

Rendimiento y concordancia diagnóstica del tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro, permitiría automatizada estándar y estéreo-fotografías en la detección de progresión glaucomotosa.

Sebastián Anselmo Banegas Argota

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

*ESCUELA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSITAT INTERNACIONAL
DE CATALUNYA*

Doctorado en INVESTIGACIÓN EN SALUD (RD 1393/07)

*RENDIMIENTO Y CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA DEL
TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA CON DOMINIO DE
ESPECTRO, PERIMETRÍA AUTOMATIZADA ESTÁNDAR Y
ESTÉREO-FOTOGRAFÍAS EN LA DETECCIÓN DE
PROGRESIÓN GLAUCOMOTOSA.*

TESIS DOCTORAL, 2016

**Trabajo de investigación para optar al grado de DOCTOR EN INVESTIGACIÓN
EN SALUD.**

D. ALFONSO ANTÓN LÓPEZ, Profesor de Oftalmología de la Universitat Internacional de Catalunya. Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Oftalmología del Parc Salut Mar,

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“RENDIMIENTO Y CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA DEL TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA CON DOMINIO DE ESPECTRO, PERIMETRÍA AUTOMATIZADA ESTÁNDAR Y ESTÉREO-FOTOGRAFÍAS EN LA DETECCIÓN DE PROGRESIÓN GLAUCOMOTOSA”** realizado en formato compendio de publicaciones y que presenta el Dr. SEBASTIÁN A. BANEGAS ARGOTA, licenciado en Medicina y cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, y reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Barcelona, octubre del 2016.

Fdo. Dr. Alfonso Antón López

*A Xim.
A mis padres.*

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Antón, director de mi tesis, que siempre ha sido un ejemplo a seguir, enseñándome el camino de la excelencia en el campo de la investigación, la práctica clínica y la ética profesional.

Al doctor Antonio Morilla, colaborador en todos los ámbitos del proyecto, elaboración, diseño, análisis de datos, traducciones, entre muchas otras aportaciones. Sin su valiosa experiencia los trabajos de investigación nunca hubiesen logrado ser publicados en revistas científicas de prestigio internacional.

A mis compañeros médicos adjuntos del servicio de glaucoma del Institut Català de Retina, especialmente a los doctores Eleonora Ayala y Marco Bogado que han colaborado activamente en el análisis de resultados de los trabajos. A los optometristas del ICR que amablemente me han ayudado en la recolección de datos y me han enseñado a utilizar los diversos métodos diagnósticos.

A mi esposa Xim, que sin su cálido y constante apoyo no hubiese tenido fuerzas para concluir esta larga, agotadora y hermosa travesía.

ÍNDICE

ÍNDICE:

AGRADECIMIENTOS.....	7
ÍNDICE.....	9
ABREVIATURAS.....	13
1. TÍTULO.....	15
2. INTRODUCCIÓN.....	17
2.1 Definición del glaucoma.....	19
2.2 ¿Qué es el OCT y cómo funciona?.....	21
2.3 Importancia de la detección de la progresión glaucomatosa.....	25
2.4 Métodos de detección de la progresión.....	26
2.4.1 Daño estructural.....	26
2.4.1.1 Retinografías.....	26
2.4.1.2 Los dispositivos de imágenes.....	30
Tomógrafo de retina heidelberg (HRT).....	30
Polarimetría de barrido (GDX).....	37
Tomografía de coherencia óptica y glaucoma.....	41
Parámetros que valoran el grosor de CFNR.....	43
Parámetros Papilares.....	49
Complejo de células ganglionares.....	49
2.4.2 Daño Funcional.....	52
Campímetro Humphrey.....	54
Campímetro Octopus.....	57
2.5 Justificación.....	62
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	63
4.OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	67
5. APORTACIÓN ESPERADA	71
6. PUBLICACIONES DEL ESTUDIO.....	75
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
7.1. Diseño y Participantes.....	81
7.2. Procedimientos Diagnósticos / Intervención.....	81
7.3. Criterios de inclusión.....	81
7.4. Criterios de exclusión.....	82
7.5. Clasificación de la muestra.....	82
7.6. VARIABLE PRINCIPAL: PRESENCIA DE PROGRESIÓN.....	84
7.6.1. Progresión en las series de fotografías.....	84
7.6.2. Progresión campimétrica.....	85
7.6.3. Progresión por SD-OCT.....	85
7.7. VARIABLES SECUNDARIAS.....	86
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	87
8.1. Rendimiento Diagnóstico.....	89
8.2. Acuerdo Diagnóstico.....	90
8.3 Características de los pacientes con progresión glaucomatosa.....	90

9. RESULTADOS.....	93
9.1. Rendimiento Diagnóstico.....	95
9.2. Acuerdo Diagnóstico.....	98
9.3. Características de los pacientes con progresión glaucomatosa.....	101
10. DISCUSIÓN.....	107
10.1 Discusión del Método / Limitaciones.....	109
10.1.1 Tecnología reciente.....	109
10.1.2 Prevalencia de la progresión glaucomatosa.....	109
10.1.3 Ausencia de gold-estándar.....	110
10.1.4 Tiempo de seguimiento.....	110
10.1.5 Significación clínica de los algoritmos.....	111
10.2. Discusión de los Resultados.....	112
10.2.1 Tasa de detección.....	112
10.2.2 Rendimiento diagnóstico.....	112
10.2.3 Acuerdo/Concordancia.....	114
10.2.4 Características de los pacientes que progresan.....	117
10.2.5 Diferencias entre los casos que progresaron y los que no progresaron	119
10.3 Resumen.....	121
10.4 Implicaciones Clínicas.....	123
11. CONCLUSIONES.....	125
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	129
13. PUBLICACIONES EN FORMATO DE IMPRESIÓN.....	139
13.1. Rendimiento Diagnóstico.....	141
13.2. Acuerdo Diagnóstico.....	149
13.3 Características de los pacientes con progresión glaucomatosa.....	157

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AROC: Área debajo de la Curva de Rendimiento Diagnóstico
CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina
DM: Desviación media de la campimetría
FPr: Tasa de falsos positivos
GDX: Polarimetría láser (Zeiss-Meditec)
GHT: Prueba del hemicampo
GPA: Análisis guiado de progresión
GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto
GWET'S AC1: Índice de primer orden de Gwet
HFA: Analizador de campos visuales Humphrey
HRT: Escáner por láser confocal (Heidelberg Engineering)
HTO: Hipertensión ocular
K: Coeficiente Kappa
LR+: Cociente de probabilidad positivo
LR-: Cociente de probabilidad negativo
OPA: Proporción de coincidencias frente al total
PABAK: Kappa ajustado al sesgo ajustado a la prevalencia
PAC: Perimetría automática computarizada blanco/blanco
Ppos: Porcentaje de acuerdo positivo de Cicchetti-Feinstein
Pneg: Porcentaje de acuerdo negativo de Cicchetti-Feinstein
SD: Desviación estándar
SD-OCT: Tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro
Se: Sensibilidad
SITA: Swedish interactive threshold algorithm
VFI: Índice de función visual

1. TÍTULO DEL PROYECTO ORIGINAL:

RENDIMIENTO Y CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA DEL TOMÓGRAFO DE COHERENCIA ÓPTICA CON DOMINIO DE ESPECTRO, PERIMETRÍA AUTOMATIZADA ESTÁNDAR Y ESTÉREO-FOTOGRAFÍAS EN LA DETECCIÓN DE PROGRESIÓN GLAUCOMOTOSA.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DEL GLAUCOMA.

Definimos al glaucoma como una neuropatía óptica multifactorial caracterizada por la pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina. Presenta cambios estructurales típicos a nivel del disco óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina así como defectos campimétricos con patrones específicos (1-2).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad es la elevación de la presión intraocular. Asimismo, la edad, las fluctuaciones de la tensión ocular, el grosor corneal, los antecedentes familiares, la miopía, la existencia de pseudoexfoliación, las alteraciones vasculares o la raza negra son también factores que aumentan el riesgo de sufrir la enfermedad (3-5).

Es la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial y en los países desarrollados es la segunda causa de ceguera global por detrás de la diabetes. En poblaciones de grupo étnico caucásico, la prevalencia del Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), el más frecuente en esta población, varía entre un 1,3% a un 3,1% (1). En España, un estudio epidemiológico realizado en Segovia por Antón y col. observó una prevalencia en la población con edades entre 40 y 80 años de 2,1% (6).

En las poblaciones de los países desarrollados, aproximadamente la mitad de los pacientes que padecen glaucoma no tienen diagnóstico, mientras que en poblaciones menos privilegiadas hasta un 90% de los casos con glaucoma no están diagnosticados (7-8).

Se estima que actualmente existen en el mundo más de 7 millones de pacientes ciegos por glaucoma y que en el año 2020 el glaucoma llegará a afectar a cerca de 80 millones de personas (9).

El coste socio-económico del glaucoma es muy elevado. Cerca del 10% de las consultas oftalmológicas son por causa del glaucoma y, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la inmigración, se prevé incrementos del mismo en el futuro (10-11).

