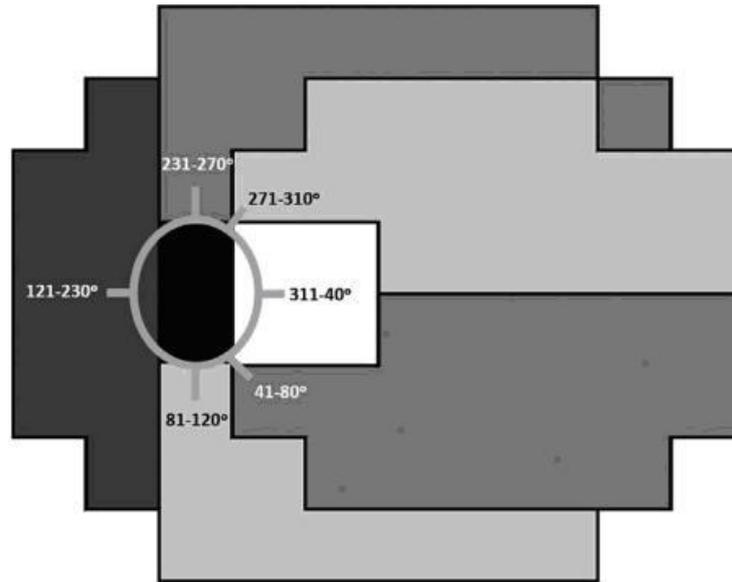
$$\text{Área del anillo OCT o GDFc} = 1.5 + 1.07 \times e^{MS}$$

Utilizando este tipo de ajuste, los coeficientes de correlación serían de  $r^2 = 0.48$  entre MS y GDFc y  $r^2 = 0.53$  entre MS y área del anillo de OCT (Fig. 57).



**Figura 57:** Relación entre los valores normalizados de sensibilidad media (MS), área del anillo OCT (gris) e índice GDFc del programa Laguna ONhE (blanco), mostrando un ajuste aproximadamente curvilíneo entre ambas relaciones (curva). En la imagen de la derecha se han suprimido los sujetos normales, para identificar mejor la forma de la relación.

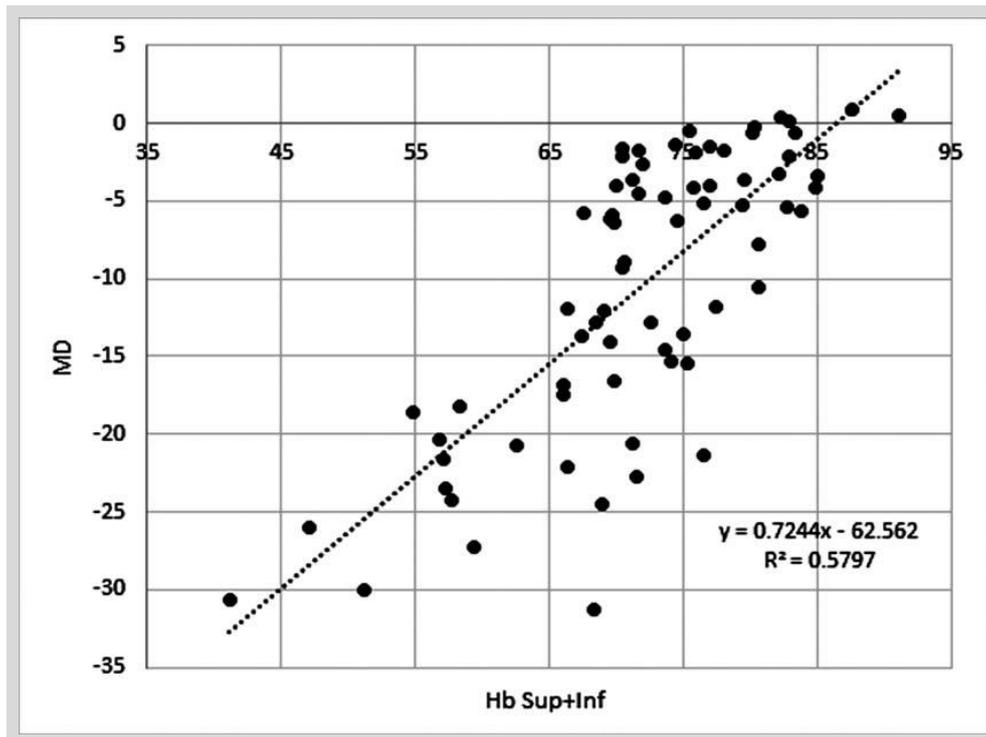
Dividiendo el campo visual<sup>15</sup> en las áreas correspondientes a los sectores del anillo, puede observarse como las desviaciones medias sectoriales del campo visual se correlacionan mejor con las cantidades de Hb que con las respectivas áreas del anillo o con el espesor correspondiente de la capa de fibras nerviosas, especialmente en los sectores superior e inferior ( $p < 0.05$ ) (Fig. 58).



SECTOR	A	B	C	Valor p	Valor p
	Área anillo VS MS	Hb VS MS	Espesor VS MS	A VS B	B VS C
231-270°	0.12	0.35	0.11	0.004	0.004
271-310°	0.14	0.30	0.05	0.043	0.001
41-80°	0.12	0.34	0.15	0.004	0.019
81-120°	0.15	0.39	0.01	0.006	0.000
311-40°	0.11	0.03	0.08	0.160	0.300
121-230°	0.09	0.23	0.05	0.060	0.010

**Figura 58:** Sectores del anillo y sectores correspondientes del campo visual (arriba). Coeficientes de correlación ( $r^2$ ) entre la sensibilidad media (MS) de cada área con el área del anillo, espesor de la capa de fibras nerviosas y la cantidad relativa de Hb del sector correspondiente del anillo (abajo). El valor de p fue calculado mediante el Student t-test.

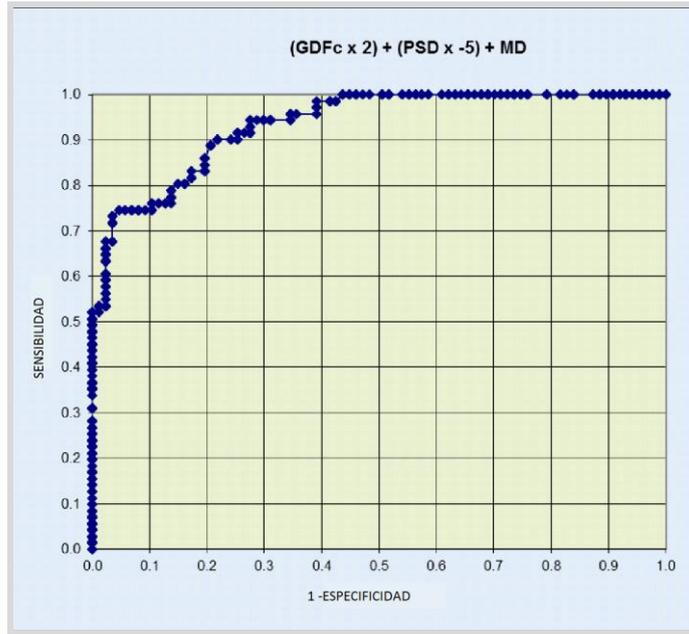
Al analizar selectivamente los pacientes glaucomatosos se observó una correlación lineal significativa entre el valor medio de Hb de los sectores superiores e inferiores del anillo y el MD ( $r^2=0.58$ ;  $p<0.0001$ ) (Fig.59). Con la PSD de ( $r^2=0.181$ ,  $p=0.0002$ ) y con un espesor de la CFNR de ( $r^2=0.103$ ,  $p=0.006$ ).



**Figura 59:** Relación entre la desviación media (MD) y la cantidad de Hb de los sectores superiores e inferiores del anillo en sujetos glaucomatosos.

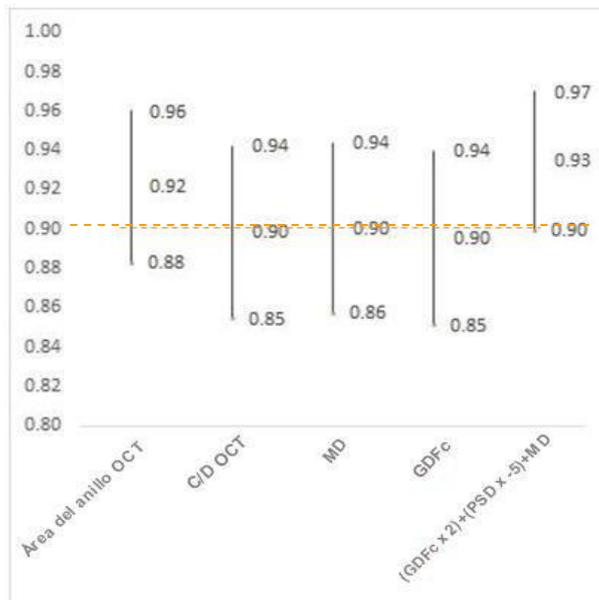
#### 4.- Análisis ROC entre los parámetros funcionales (Spark), los de origen morfológico (OCT Cirrus, retinógrafo Kowa) y los derivados del análisis de hemoglobina (Laguna ONhE)

Respecto a los intervalos de confianza de las áreas ROC (Características Operativas del Receptor), se obtuvieron valores máximos para una combinación entre la función discriminante GDFc de Laguna ONhE y el índice MD y PSD de la perimetría Spark, usando la fórmula empírica  $(GDFc \times 2) + (PSD \times -5) + MD$ .



**Figura 60:** Área ROC correspondiente a la formula empírica  $(GDFc \times 2) + (PSD \times -5) + MD$ .

Sin embargo los intervalos de confianza estimados presentaron solapamiento con los obtenidos usando varios índices morfológicos y funcionales, como por ejemplo área del anillo OCT, MD o GDFc.

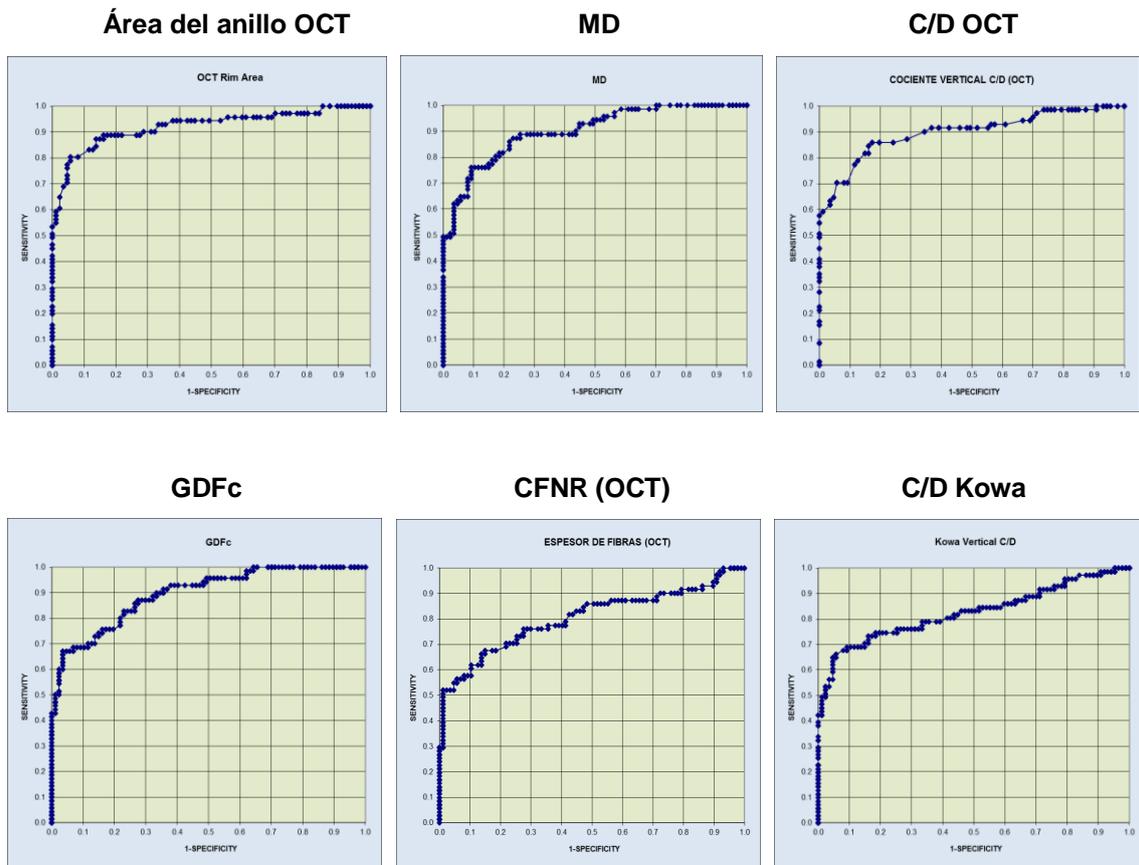


**Figura 61:** Intervalos de confianza del área ROC, correspondientes a índices morfológicos y funcionales.

Por lo tanto, con este tamaño de la muestra no podemos afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas entre estos índices en cuanto a su capacidad diagnóstica, aunque sí respecto a otros como el cociente vertical C/D de Kowa, el espesor de la capa de fibras nerviosas medido con OCT o el promedio de Hb (Tabla 4).