Tanto el diagnóstico precoz de esta enfermedad, como la detección y la identificación de la progresión en el daño por glaucoma en aquellos pacientes en riesgo de perder función visual que pueda afectar la calidad de vida, son retos que el oftalmólogo debe perseguir.

2.2 ¿QUÉ ES EL OCT Y CÓMO FUNCIONA?

El Tomógrafo de coherencia óptica (OCT) es un instrumento diagnóstico que sin entrar en contacto con el ojo obtiene imágenes de alta resolución de estructuras oculares. Es un método no invasivo desarrollado en la década de los 80 y cuyas aplicaciones se han extendido a múltiples especialidades médicas. Su aplicación en el campo de la Oftalmología ha permitido en los últimos 15 años un gran avance en el diagnóstico de patologías de estructuras oculares anteriores y posteriores, incluyendo la córnea, la retina, la mácula, el nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina (12). El OCT ha sido también incorporado a los procedimientos quirúrgicos de la cirugía corneal, del cristalino y vitreoretiniana (13-14).



Figura 1. Imagen del SD-OCT Cirrus empleado en el estudio

El OCT se asemeja a la ecografía en su funcionamiento, salvo por usar ondas de luz infrarroja en lugar de ultrasonidos. Ambos métodos miden el retraso de tiempo existente entre la onda emitida y la reflejada, el cual dependerá de las características de los tejidos (reflectividad, amortiguación, etc.) (15).

El OCT se compone fundamentalmente: de un emisor de luz monocromática y coherente (laser diodo de 840 nm en el instrumento empleado, pero existen otros de hasta 1000nm), de un divisor de haces que desvía parte de luz a un haz de referencia y la

otra al tejido a estudiar y de un detector, un espectrómetro que mide la diferencia de tiempo entre los haces de luz reflejados. Tras la captación de datos por el receptor, un ordenador procesa la información mediante algoritmos matemáticos de 3ra generación (transformación de Fourier) y presenta imágenes mediante una escala de colores que representa la magnitud de la retro-dispersión de la luz (11,15) (Figura 2).

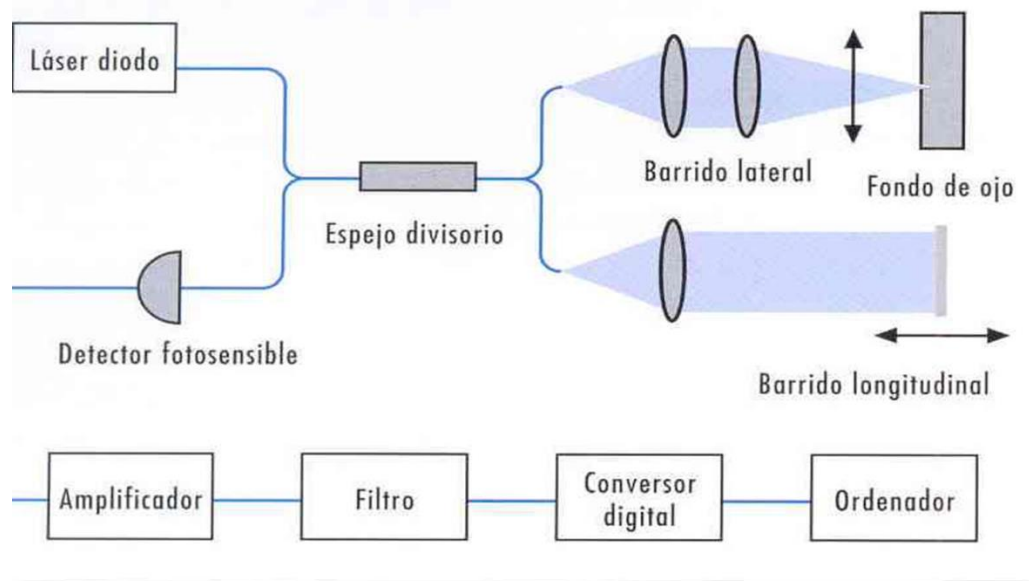


Figura 2. Esquema de los componentes del OCT Cirrus.

Los primeros OCT usaban tecnología con dominio temporal (TD-OCT), donde un espejo de referencia móvil captaba la luz reflejada desde la retina. Los TD-OCT pueden obtener imágenes a una velocidad de 400 A-scan por segundo y una resolución axial de 8 a 11 micras.

Los nuevos OCT con dominio espectral (SD-OCT) utilizan tecnologías no mecánicas considerablemente más veloces. Los SD-OCT poseen un interferómetro y un espectrómetro de alta velocidad que realizan una medición simultánea del espectro de longitudes de ondas de la luz reflejada. Este tomógrafo es 100 veces más rápido que el

TD-OCT y es capaz de adquirir 40 000 A-scan por segundo y obtener imágenes con resolución axial de 5 a 7 micras.

El resultado final son imágenes en vivo capaces de recrear estructuras oculares con increíbles detalles (Figuras 3 y 4).

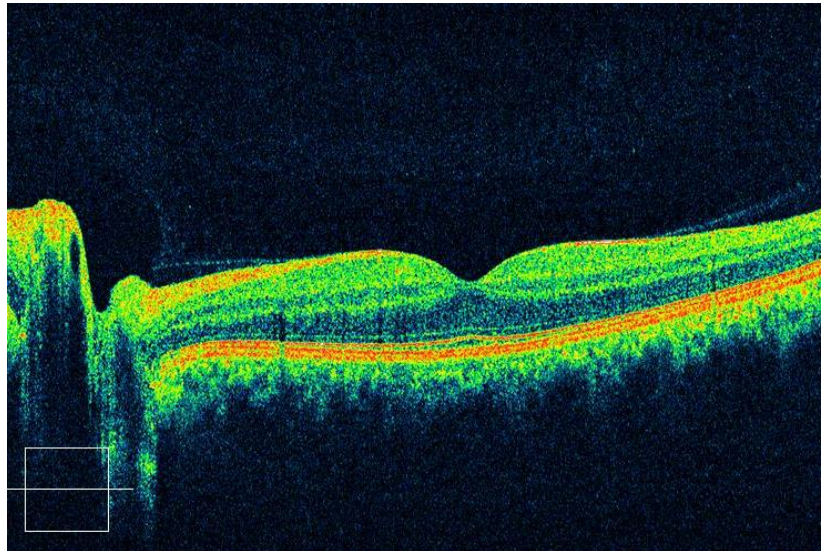


Figura 3. Imagen del nervio óptico y mácula recreada por el OCT Cirrus.

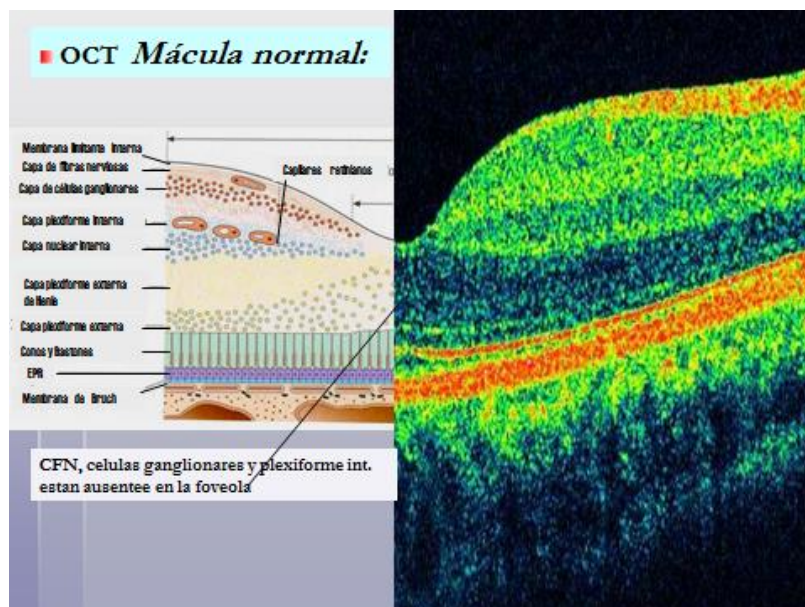


Figura 4. Esquema de las diferentes capas de la retina recreadas por el OCT Cirrus.

Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de adquisición por OCT.

En el OCT con fuente de barrido (Swept source-OCT, SS-OCT), una variante del SD-OCT, una fuente laser emite de manera secuencial luz de frecuencias variables las cuales son detectadas por fotodetectores en vez de por un espectómetro. El SS-OCT usa una luz con longitud de onda de 1050nm la cual realiza una mayor penetración permitiendo la visualización de estructuras más profundas como la coroides. Esta tecnología adquiere hasta 100.000 a 236.000 A-scan por segundo con una resolución de 11 micras.

Asimismo, avances en programación y procesamiento de datos permitieron el desarrollo del OCT-en face (eOCT). Es una tecnología que combina el SD-OCT con un análisis confocal transverso (cSLO). Se logra obtener imágenes transversas de estructuras profundas como la coroides con resoluciones de hasta 3 micras (16). La tabla 1 compara los diferentes OCT disponibles en el mercado y sus tecnologías utilizadas para la adquisición de imágenes.