	ÁREA	IC	IC	SENSIBILIDAD	
	ROC	0.95	0.05	ESPECIFICIDAD (95.4%)	p*
(GDFc x 2) - (PSD x -5) + MD	0.935	0.97	0.899	74.6	1.10E-22
Área del anillo OCT	0.922	0.96	0.883	77.46	4.40E-23
MD	0.901	0.944	0.857	63.38	3.50E-14
C/D OCT	0.899	0.942	0.855	64.79	2.40E-21
GDFc	0.896	0.94	0.851	67.14	4.20E-22
PSD	0.895	0.939	0.85	61.43	4.50E-12
C/D Hb	0.855	0.907	0.803	56.34	1.40E-15
C/D Kowa	0.825	0.881	0.769	64.79	3.60E-13
Área del anillo Hb	0.818	0.875	0.761	61.97	2.20E-13
CFNR OCT	0.803	0.862	0.744	54.93	8.50E-12
Área del anillo Kowa	0.679	0.75	0.608	30.99	2.40E-05
Promedio total Hb	0.654	0.726	0.581	21.13	1.70E-04

**Tabla 4. Resultados del análisis ROC: Intervalos de confianza de las áreas ROC, sensibilidad para una especificidad del 95.4%.** IC = Intervalos de confianza; MS = Sensibilidad media; MD = Desviación media; C/D = cociente vertical copa-disco; GDFc = Función discriminante de glaucoma combinada; PSD = Desviación estándar del patrón; CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina (espesor); Hb = Hemoglobina. \* Student's t test.

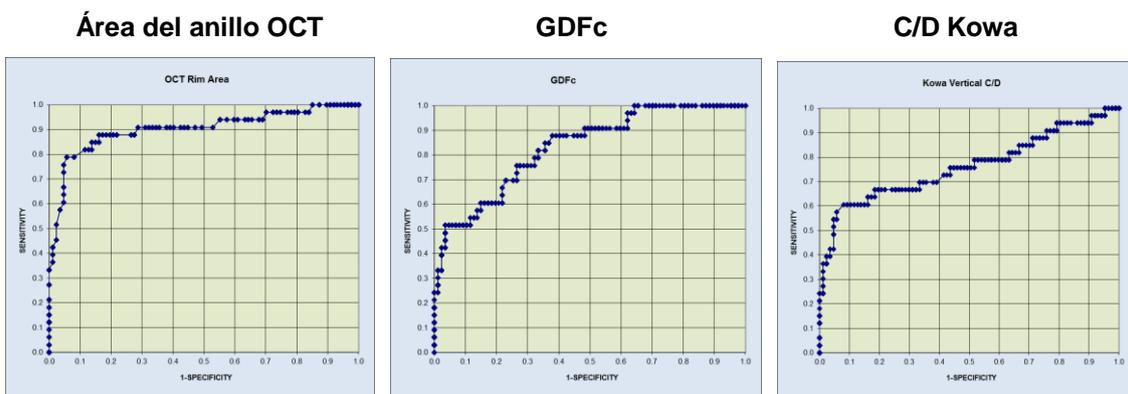


**Figura 62:** Áreas ROC correspondientes a diferentes parámetros estudiados.

Siguiendo el mismo procedimiento se realizó un análisis en 87 sujetos normales y 33 glaucomas en fases iniciales o de sospecha ( $MD < -3$  dB) (Tabla 4). El mejor índice diagnóstico para este grupo fue el área del anillo de OCT (Fig. 63), aunque los intervalos de confianza tuvieron solapamiento con el índice GDFc y el cociente vertical C/D de Kowa.

	IC	IC	SENSIBILIDAD ESPECIFICIDAD (95.4%)	p*
Área del anillo OCT	0.96	0.84	75.8	1.5E-12
C/D OCT	0.93	0.79	45.5	8.2E-10
GDFc	0.91	0.76	51.5	1.1E-08
GDF	0.91	0.75	46.9	8.1E-09
C/D Hb	0.89	0.72	36.4	1.2E-06
C/D Kowa	0.85	0.67	54.5	3.2E-05
CFNR OCT	0.82	0.64	36.4	1.1E-04
Área del anillo Hb	0.81	0.63	42.4	1.0E-04
Área del anillo Kowa	0.79	0.61	27.3	1.4E-03
Promedio total Hb	0.60	0.40	3.0	4.6E-01

**Tabla 4. Resultados del análisis ROC: Intervalos de confianza de las áreas ROC, sensibilidad para una especificidad del 95.4%.** IC = Intervalos de confianza; MS = Sensibilidad media; MD = Desviación media; C/D = cociente vertical copa-disco; GDFc = Función discriminante de glaucoma combinada; PSD = Desviación estándar del patrón; CFNR = Capa de fibras nervosas de la retina (espesor); Hb = Hemoglobina. \* Student's t test.



**Figura 63:** Áreas ROC correspondientes a diferentes parámetros estudiados.

# *DISCUSIÓN*

---

## DISCUSIÓN

La estimación objetiva de hemoglobina en el nervio óptico es un concepto novedoso y de gran interés, pues cada vez es mayor la convicción del papel fundamental que ejerce la perfusión sanguínea en el desarrollo del glaucoma. Dicha estimación se obtiene a partir del programa Laguna ONhE, el cual ha sido desarrollado recientemente, por lo cual es necesario recordar que se encuentra en evolución. Los estudios que se están realizando sobre el programa son necesarios para continuar evaluando su potencial y su utilidad diagnóstica, así como para reconocer las posibles mejoras que se le deben incorporar. No obstante y con todas las reservas mencionadas, hasta ahora el método muestra resultados fiables y reproducibles, razón que justifica su empleo en este trabajo y la intención de continuar avanzando en su diseño.

Los primeros resultados publicados con el programa Laguna ONhE dieron lugar a sugerencias de mejora por parte de otros grupos de investigación en glaucoma. Concretamente, el Dr. Jonathan Dennis escribió una carta<sup>16</sup> en la cual propuso que sería interesante la separación de la información de la copa y del anillo, con el objetivo de obtener un análisis específico en cada región del nervio óptico, pues hasta ahora el análisis se realizaba de forma global en todo el disco. Actualmente el anillo neuro-retiniano es una de las principales estructuras sujetas a estudio tanto para la sospecha como para el control en la progresión de la enfermedad, por lo que la hipótesis de obtener un análisis vascular del mismo por separado nos pareció un interesante proyecto con el que mejorar el programa Laguna ONhE.

Para obtener un análisis específico del anillo era necesario segmentarlo de forma relativamente simple. Pensando como solucionar este problema surgió la idea de realizar una delimitación de la excavación papilar y los límites del nervio óptico apoyada en la observación tridimensional de imágenes estereoscópicas (disponible en el retinógrafo de Kowa). Parte de la discusión se orienta en base a esta nueva modalidad, debido a que la segmentación auxiliada por estereopsis y el análisis posterior de la zona delimitada han permitido finalmente disponer de cantidades porcentuales de hemoglobina en el anillo neuro-retiniano de forma precisa, lo cual constituye un avance importante en el estudio vascular de la enfermedad glaucomatosa.

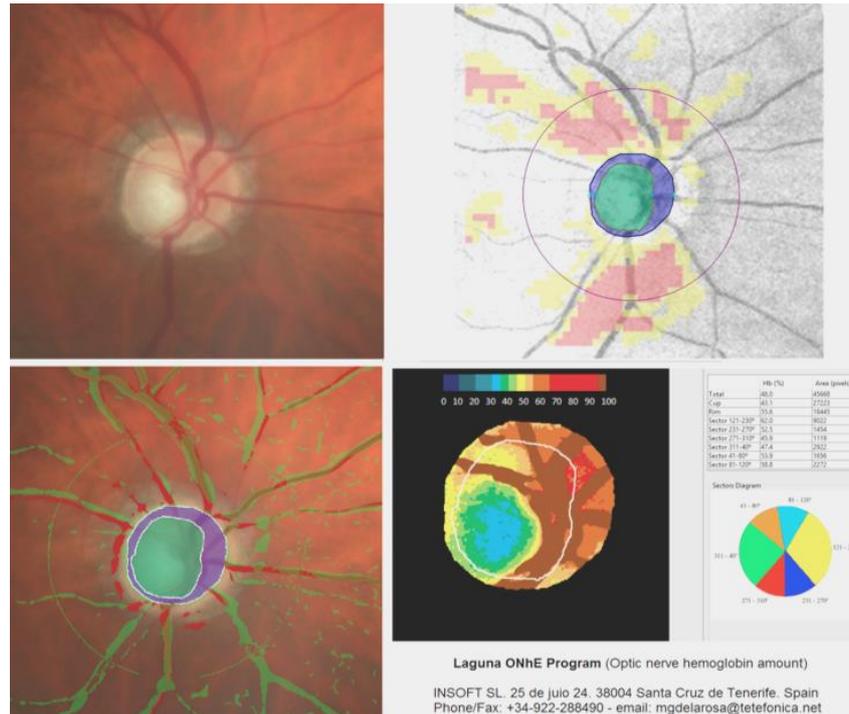
## 1.- Ventajas en la utilización de imágenes estereoscópicas

Obtener imágenes estereoscópicas simultáneamente con la cámara de fondo de ojo Wx de Kowa ofrece ciertas ventajas. Un claro ejemplo es que esta modalidad permite la segmentación de la copa y el anillo, con la posibilidad de aplicar la medición topográfica de la hemoglobina sin necesidad de recurrir a ningún otro instrumento. Este parece un punto importante, pues el objetivo final es encontrar un método eficiente y fácil de aplicar en la práctica clínica diaria.

Otra ventaja a destacar es que la relación vertical C/D parece tener una mayor capacidad diagnóstica usando imágenes estereoscópicas, posiblemente porque la disposición horizontal en que se capturan ambas imágenes favorece la percepción de profundidad en el sentido vertical. Para una medición más exacta resulta necesario que un usuario experto evalúe subjetivamente las imágenes mientras oscilan, proceso que se puede realizar en unos pocos segundos.

En una versión anterior del programa Laguna ONhE, Medina y cols.<sup>17</sup> propusieron una segmentación de la copa y el anillo alternativa, superponiendo las imágenes de OCT a fotografías de fondo de ojo realizadas con el retinógrafo Visucam (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) (Fig. 64). Aunque obtuvo muy buenos resultados, implicaba la utilización de un sofisticado instrumento adicional (OCT) a la cámara fotográfica de fondo.

Tanto el presente trabajo con el citado anteriormente se han realizado de forma paralela, con el objetivo de encontrar alternativas y simplicidad en el proceso de segmentación y al mismo tiempo ayudar a garantizar la solidez de los resultados. Los trabajos resultantes de ambas investigaciones han sido remitidos a revistas de investigación para su publicación, las cuales ya se encuentran disponibles<sup>8, 17</sup>.



**Figura 64:** Imagen de una papila óptica glaucomatosa (superior izquierda) y de su correspondiente OCT (superior derecha). En la parte inferior se ilustra la identificación de los vasos centrales de la retina, la segmentación de la excavación y ANR con el programa Laguna ONhE (izquierda) y la cantidad de hemoglobina por sectores (derecha). *Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the Amount of Hemoglobin in the Neuroretinal Rim Using Color Images and OCT. Curr Eye Res. 2015;1-8.*

## 2.- Relación entre morfología, función y cantidad relativa de hemoglobina en el disco óptico y en el anillo neuro-retiniano

Se han realizado numerosos estudios comparativos entre la sensibilidad del campo visual y los índices morfológicos, utilizando tomografía confocal (Heidelberg Retina Tomógrafo - HRT) <sup>18-20</sup>, polarimetría láser de barrido (GDx) <sup>21-25</sup>, o tomografía de coherencia óptica <sup>26-29</sup>. En líneas generales se puede concluir que la correlación entre morfología y función es aceptada por la comunidad científica. Ahora se abren nuevas vías comparativas, por ejemplo con los análisis de perfusión sanguínea (Oximetría, Doppler, Speckel o angio-OCT) y en el caso que nos ocupa con los niveles de hemoglobina en el nervio óptico. Estudios previos muestran que la absorción de la

hemoglobina en 570nm se ha correlacionado bien con las diferencias de sensibilidad entre los campos visuales superior e inferior<sup>30</sup>.

Sin lugar a dudas una de las evidencias más importantes que ha revelado el presente estudio, es que los resultados parecen demostrar que la función está mejor relacionada con la cantidad relativa de hemoglobina que irriga a las fibras nerviosas que con su espesor o su área. Este aspecto parece de gran interés porque podría indicar que la reducción de la perfusión antecede a la atrofia del tejido. Esta hipótesis parece razonable desde el punto de vista fisiopatológico, y se ve reforzada por la observación de que en muchos casos de glaucoma, el anillo remanente tiene una perfusión insuficiente. Desde el punto de vista preventivo este sería un excelente indicador, sin embargo en los casos en los ya se ha instaurado el daño lo más probable es que no sea reversible, incluso si mejorase la perfusión. Esto ocurriría, por ejemplo, si han llegado a activarse los mecanismos de apoptosis.