Tabla 1. Diferentes OCT disponibles en el mercado y sus tecnologías utilizadas para la adquisición de imágenes

	Stratus OCT	Cirrus HD-OCT 500	Spectralis OCT	DRI OCT -1 Atlantis	Avanti RTVue XR
Tecnología	OCT de dominio temporal	OCT de dominio Espectral	OCT de dominio Espectral	Swept Source OCT	En face-OCT
FABRICANTE	Zeiss	Zeiss	Heidelberg Engineering	Topcon Medical Systems	Optovue Incorporated
Fuente de luz	820nm	840nm	870nm	1050nm	840+/-10
Resolución axial	10 micras	5 micras	7 micras óptico 3,5 micras digital	5 micras	5 micras 3 micras digital
Profundidad scan	2 mm	2mm	1,8m		3mm
Velocidad de adquisición	400 A scan/seg	27-68.000 A scan/seg	40.000 A scan/seg	100.000 A scan/seg	70.000 A scan/seg
Amplitud B scans		6-9mm	9mm	12mm	
Imagen retiniana guía	Luz infra-roja	Láser confocal	Láser confocal		

2.3 IMPORTANCIA DE LA DETECCION DE LA PROGRESION GLAUCOMATOSA

El diagnóstico de progresión o identificación de un empeoramiento en el daño estructural o funcional, a lo largo de las diferentes etapas del glaucoma, es una tarea difícil pero esencial en el manejo de la enfermedad. Se define progresión como un cambio mayor que la variabilidad esperada para el parámetro y prueba concreta que se está utilizando (12).

¿por qué es tan importante identificar la progresión glaucomatosa? Existen al menos tres razones fundamentales. Primera, porque su presencia confirma el diagnóstico de glaucoma en pacientes sospechosos. En segundo lugar, informa sobre la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Finalmente, porque permite valorar el pronóstico visual del paciente, la velocidad de progresión de la enfermedad y el riesgo de pérdida de calidad visual y por tanto, del deterioro de la calidad de vida (17). Por todo ello, la presencia o ausencia de progresión tiene una gran importancia e influye de forma decisiva en la toma de las decisiones clínicas.

Independientemente del diagnóstico que le asignemos al paciente en las primeras visitas, sea hipertenso ocular (HTO), sospechoso de glaucoma por apariencia del disco óptico, glaucoma pre-perimétrico, sea glaucoma -1rio o 2rio, de ángulo abierto o cerrado, a partir de la segunda visita siempre se debe buscar progresión o empeoramiento de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es precisamente evitar dicha progresión o al menos enlentecerla para que afecte en la menor medida posible a la calidad de vida de los pacientes.

2.4 MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA PROGRESIÓN

2.4.1 DAÑO ESTRUCTURAL

2.4.1.1 RETINOGRAFÍAS:

Clásicamente se utiliza a la detección de cambios en la cabeza del nervio óptico identificable en fotografías estereoscópicas como método estándar de detección de progresión estructural. A pesar de disponer de dispositivos diagnósticos computerizados que realizan mediciones altamente reproducibles de los parámetros de la cabeza del nervio óptico, capa de fibras nerviosas de la retina y complejo de células ganglionares, la bibliografía nos demuestra que ningún método estructural aislado posee mejor rendimiento diagnóstico que las estereofotografías a la hora de diferenciar casos con glaucoma de casos sanos (18).

En las fotografías estereoscópicas se adquieren dos imágenes que difieren levemente una de la otra a nivel horizontal (7,5° aproximadamente). Esta diferencia nos permite a la hora de interpretarlas, tener la sensación de profundidad, evaluando los detalles de manera tridimensional. Pueden obtenerse de forma automática o manual y posteriormente, se pueden analizar las impresiones en papel o en el monitor del ordenador (19).



Figura 5. Especialista valorando imágenes en pantalla del ordenador utilizando un visor estereoscópico.

Dentro de las VENTAJAS DEL USO DE ESTEREOFOTOGRAFÍAS podemos mencionar:

- a) Nos permite un análisis cualitativo del disco óptico y área peripapilar (coloración papilar, presencia de hemorragias, atrofia peripapilares, entre otras).
- b) Posibilidad de ser valoradas por otros oftalmólogos / colegas.
- c) Obtención de imágenes basales que permiten la comparación con futuras fotografías independientes de cualquier software.

Como DESVENTAJAS podríamos mencionar:

- a) Alta variabilidad fisiológica del disco óptico,
- b) El tiempo requerido para valorar una serie de fotografías es considerable
- c) Apreciación subjetiva. Los cambios son difíciles de cuantificar (13).
- d) La alta variabilidad inter-observador de su evaluación presente incluso entre expertos.

En una muestra de 164 ojos con posible empeoramiento del glaucoma, 3 sub-especialistas no coincidieron en 66 ojos (43% de los casos), presentando un valor kappa de 0,2 (20).

En otro estudio similar de Azuara-Blanco A. y col, 10 expertos en glaucoma presentaron valores de Kappa similares (entre 0,34 y 0,68) al evaluar la presencia de progresión glaucomatosa en series de estéreo-fotografías (21).

En ocasiones es difícil lograr consenso en la descripción del nervio óptico y el diagnóstico final del paciente, y es más difícil aún mediante esta técnica llegar a un acuerdo sobre la presencia o ausencia de progresión.

INTERPRETACIÓN DE LAS ESTEREOFOTOGRAFÍAS:

Dentro de los signos de progresión glaucomatosa cabe destacar:

- *Reducción del anillo neuro-retiniano (sectorial/ difusa)*
- *Aumento del índice excavación/papila (E/P) como consecuencia del adelgazamiento del anillo. Como el tamaño papilar influye en el análisis del E/P es importante saber si nos encontramos ante una papila “grande” con diámetro >2,2mm o “pequeña” con diámetro <1,5mm. Aunque clásicamente se considera un E/P mayor a 0,7 sospechoso de glaucoma, cabe destacar que a medida que aumenta el tamaño papilar aumentará la excavación y que es posible encontrarnos discos ópticos con excavaciones amplias pero con un número o volumen normal de axones de células ganglionares.*
- *Aparición o aumento de defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)*
- *Asimetría del E/P del disco óptico*
- *Hemorragias peri-papilares*
- *Palidez: sectorial/ difusa. Este no es un signo típico de glaucoma pero si puede darse en otras muchas enfermedades que afectan al nervio óptico.*

Tabla 2. Tamaño papilar según lente de exploración.

LENTE	Papila pequeña	Papila grande
Volk 60D	<1,65mm	>2,40mm
78D	<1,30mm	>1,95mm
Superfield	<1,15mm	>1,60mm
90D	<1,10mm	>1,60mm

Castany M, Dou Sáenz de Vizmanos A. *Progresión de Glaucoma en Fotografías de Papila.*

Tema 2. *Guía Práctica de Progresión en Glaucoma. EUNSA.2014. Navarra*

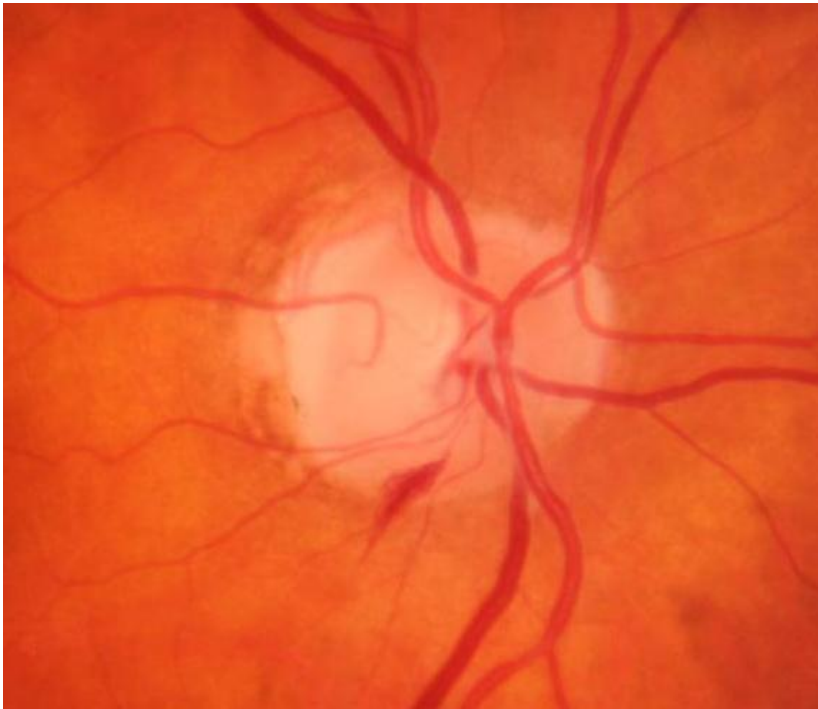


Figura 6. Imagen de un disco óptico con una hemorragia peripapilar en el cuadrante temporal inferior.

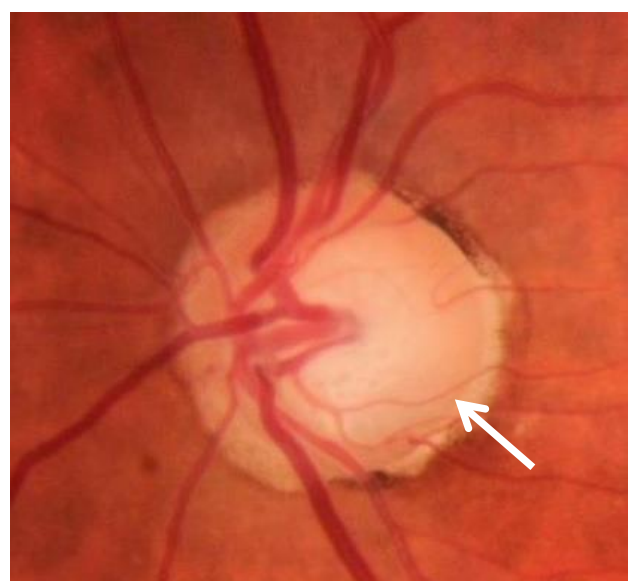
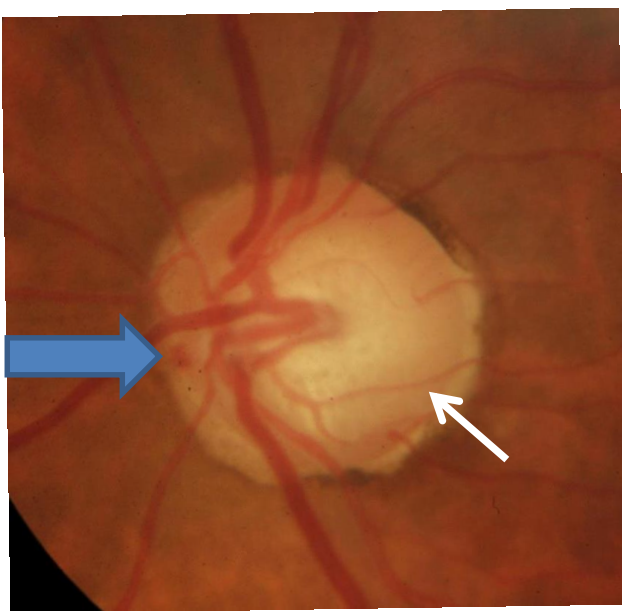


Figura 7. Caso de progresión por estéreo-fotos. Se aprecia una hemorragia peripapilar en el cuadrante nasal del Ojo izquierdo (flecha azul). Figura 1.B, dos años después se observa aumento de la excavación papilar con incremento de su pendiente (flecha blanca) y cambio de trayecto (aumento de la curvatura) del vaso sanguíneo que se apoya sobre la superficie de la excavación (flecha blanca).

2.4.1.2 LOS DISPOSITIVOS DE IMÁGENES

Los dispositivos de imágenes son menos dependientes de la colaboración del paciente o de la habilidad del explorador. Permiten obtener imágenes de buena calidad en la mayoría de los pacientes y ofrecen resultados altamente fiables y reproducibles (22-24). Leung y col. en un estudio que valoraba el coeficiente de correlación interclase de mediciones realizadas con la polarimetría láser (GDX), OCT y escáner por el láser confocal (HRT), presentó muy buenos valores de 0,97, 0,98 y 0,97 respectivamente (23). En otro estudio de Sánchez-García M. y col. que comparaba los coeficientes de variación de estos 3 métodos diagnósticos, se obtuvieron valores de 8,9%, 11,1% y 30% para el GDX, el OCT y el HRT respectivamente (25).

Existen programas de reciente desarrollo con algoritmos para la detección y análisis de progresión que han sido implementados a estos dispositivos de imagen. Estos programas podrían ser herramientas útiles para la detección de la progresión de la enfermedad, pero hasta ahora sólo han sido parcialmente evaluados (26-33).

TOMÓGRAFO DE RETINA HEIDELBERG (HTR)

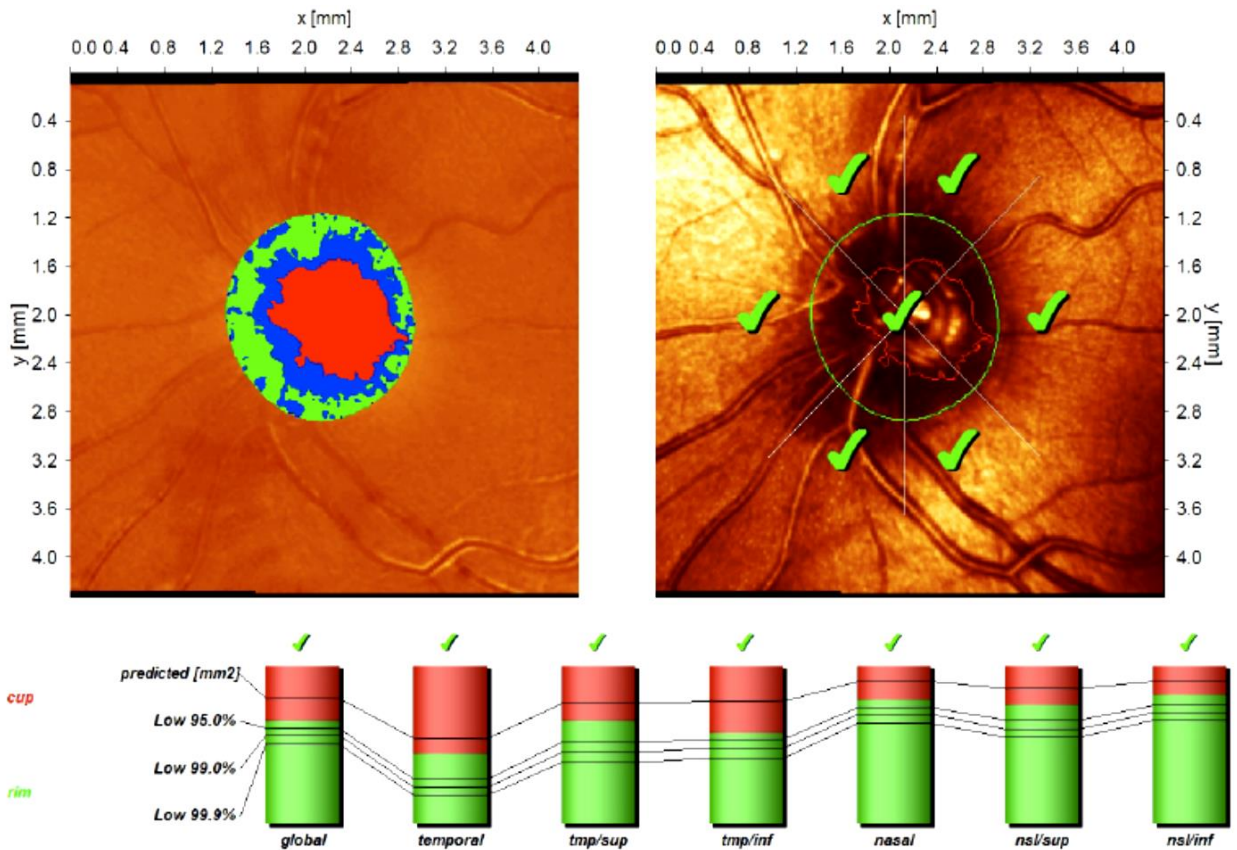


El tomógrafo de retina Heidelberg (HTR; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) es un analizador que emplea un láser confocal de barrido que determina la topografía de la superficie de la papila y zona peri-papilar. Permite obtener

parámetros morfométricos papilares globales y para cada uno de los seis sectores en los que divide la papila. Dispone de algoritmos de clasificación como la regresión de Moorfields (MRA) y el glaucoma probability score (GPS) las cuales han mostrado muy buenos rendimientos diagnósticos (tabla 3).

Tabla 3. Estudios que realizan una comparación entre GPS vs MRA.

AUTOR	AÑO	MUESTRA	MRA	GPS	OBS
Saito H	2009	2297	Sen 39,4% Esp 96,1 %	Sen 65,2% Esp 83,0%	Estudio Tajami Population-based study
Reddy S	2009	389	Sen 93% Esp 80,85 %	Sen 92% Esp 76,88%	Kappa: 0,64-0,77
Bozkurt B	2010	342	Sen 67,7 - 81% Esp 75 - 95,1 %	Sen 70,9 - 89,2% Esp 57,6 - 88%	Kappa: 0,51
Rao HL	2010	177	Sen 56,1 - 88,8% Esp 88,6 - 96,2%	Sen 56,1 - 70,4% Esp 81 - 91,1 %	Corrección por raza
Kamdeu Fansi AA	2011	221	Sen 77,3% Esp 64,3 %	Sen 85,7% 78,70%	



Moorfields Regression Classification: **Within normal limits (*)**

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Rim Area	global	temporal	tmp/sup	tmp/inf	nasal	nsl/sup	nsl/inf
actual [mm2]	1.41	0.23	0.18	0.16	0.41	0.21	0.22
predicted [mm2]	1.71	0.29	0.22	0.22	0.47	0.23	0.24
low 95.0% CI lim. [mm2]	1.31	0.15	0.15	0.15	0.38	0.18	0.20
low 99.0% CI lim. [mm2]	1.20	0.12	0.13	0.14	0.36	0.16	0.19
low 99.9% CI lim. [mm2]	1.09	0.10	0.11	0.12	0.33	0.15	0.17
actual/disc area [%]	85.56	44.30	85.34	57.35	78.51	75.19	81.51
predicted [%]	79.62	54.36	76.50	77.78	90.56	85.65	90.52
low 95.0% CI lim. [%]	60.84	28.43	51.36	53.62	73.71	65.44	74.90
low 99.0% CI lim. [%]	55.89	23.17	45.30	47.69	69.08	60.12	70.54
low 99.9% CI lim. [%]	50.63	18.26	39.13	41.60	64.05	54.46	65.81

Figura 8. Impreso MRA del HRT II de un paciente con valores de los parámetros topográficos del nervio óptico dentro de la normalidad.