No obstante, esta relación no es curvilínea, como ocurre al comparar la función con muchos índices morfológicos, sino que tiene un aspecto más lineal (véase la figura 59), de manera que no parece sufrir un colapso en las fases avanzadas de la enfermedad, como se observa con los índices morfológicos. Esta hipótesis abre interesantes vías de estudio para el futuro, puesto que cabe pensar que la progresión de la enfermedad puede tener una relación de dependencia con las cifras de hemoglobina que se observen en el nervio óptico, especialmente en las regiones superior e inferior del anillo neuro-retiniano. De ser así, el modelo de examen que se propone podría informar respecto a la estabilidad del proceso, adquiriendo un interesante valor pronóstico.

### **3.- Capacidad diagnóstica del nuevo índice combinado GDFc**

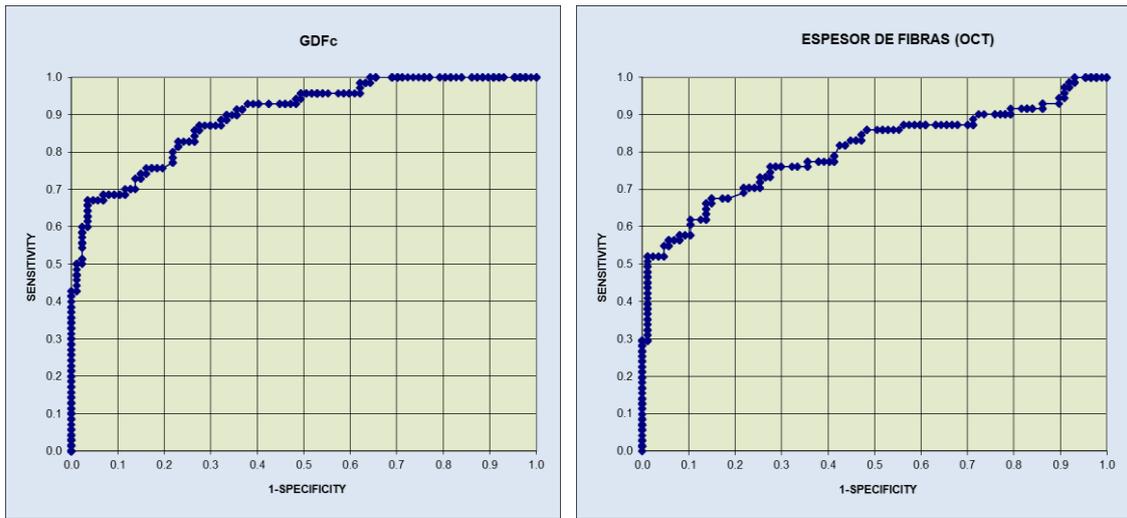
La combinación de los datos de hemoglobina con la medida del cociente vertical C/D obtenida por estereografía permite obtener un índice combinado GDFc de amplio rango y cuyo punto de corte puede ajustarse, teniendo en cuenta los resultados de este estudio, para ofrecer valores positivos en situación de normalidad y negativos en glaucoma. El índice GDFc aporta una mayor exactitud en los resultados, ya que la medición del cociente vertical C/D con el que se combina, se obtiene mientras oscilan las imágenes y esto favorece la percepción de profundidad en el sentido vertical. Estas

Conclusiones quedan de manifiesto en el análisis ROC realizado en la presente tesis, el cual ofrece interesantes resultados en cuanto a la capacidad diagnóstica tanto del índice GDFc como de los principales índices morfológicos y funcionales estudiados para diagnóstico de glaucoma. Como cabía esperar, una combinación de los mismos ofrece la mejor curva ROC, pues el empleo conjunto de los índices GDFc+PSD+MD incluye una prueba morfológica, una relativa a perfusión y dos funcionales. No obstante, es de interés comparar el índice GDFc con alguno de ellos por separado.

Los parámetros habituales que ofrece OCT (área del anillo, cociente vertical C/D) y el campo visual (MD, PSD), son los que obtienen una mejor capacidad diagnóstica en este estudio. Estos resultados concuerdan con lo habitualmente admitido, pues actualmente estos son los índices de mayor fiabilidad en la práctica clínica diaria. Más sorprendente resulta que en todos nuestros estudios, tanto en esta tesis como en trabajos realizados en paralelo o anteriormente<sup>17,11</sup>, el espesor de capa de fibras ofrece un papel discreto en cuanto a su capacidad diagnóstica comparado con los anteriores, siendo incluso superado por el nuevo índice GDFc presentado en esta tesis (aunque con solapamiento de los intervalos de confianza) (Tabla 5) (Fig. 65).

	ÁREA	IC	IC	SENSIBILIDAD	
	ROC	0.95	0.05	ESPECIFICIDAD (95.4%)	p*
(GDFc x 2) - (PSD x -5) + MD	0.935	0.97	0.899	74.6	1.10E-22
Área del anillo OCT	0.922	0.96	0.883	77.46	4.40E-23
MD	0.901	0.944	0.857	63.38	3.50E-14
C/D OCT	0.899	0.942	0.855	64.79	2.40E-21
<b>GDFc</b>	<b>0.896</b>	<b>0.94</b>	<b>0.851</b>	<b>67.14</b>	<b>4.20E-22</b>
PSD	0.895	0.939	0.85	61.43	4.50E-12
<b>CFNR OCT</b>	<b>0.803</b>	<b>0.862</b>	<b>0.744</b>	<b>54.93</b>	<b>8.50E-12</b>

**Tabla 5. Resultados del análisis ROC: Intervalos de confianza de las áreas ROC, sensibilidad para una especificidad del 95.4%. IC = Intervalos de confianza; MS = Sensibilidad media; MD = Desviación media; C/D = cociente vertical copa-disco; GDFc = Función discriminante de glaucoma combinada; PSD = Desviación estándar del patrón; CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina (espesor); Hb = Hemoglobina. \* Student's t test.**



**Figura 65:** Áreas Roc GDFc Vs CFNR.

En base a los resultados expuestos y a su concordancia con series previas, puede concluirse que el método puede constituir una herramienta diagnóstica útil, por si solo o en combinación con otros procedimientos, especialmente cuando las restantes pruebas no son concluyentes. Queda por verificar su ventaja frente a otros exámenes como sistema de evaluación de la estabilidad del proceso y como predictor de su evolución.