Patient: SEGURA ORTIZ, MANUEL
Pat-ID: 22.080

DOB: 27/sep/1930
Gender: male

Examination: 07/nov/2011
Ethnicity: (Caucasian)

Quality: **Poor** (SD 49 µm)
Focus: 4.00 dpt
Operator: DNR

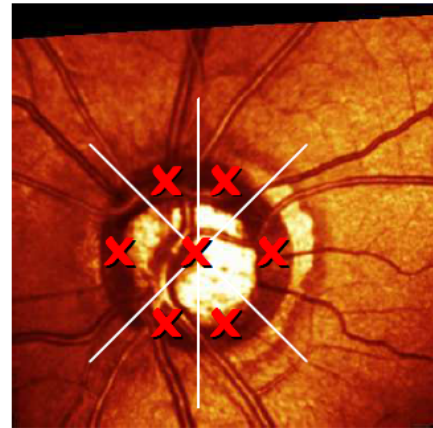
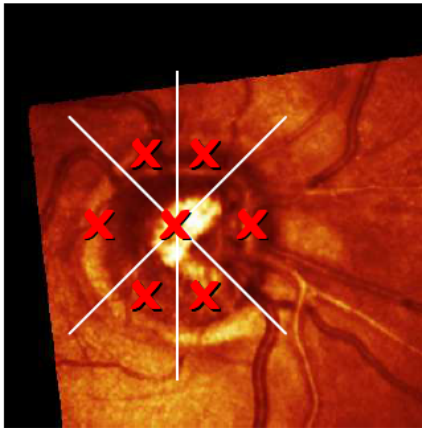
Follow-Up Report

Quality: **Very good** (SD 18 µm)
Focus: 1.00 dpt
Operator: DNR

OD

OS

Glaucoma Probability Score (GPS)



global	temporal	tmp/sup	tmp/inf	nasal	nsi/sup	nsi/inf	Parameter	global	temporal	tmp/sup	tmp/inf	nasal	nsi/sup	nsi/inf
0.87	0.89	0.74	0.79	0.89	0.85	0.85	Glaucoma prob.	0.91	0.91	0.94	0.93	0.90	0.92	0.90
-0.72	-0.97	-0.84	-0.70	-0.68	-0.65	0.05	Rim steepness	-0.02	-0.21	-0.48	-0.02	0.20	-0.18	0.31
0.28	0.08	0.02	0.08	0.08	0.04	0.08	Cup size [mm ²]	0.86	0.21	0.11	0.22	0.23	0.10	0.07
0.51	--	--	--	--	--	--	Cup depth [mm]	0.43	--	--	--	--	--	--
-0.13	--	--	--	--	--	--	H. RNFL curv.	-0.09	--	--	--	--	--	--
-0.13	--	--	--	--	--	--	V. RNFL curv.	-0.20	--	--	--	--	--	--

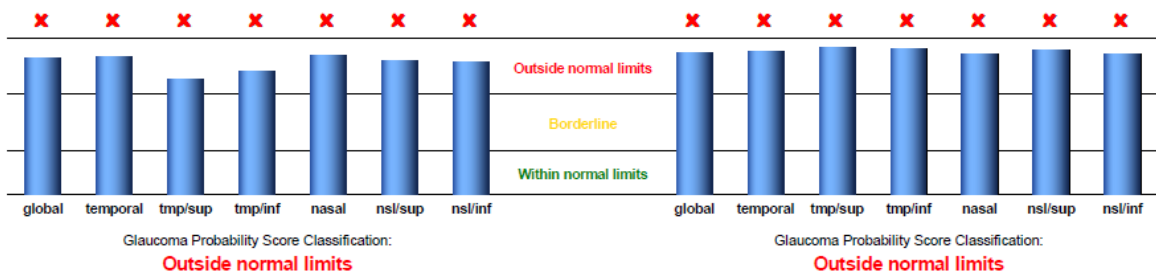


Figura 9. Impreso GPS del HRT III de un paciente glaucomatoso con valores de los parámetros topográficos del nervio óptico fuera de la normalidad.

El HRT también dispone de dos métodos de análisis de seguimiento del glaucoma, el Análisis de Tendencias (TA) y el Topographic Change Analysis (TCA). El análisis de tendencias valora la evolución de los parámetros a lo largo del tiempo. Esta estrategia permite estimar las tasas de cambio. El gráfico de tendencias presenta el cambio medio de los parámetros normalizados: *área y volumen del anillo neuroretiniano*,

volumen de la excavación, medida de la forma de la excavación y espesor medio de la capa de fibras de la retina a lo largo de la línea de contorno, entre otros. Existe la posibilidad de elegir qué sectores se representarán en el gráfico: sector global, Temporal-superior, temporal-inferior, superior, inferior, sector altitudinal superior o inferior.

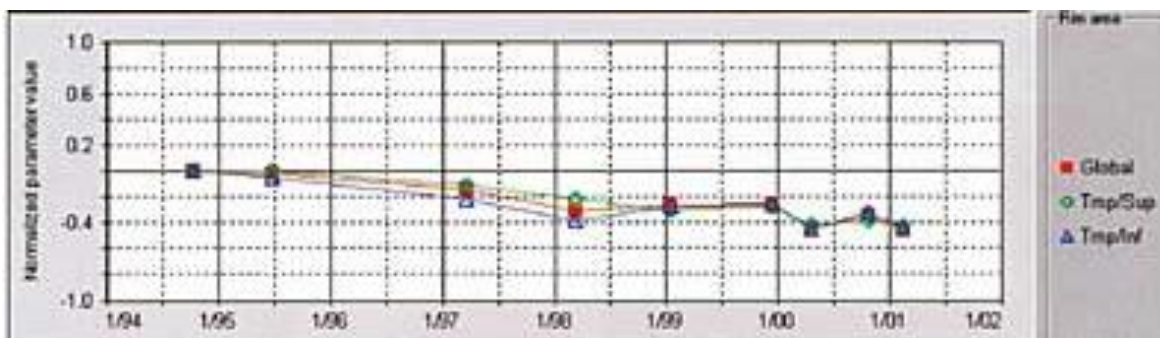


Figura 10. Análisis de tendencia. Seguimiento del área del anillo neurorretiniano. Se aprecia disminución de los valores Globales y de los sectores Temporal/Superior y Temporal/Inferior

La estrategia TCA, que es independiente de la determinación del plano de referencia y de la línea de contorno de la cabeza del disco óptico, compara la altitud de la superficie de un grupo de píxeles (super-píxeles) de las imágenes de seguimiento con los super-píxeles correspondientes de las imágenes basales (34). El TCA calcula para cada super-píxel la probabilidad de que la diferencia en altura de dos puntos sea debida al azar ($p < 0,05$) (35). Tan JC y col. refirieron que el parámetro Rim Area (área del anillo) resultó ser el más reproducible (coeficiente de variación entre 9-12%) y el más útil a la hora de determinar progresión, al compararlo con otros parámetros como el área del disco, área de la excavación o la relación excavación/papila entre otros (36). El software también permite evaluar la presencia de los grupos de píxeles continuos con disminución significativa en la altura retiniana, los denomina “clusters”, calcula el tamaño (área y volumen) y los representa en los mapas topográficos (parámetro CAREAdisc mm²). En un estudio de Bowd y col, este parámetro presentó la mejor capacidad diagnóstica a la

hora de detectar deterioro de la enfermedad. El estudio pretendía evaluar la sensibilidad/especificidad del TCA en una muestra de 36 casos con progresión glaucomatosa por CV o estereofotografías y 21 casos normales. El parámetro CAREAdisc mm² obtuvo 0,778, 0,639 y 0,611 de sensibilidad a 0,90, 0,95 y 0,99 valores de especificidad (37).

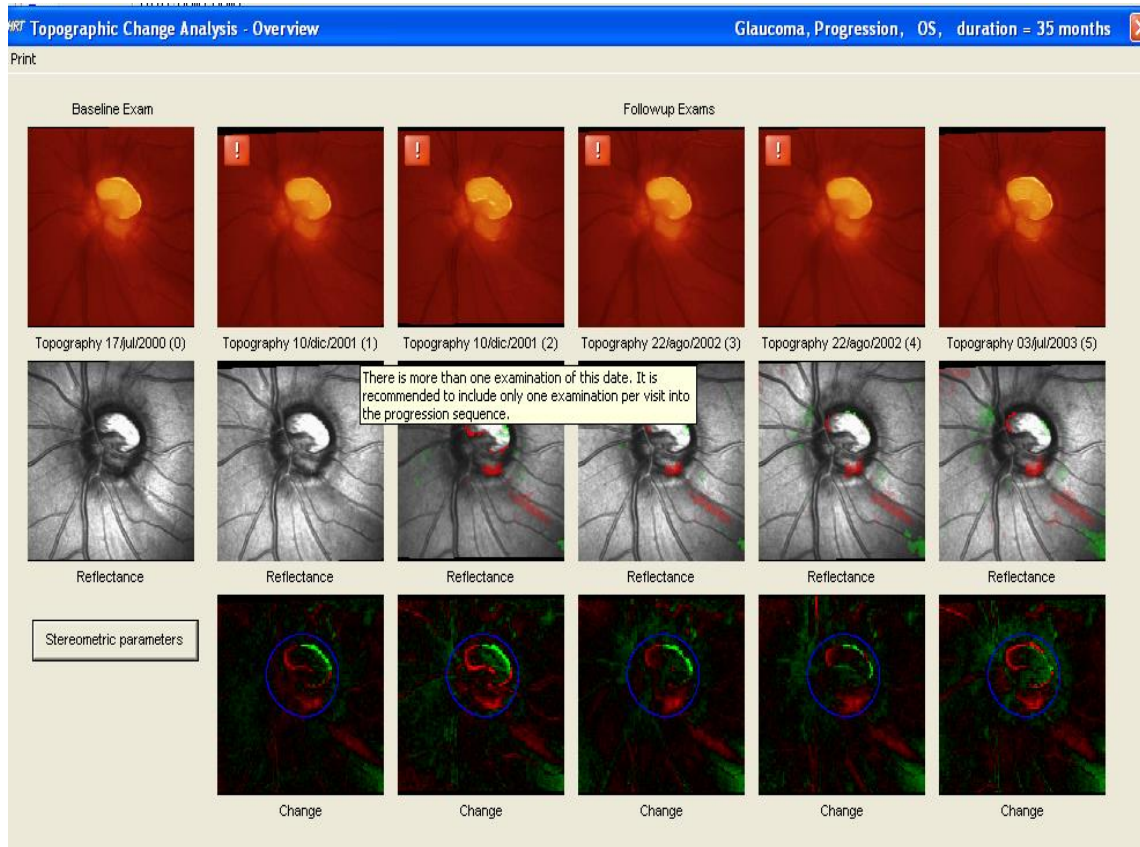


Figura 11. Topographic Change Analysis. Pérdida significativa del anillo neuroretiniano temporo-inferior con defecto de capa de fibras nerviosas asociado.

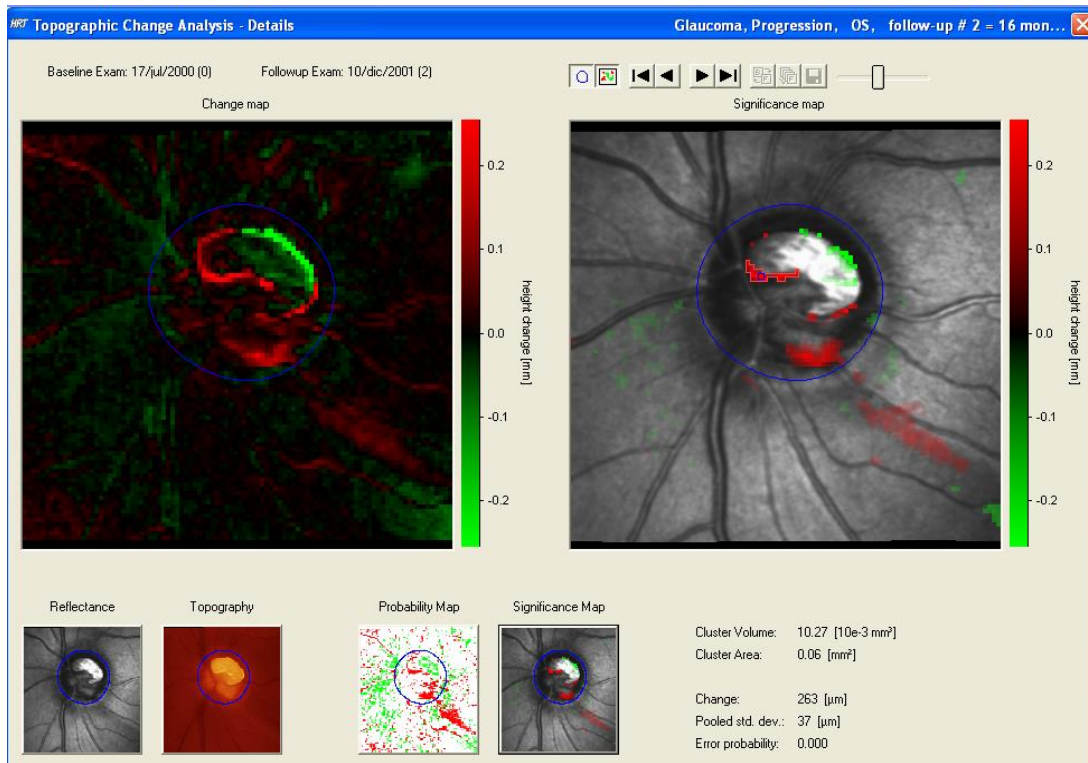


Figura 12. Topographic Change Analysis. Detalles del Análisis del cluster . El área, volumen del cluster, el cambio de altura de la superficie en micras y la probabilidad de error de cambio están indicados en la esquina inferior del impreso.

POLARIMETRÍA DE BARRIDO (GDX)



La polarimetría de barrido con compensación corneal (GDx-VCC) estima el espesor de la CFNR midiendo el retardo en el haz de un láser polarizado. Ese retardo es inducido por los microtúbulos birrefringentes de los axones de las células (38). El GDx-VCC realiza un barrido circular alrededor del disco óptico analizando una franja de la CFNR peripapilar, ofreciendo al especialista parámetros y mapas, tanto globales como relativos. El programa incluye el indicador de fibras nerviosas (NFI, algoritmo basado en una red neuronal) y los parámetros relativos a la curva del espesor estimado de la capa de fibras nerviosas; son el promedio TSNIT, promedio superior (120°), promedio inferior (120°), y desviación estándar TSNIT (figura 13). Los resultados de los parámetros TSNIT se comparan con una base de datos normalizada que el aparato incorpora en función de la edad y grupo étnico, para ser estratificados por niveles de probabilidad (dentro, límite y fuera de los límites estadísticos de normalidad) (39).