**→ Discusión sobre la capacidad diagnóstica de la CFNR**

En el presente trabajo el espesor de la capa de fibras ha sido medido con OCT Cirrus (valores en bruto), por lo que sería interesante comprobar si se obtienen resultados similares con OCT Spectralis en la misma población de estudio. En este sentido se encuentra disponible el trabajo de Arribas Pardo y cols.<sup>31</sup> en el cual se comparó la capacidad diagnóstica del parámetro GDF (Laguna ONhE) y de la CFNR medida con OCT Spectralis en pacientes con hipertensión ocular, obteniendo un área ROC para el parámetro GDF (0,844 IC 95% 0.762- 0.926) en comparación con el área ROC para la CFNR medida con OCT Spectralis (0,577 IC 95% 0.439- 0.715).

Estos resultados se encuentran en la misma línea que los descritos en esta tesis. No obstante, es de interés señalar que Faghihi y cols.<sup>32</sup> compararon los valores de la

capa de fibras de ambos tomógrafos y publicaron que las lecturas de la CFNR son mayores en OCT Spectralis en comparación con OCT Cirrus. En trabajos similares también se muestra que aunque las medidas del espesor de la CFNR de estos dos instrumentos se correlacionan, existen diferencias significativas para espesores totales y por cuadrantes<sup>33, 34</sup>. Estos resultados se justifican por las diferencias en el método de captura, segmentación y procesamiento de imágenes de ambos instrumentos<sup>35</sup>. Las diferencias comentadas deben ser tenidas en cuenta a la hora de hacer estudios comparativos entre ellos y a la hora de comparar la CFNR con otros procedimientos diagnósticos (como Laguna ONhE).

En cuanto a OCT Spectralis es un equipo cuya difusión se encuentra en pleno auge, por lo que en el futuro próximo se publicarán estudios sobre los resultados que proporciona. En este sentido, es de interés señalar que será posible realizar una comparación directa con los resultados que proporciona para la CFNR, pero no con parámetros como el cociente C/D estimado mediante los análisis de hemoglobina o el área del anillo, puesto que no ofrece los clásicos valores morfológicos de la cabeza del nervio óptico (área del anillo o cociente vertical copa disco). A su favor introduce un nuevo concepto de medición para glaucoma, basado en la detección de la apertura de la membrana de Bruch, que solo podrá compararse en términos de especificidad y sensibilidad con otros parámetros de diagnóstico para glaucoma.

#### **4.- Comparación de los resultados con otros métodos de análisis de perfusión.**

Hasta ahora no se tiene constancia en la literatura ningún otro método que pretenda medir la cantidad relativa de hemoglobina en el nervio óptico en la clínica práctica. Tampoco se tiene constancia de ningún método de perfusión parecido con el empleado en esta tesis, por lo que no es posible realizar una comparativa directa. No obstante, existen nuevos métodos que buscan un fin similar, dirigidos a estudiar la perfusión en el nervio óptico. En este sentido resulta interesante comparar los presentes resultados con los recientemente publicados con una nueva técnica que combina la OCT y la angiografía. De la misma forma que el programa Laguna ONhE realiza un análisis por colorimetría, el nuevo OCT angiógrafo emplea un algoritmo denominado SSADA (*split-spectrum amplitude-decorrelation angiography*)<sup>36</sup>, mediante el cual es posible medir la micro-circulación en la cabeza del nervio óptico<sup>37</sup>. El grupo que sigue esta línea de investigación ha ido empleando el método y publicando sus

resultados en varios estudios<sup>38, 39</sup>. Si se analizan estos trabajos respecto al presente se encuentran resultados muy diferentes, pues posiblemente estén condicionados por el escaso número de pacientes que han sido analizados con este nuevo OCT angiógrafo, y por el hecho de analizar muestras de población completamente diferentes. Por ello los resultados deben ser contemplados con mucha cautela pero, por otra parte, su existencia merece ser citada, dado que se trata de dos procedimientos relativamente próximos en su objetivo. En principio y con todas las reservas que se han expuesto, el programa Laguna ONhE parece mostrar una mayor relación con otros índices morfológicos y funcionales de glaucoma que el OCT angiógrafo descrito recientemente. Una comparación realizada con ambos procedimientos sobre los mismos pacientes sería necesaria para conocer con rigor sus diferencias.

## **5.- Futuras vías de investigación**

A partir de los resultados obtenidos de forma paralela mediante superposición de imágenes de OCT e imágenes estereoscópicas, nuestro grupo de investigación trabaja actualmente en nuevos métodos para la segmentación del disco y el anillo, con el objetivo de poder prescindir de instrumentos adicionales. El uso exclusivo de imágenes de fondo convencionales facilitaría el proceso y el uso del programa. En las investigaciones realizadas hasta ahora, la distribución de la hemoglobina en la CNO permite una estimación bastante precisa de algunos parámetros morfológicos, como el área del anillo o el cociente vertical C/D, lo cual podría simplificar el proceso de segmentación en el futuro.

En cuanto a la aplicación clínica del programa, cuestiones importantes para el futuro del análisis de hemoglobina podrían ser la evaluación específica del glaucoma de tensión normal o estudios longitudinales que permitan evaluar el valor pronóstico del método, así como las comparaciones con otros métodos para analizar la perfusión.

Al margen del estudio para glaucoma, se han iniciado estudios prometedores usando Laguna ONhE en otras enfermedades que producen daño en el nervio óptico. Estos estudios son importantes para poder discriminar en los resultados proporcionados por

el programa en el caso de una neuropatía óptica glaucomatosa y el daño producido por otros tipos de patologías relacionadas con la afectación de la cabeza del nervio óptico.

Por último, conviene señalar que a la vista de los resultado expuestos en la presente tesis, el método diseñado para la medición de la hemoglobina no pretende minusvalorar la utilidad de instrumentos de gran potencial diagnóstico como OCT o CV con el objetivo de demostrar una superioridad sobre los mismos. Sin embargo, parece indudable que puede convertirse en un método útil y económico en la práctica clínica diaria, ofreciendo resultados comparables a aquellos en muchos aspectos, y aportando una información más próxima a la fisiopatología de la enfermedad que a sus consecuencias.

## **6.- Aspectos socio-sanitarios**

Aún no se puede afirmar que exista una única exploración capaz de analizar el daño glaucomatoso de manera precoz y predictiva. Por tanto, sigue siendo de especial importancia valorar todas las pruebas funcionales y morfológicas en su conjunto con el objetivo de llegar al mejor diagnóstico.

Actualmente se están produciendo grandes avances en la investigación de esta enfermedad, pues van apareciendo instrumentos enormemente sofisticados y con una alta precisión diagnóstica. Existen situaciones ideales, en las que el oftalmólogo especialista dispone de todos estos recursos y logra conseguir la suma de todas estas pruebas (CV, OCT de última generación...). Sin embargo, este planteamiento suele distar mucho de la realidad, donde el coste económico es excesivo y el tiempo escasea. En estas situaciones el diagnóstico queda de la mano de la habilidad del especialista en la enfermedad glaucomatosa, que toma una decisión subjetiva, o deriva al paciente a un centro con mayor instrumental (con el consumo de recursos que ello supone).

Teniendo en cuenta que el glaucoma se trata de una patología de origen multifactorial en la que es de vital importancia el diagnóstico precoz, la investigación debe orientarse también en este sentido. Dada la situación económica actual, en Europa y en especial

en España, con un envejecimiento progresivo de la población y una reducción de recursos, parece lógica la necesidad de buscar métodos que equilibren la balanza coste/beneficio. Se debe dotar a los centros primarios de verdaderas ayudas con métodos que tengan como objetivo avanzar hacia una medicina preventiva. Para ello es necesario desarrollar instrumental de bajo coste que pueda ser implementado en cualquier consulta sin que ello suponga una gran inversión. Es decir, técnicas fáciles de aplicar y accesibles económicamente, que permitan analizar a una mayor proporción de la población en un menor tiempo. En este sentido, el programa Laguna ONhE se perfila como una opción de futuro, siendo un método sencillo y relativamente económico para distinguir patología de normalidad, especialmente si se consigue aplicar a imágenes bidimensionales obtenidas con retinógrafos sencillos.

# *CONCLUSIONES*

---

## CONCLUSIONES

1. En una enfermedad donde lo más importante es el diagnóstico precoz, se debe favorecer el desarrollo de técnicas fáciles de aplicar y accesibles económicamente, que además permitan analizar a una gran cantidad de sujetos en el mínimo de tiempo.
2. Los resultados confirman las estimaciones previas respecto a la utilidad diagnóstica del programa Laguna ONhE, y orientan hacia la importancia de la cantidad de hemoglobina presente en el anillo como índice de interés en el control de la enfermedad glaucomatosa.
3. Obtener imágenes estereoscópicas permite la segmentación de la copa y el anillo, con la posibilidad de medir topográficamente en ellas la hemoglobina, sin necesidad de recurrir a ningún otro instrumento.
4. Los resultados muestran que la sensibilidad del campo visual está mejor correlacionada con los niveles de hemoglobina que con las áreas del sector del anillo o el grosor de la capa de fibras nerviosas correspondiente.
5. En muchos casos el anillo restante muestra una perfusión insuficiente, especialmente en los sectores superior e inferior. Este aspecto parece de gran interés porque podría indicar que la reducción de la perfusión antecede a la atrofia del tejido.
6. La relación morfología-Hb no es curvilínea, como ocurre al comparar la función con muchos índices morfológicos, sino que tiene un aspecto lineal. Por tanto, la cantidad relativa de Hb podría informar respecto a la estabilidad del proceso, adquiriendo un interesante valor pronóstico.
7. El programa laguna ONhE es capaz de distinguir patología de normalidad con un coste económico menor y con una especificidad similar a herramientas de gran potencial diagnóstico como OCT.

8. Los resultados sugieren que los nuevos retos en este campo podrían ser la evaluación específica del glaucoma de tensión normal y la realización de estudios longitudinales que permitan evaluar el valor pronóstico del método.
9. Otros aspectos que quedan abiertos a futuras investigaciones son las comparaciones con otros métodos de evaluación de la perfusión y el conseguir métodos de segmentación que permitan el uso de imágenes bidimensionales con resultados equivalentes.

- <sup>1</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M. A Strategy for Averaged Estimates of Visual Field Threshold: Spark. *J Glaucoma*. 2013; 22: 284-289.
- <sup>2</sup> Gonzalez de la Rosa M, Abreu-Reyes JA, Gonzalez Sierra MA. Rapid assessment of the visual field in glaucoma using an analysis based on multiple correlations. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228: 387-339.
- <sup>3</sup> Gonzalez de la Rosa MA, Hernandez Brito A, Quijada E. Campimetría para glaucoma explorando cuatro puntos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1992; 62: 93-98.
- <sup>4</sup> Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1809-1815.
- <sup>5</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Aguilar-Estevez J, Abreu-Reyes A, Pareja-Ríos A. Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77: 87-94.
- <sup>6</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Garcia M, Rodriguez de la Vega R, Diaz-Aleman T, Pareja Rios A. Oculus–Spark perimetry compared with 3 procedures of glaucoma morphologic análisis (GDx, HRT, and OCT). *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23: 316-323.
- <sup>7</sup> Sánchez-García, M. (2013). Nuevos enfoques en la valoración del Glaucoma: La perimetría Spark y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina. (Tesis doctoral). Universidad de La Laguna. Tenerife. España.
- <sup>8</sup> Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, et al. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 1562-1568.
- <sup>9</sup> Gonzalez de la Rosa MG, Gonzalez-Hernandez M, Alayon S. Glaucoma morphologic damage estimated from functional tests. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25: 496-502.
- <sup>10</sup> Asakawa K, Kato S, Shoji N, Morita T, Shimizu K. Evaluation of optic nerve head using a newly developed stereo retinal imaging technique by glaucoma specialist and non-expert-certified orthoptist. *J Glaucoma*. 2013; 22: 698-706.
- <sup>11</sup> Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, et al. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 482-489.
- <sup>12</sup> Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, et al. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma*. 2014 Oct 27. En proceso de impresión.