DDN: mercoledì 19 marzo 1941, Sesso: Femmina, Origine: Bianca

Data di stampa: 06/05/08 9.11

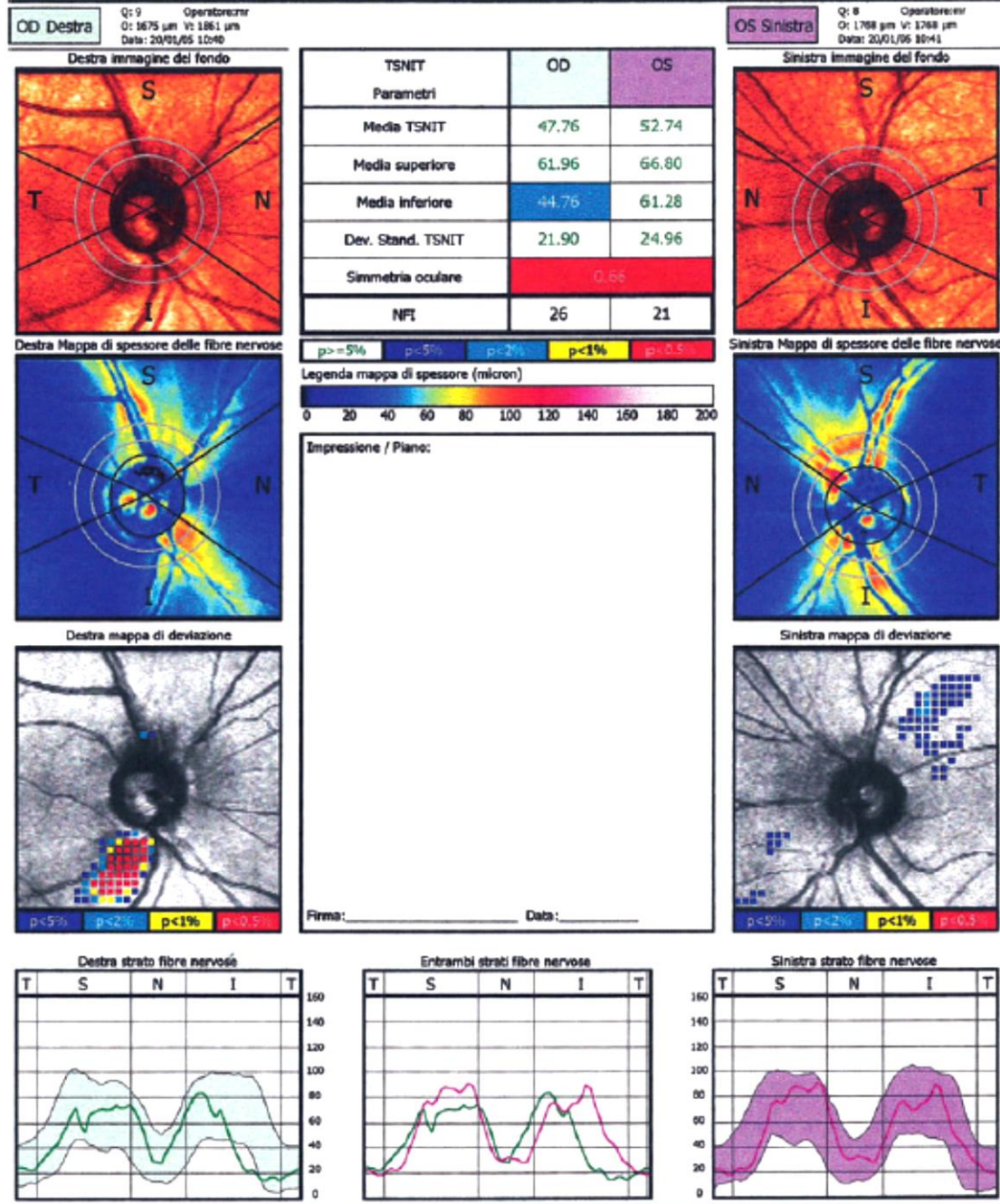


Figura 13. Impreso GDx-VCC de un paciente con glaucoma en ojo derecho. Se puede apreciar un defecto de CFNR infero-temporal en ojo derecho claramente identificable en el mapa de desviación (cluster con pixels con $p < 5\%$). El sector inferior de la curva del gráfico TSNT sale del área sombreada de normalidad.

En el GDx la estrategia *Análisis en serie avanzado* evalúa series de hasta 4 exámenes y evalúa cambios focales y cambios en las mediciones de CFNR e índice NFI

al compararlos con las pruebas base (las dos primeras imágenes de buena calidad). Ofrece curvas de espesor superpuestas, mapas de espesor, mapas de desviación, diferencia con la línea de base, mapa de cambio de probabilidad y muestra la evolución numérica y gráfica de los valores. Asimismo, el programa de seguimiento calcula tendencias de progresión del índice NFI.

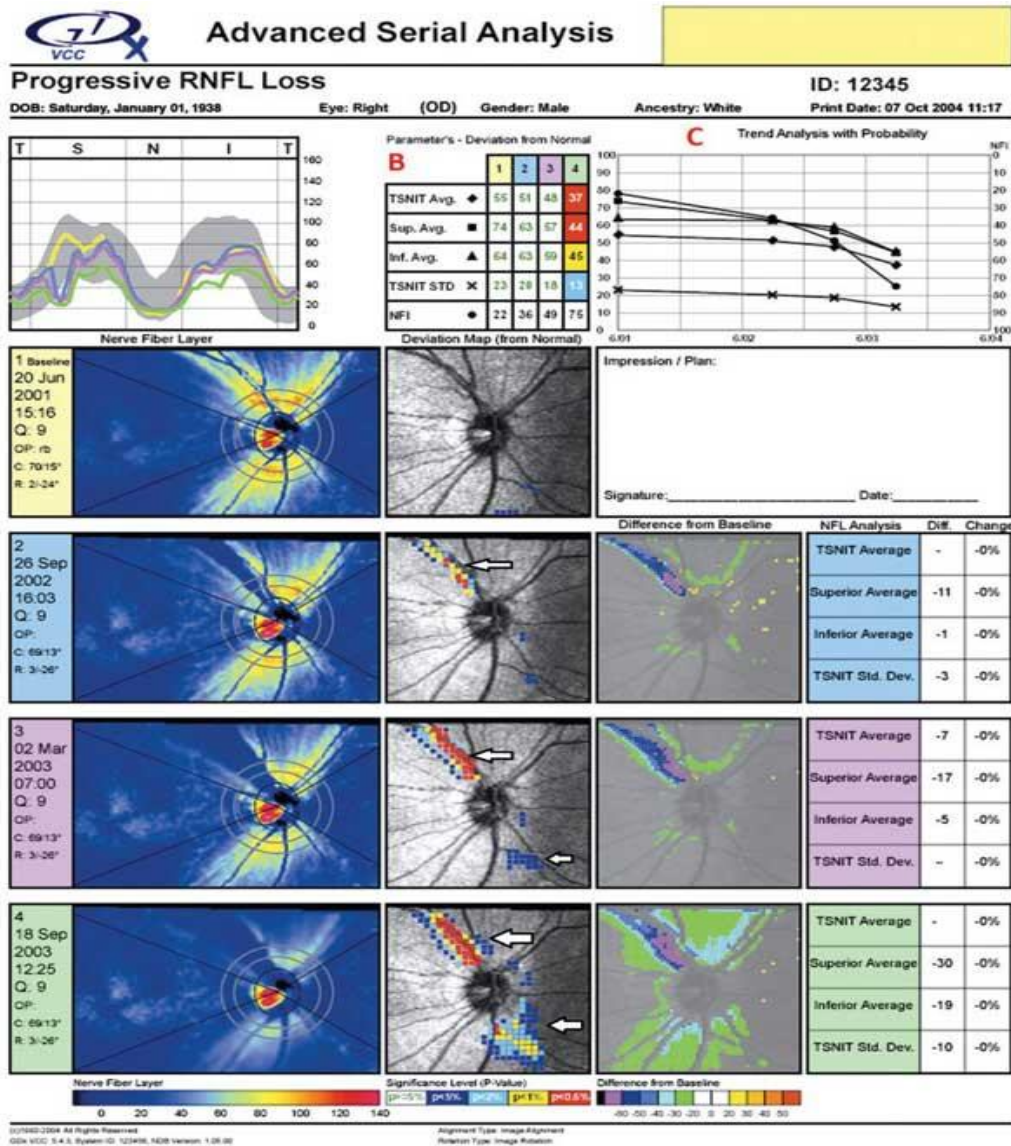


Figura 14. Impresión del análisis de progresión GDx-VCC mediante Serial Analysis. El mapa de desviación muestra adelgazamiento de CFNR a nivel temporal-superior. Asimismo las mediciones de la tabla de parámetros de CFNR e índice NFI muestran disminución de sus valores en el tiempo.

Más recientemente, incluido en la versión GDxPRO, el GDx también ofrece el *Análisis de Progresión* (GPA). Una nueva estrategia para valorar el cambio. Este

programa evalúa las mediciones obtenidas en las diferentes exploraciones y determina si el cambio detectado respecto a las pruebas base es estadísticamente significativo (análisis de eventos, *progresión desde la base*). El GPA considera “*Posible*” progresión cuando el cambio es detectado en 1 visita y “*Probable*” progresión cuando es detectado en 2 visitas consecutivas. Presenta un mapa de cambios de imagen, diseñado para identificar defectos focales y estrechos, un gráfico de progresión TSNIT que muestra los cambios en 64 sectores peripapilares y ha sido diseñado para detectar defectos más amplios. También se obtiene un gráfico de tendencias que, cuando la probabilidad de progresión tiene una $p < 5\%$, se calcula la velocidad de progresión (micras por año).

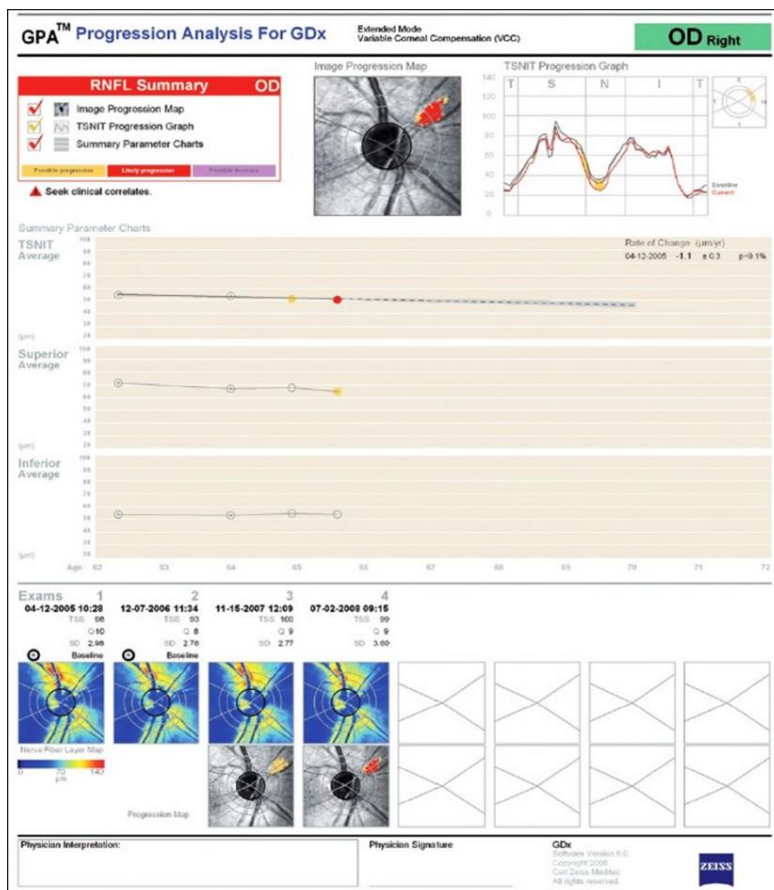


Figura 15. Impresión del GPA del GDx-VCC. Se puede comprobar cambios en el gráfico TSNIT, en el mapa de cambios y en el gráfico resumen de los valores del promedio de espesor de CFNR.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y GLAUCOMA



Figura 15. Imagen de la izquierda, SD-OCT Cirrus , imagen de la derecha, Time-domain-OCT Stratus.