- <sup>13</sup> Rodríguez-Una I, Méndez-Hernández C, González-de-la-Rosa M, Saenz-Frances F, Arribas Pardo P, Martínez de la Casa J, et al. Diagnostic power of the new colorimetry photographic device (Laguna ONhE) in glaucomatous and hypertensive eyes: comparative study with Spectralis optical coherence tomography and HRT III confocal tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO)*. 2013; 54: 2298.
- <sup>14</sup> Arribas Pardo P, García-Feijoo J, González-de-la-Rosa M, Rodríguez-Una I, Berrozpe Villabona C, Saenz-Frances F, et al. Determination of optic hemoglobin quantity in ocular hypertension compared with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl ARVO)*. 2013; 54: 2290.
- <sup>15</sup> González de la Rosa M, González-Hernández M, Aguilar-Estevez J, Abreu-Reyes A, Pareja-Ríos A. Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77: 87-94.
- <sup>16</sup> Denniss J. Estimation of hemoglobin levels in the optic nerve head for glaucoma management. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 1515.
- <sup>17</sup> Medina-Mesa E, González-Hernández M, Sigut J, Fumero-Batista F, Peña-Betancor C, Alayón S, et al. Estimating the Amount of Hemoglobin in the Neuroretinal Rim Using Color Images and OCT. *Curr Eye Res*. 2015; 23: 1-8.
- <sup>18</sup> Gardiner S, Johnson ChA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 3712-3717.
- <sup>19</sup> de la Rosa MG, González-Hernández M, Lozano-López V, Méndez MS, de la Vega RR. Optic disc tomography and perimetry in controls, glaucoma suspects, and early and established glaucomas. *Optom Vis Sci*. 2007; 84: 33-41.
- <sup>20</sup> Reus NJ, Lemij HG. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4182-4188.
- <sup>21</sup> Lester M, Perdicchi A, De Feo F, Fiesoletti E, Amodeo S, Sanna G, et al. Comparison between GDx VCC parameter and achromatic perimetry in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2006; 15: 281-285.
- <sup>22</sup> Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45: 1823-1829.
- <sup>23</sup> Horn FK, Mardin CY, Viestenz A, Jünemann AG. Association between localized visual field losses and thickness deviation of the nerve fiber layer in glaucoma. *J Glaucoma*. 2005; 14: 419-425.
- <sup>24</sup> Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1259-1265.
- <sup>25</sup> Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 1651-1658.

- <sup>26</sup> Takagishi M, Hirooka K, Baba T, Mizote M, Shiraga F. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography, and visual field sensitivity. *J Glaucoma*. 2011; 20: 383-387.
- <sup>27</sup> Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, Law SK, Giaconi J, Coleman AL, et al. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 2740-2748.
- <sup>28</sup> Aptel F, Sayous R, Fortoul V, Beccat S, Denis P. Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography: comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2012; 150: 825-833.
- <sup>29</sup> Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 575-584.
- <sup>30</sup> Denniss J, Schiessl I, Nourrit V, Fenerty CH, Gautam R, Henson DB. Relationships between visual field sensitivity and spectral absorption properties of the neuroretinal rim in glaucoma by multispectral imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 8732-8738.
- <sup>31</sup> Arribas Pardo, P, Garcla-Feijoo, J, Gonzalez-de-la-Rosa, M, Rodriguez-Una, I, Berrozpe Villabona, C, Saenz-Frances F et al. Determination of optic disc hemoglobina quantity in ocular hipertensión, compared with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54; 2290.
- <sup>32</sup> Faghihi H , Hajizadeh F , Hashemi H , Khabazkhoob M . Agreement of two different spectral domain optical coherence tomography instruments for retinal nerve fiber layer measurements. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014; 9: 31-37.
- <sup>33</sup> Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma*. 2012; 21: 266-273.
- <sup>34</sup> Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, et al. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151: 85-92.
- <sup>35</sup> Patel NB, Wheat JL, Rodriguez A, Tran V, Harwerth RS. Agreement between Retinal Nerve Fiber Layer Measures from Spectralis and Cirrus Spectral Domain OCT. *Optom Vis Sci*. 2012; 89: E652-666.
- <sup>36</sup> Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012; 20:4710-4725.
- <sup>37</sup> Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express*. 2012; 3: 3127-3137.

<sup>38</sup> Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1322-1332.

<sup>39</sup> Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133:1045-1052.

## ABREVIATURAS

**Hb:** Hemoglobina.

**GDF:** *Glaucoma discriminant function*. (Función discriminante de glaucoma).

**GDFc:** *Glaucoma discriminant function combined*. (Función discriminante de glaucoma combinada).

**CV:** Campo visual.

**OCT:** *Optic coherence tomography*. (Tomografía de coherencia óptica).

**ROC:** *Receiver operating characteristic*. (Características Operativas del Receptor).

**MD:** Desviación media perimétrica.

**CFNR:** Capa de fibras nerviosas de la retina.

**C/D:** Copa/Disco.

**PSD:** *Pattern Standard Deviation*. (Desviación estándar respecto al patrón).

**PIO:** Presión intraocular.

**TOP:** *Tendency Oriented Perimetry*. (Perimetría orientada por tendencias).

**SITA:** *Swedish Interactive Threshold Algorithm*.

**GPA:** *Glaucoma Progression Analysis*. (Análisis de progresión en Glaucoma).

**TNT:** *Threshold Noiseless Trend*. (Programa de seguimiento de umbrales de bajo ruido).

**GPAA:** Glaucoma primario de ángulo abierto.

**GPAC:** Glaucoma primario de ángulo cerrado.

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**ECC:** Espesor corneal central.

**PIC:** Presión intracraneal.

**IPS:** *International Perimetry Society*. (Sociedad internacional de perimetría).

**GPS:** *Glaucoma Probability Score*.

**ANR:** anillo neuro-retiniano.

**EPR:** epitelio pigmentario de la retina.

**SF:** Fluctuación a corto plazo.

**LF:** Fluctuación a largo plazo.

**MS:** Sensibilidad media perimétrica.

**LV:** *Loss variance*. (Varianza de pérdida).

**cLV:** *corrected loss variance*. (Varianza de pérdida corregida).

**RMS:** *Root Mean Square*. (Media cuadrática).

**SWAP:** *Short Wavelength Automated Perimetry*. (Perimetría de longitud de onda corta).

**FDT:** Perimetría de Ilusión de doble frecuencia.

**HD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.  
**TD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal.  
**HRT:** Tomógrafo retiniano Heidelberg.  
**GDx:** Polarimetría láser.  
**GDx-VCC:** Polarimetría láser con compensador corneal variable.  
**ERG:** Electro-retinograma.  
**VEP:** Potenciales evocados visuales.  
**ONH:** Cabeza del nervio óptico.  
**RFNL:** *Retinal fiber nerve layer*. (Capa de fibras nerviosas de la retina).  
**LDF:** Flujiometría con láser Doppler.  
**EDC:** Ecografía Doppler color.  
**AGF:** Angiografía fluoresceínica.  
**LSFG:** Láser *speckle*.  
**HTO:** Hipertensión ocular.  
**RFV:** Volumen de flujo relativo.  
**DLA:** Absorción de luz diferencial.  
**CNO:** Cabeza del nervio óptico.  
**dB:** Decibelios.  
**LED:** Diodos superluminiscentes.  
**ISNT:** Superior-inferior-nasal-temporal.  
**p:** Probabilidad.  
**r:** Coeficiente de correlación de Pearson.  
**r<sup>2</sup>:** Coeficiente de regresión.