En los últimos años el SD-OCT ha ganado su espacio en la consulta del especialista en glaucoma, y de oftalmología en general, gracias a su objetiva y fiable información con alta repetitividad y reproducibilidad, tabla 4 y 5 (22-23).

Tabla 4. Resumen de datos sobre reproducibilidad de la CFNR con OCT Stratus y Cirrus

	Reproducibilidad		COV (%)		ICC (0-1)	
	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus	Stratus	Cirrus
Espesor medio	11.1	4.8	3.5	1.7	0.86	0.93
Cuadrantes	11-21	4-11	4-10	2-4	0.6-0.9	0.8-0.9
Sectores	9-29	4-22	5-12	2-6	0.5-0.9	0.8-0.9

COV: Coeficiente de variación. ICC: Coeficiente de correlación intraclase.

Tabla 5 . Resumen de valores de reproducibilidad en los parámetros del disco óptico

	Área del anillo (micras ²)	Área de la papila (micras ²)	Volumen del anillo (micras ³)
OCT Stratus*	0,55 (0,49-0,61)	0,76 (0,67-0,84)	0,09 (0,08-0,10)
OCT Cirrus#	0.045	0.084	
RTVue&	0,13 (0,12-0,13)	0,24 (0,20-0,27)	0,07 (0,07-0,08)
HRT 3*	0,26 (0,23-0,29)		0,12 (0,11-0,14)

*Índice de reproducibilidad, #TRT (test-retest estándar deviation), & Precisión (varianza entre sesiones debida a error aleatorio).

Las tablas 4 y 5 han sido cedidas por J Moreno y col.

Antón Lopez A, Moreno y Montañés J. Detección de progresión en glaucoma mediante el análisis del daño de la capa de fibras nerviosas con OCT. Sección V. Tomografía de Coherencia Óptica en Glaucoma.

El OCT se ha convertido en una herramienta muy útil en el diagnóstico de la enfermedad, siendo un importante complemento a la campimetría, la fundoscopia y la

gonioscopia. Sin embargo, con respecto a la detección de progresión, aún en la actualidad no conocemos de manera extensa y precisa la utilidad clínica real de los resultados del OCT ni la definición del cambio mínimo necesario para considerar que existe progresión por OCT (40). Se están comenzando a publicar resultados que estiman el adelgazamiento mínimo reproducible de la de CFNR que podría considerarse cambio significativo, tabla 6. Es importante mencionar que el valor del cambio mínimo varía con cada los diferentes modelos de OCT disponibles en el mercado.

Tabla 6. Cambios mínimos en el grosor de la CFNR para considerar progresión

	Grosor medio (micras)	Sectores de 90° (micras)	Sectores horarios (micras)
OCT Stratus	8,0- 11,6	10-16	20
OCT Cirrus	4 - 4,8	5,8-8,1	4,7-13,6
RTVue	1,7-4,2	-	-
OCT Topcon 2000	-	-	-
OPKO (OTI)	4,3	5,6-8,3	5,5-11-5

Tabla ha sido cedidas por A Anton y col.

Antón Lopez A, Moreno y Montañés J. Detección de progresión en glaucoma mediante el análisis del daño de la capa de fibras nerviosas con OCT. Sección V. Tomografía de Coherencia Óptica en Glaucoma.

En el SD-OCT CIRRUS la progresión se puede determinar utilizando el programa **Guided Progression Analysis (GPA)**, (Carl Zeiss Meditec, inc). Un mínimo de 3 exámenes fiables son necesarios para obtener un análisis por GPA. Éste dispositivo, también realiza análisis de eventos y tendencias. Compara la CFNR de los exámenes de seguimiento con los exámenes basales (análisis de eventos) y determina si se han producido cambios que superen la variabilidad esperable y por tanto sean estadísticamente significativos. El programa también calcula la tasa de progresión (análisis de tendencias). Los primeros 2 tests con buena calidad se establecen como exámenes basales y todos los demás con suficiente calidad se consideran exámenes de seguimiento.

Si un cambio estadísticamente significativo es detectado en un test de seguimiento, un mensaje de alerta *progresión posible* (en amarillo) es indicado. Cuando un cambio significativo es detectado en 2 exámenes consecutivos, el mensaje de alerta afirma que existe *progresión probable* (en rojo) (12).

A continuación se repasarán en detalle los distintos algoritmos de progresión que ofrece el OCT (concretamente el OCT Cirrus, Zeiss-Meditec)

1. Algoritmos aplicados a las medidas de la capa de fibras nerviosas

1.1 ANÁLISIS DE EVENTOS:

1.1.A RNFL Thickness Map progression (Thickness Map), Este algoritmo compara las medidas de espesor en cada superpíxel (16 píxeles) o cuadrado de 120 micras de lado con el valor medio en las imágenes de base y valora si este supera la variabilidad esperada. Para que se informen valores de “Pérdida probable”, “Pérdida posible” o “Aumento posible”, al menos 20 superpíxeles adyacentes deben mostrar un cambio significativo. Es un parámetro diseñado para detectar defectos estrechos o focales. Tres patrones de progresión fueron descritos por Leung y col., el ensanchamiento de un defecto preexistente (el más frecuente), la profundización, y la aparición de un nuevo defecto (41)

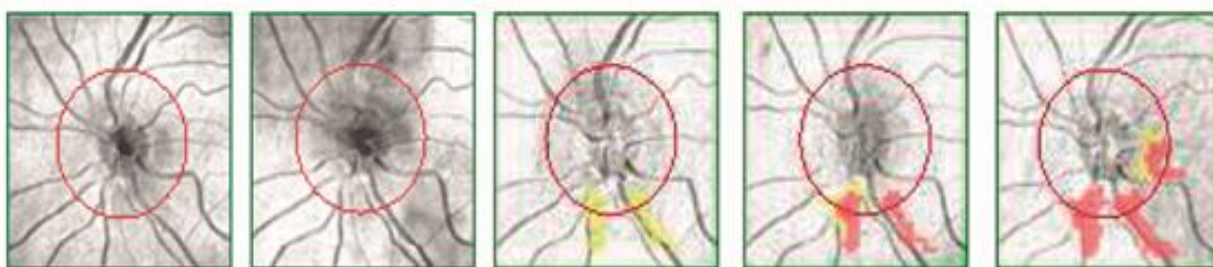


Figura 16. Análisis de sucesos sobre el mapa de grosor de la CFNR (GPA de Cirrus). En la tercera imagen se aprecia cambio “posible (amarillo)” que se confirma en posteriores imágenes y se clasifica como “probable (rojo) “.

1.2 RNFL Thickness Profiles Progression (Thickness Profile),

El algoritmo compara las 256 medidas de grosor de la CFNR obtenidas a lo largo del círculo rojo con un diámetro de 3,4 mm que se coloca automáticamente alrededor del centro de la papila. Para que se informen valores de “Pérdida probable”, “Pérdida posible” o “Aumento posible”, al menos 14 barridos A adyacentes deben mostrar un cambio significativo. Es un parámetro diseñado para detectar defectos más amplios, mayores a 20 grados.

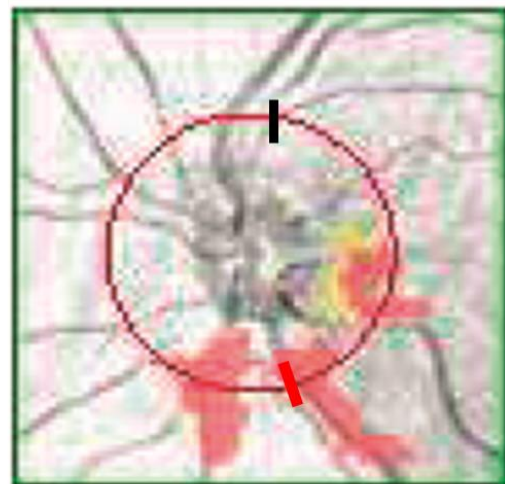
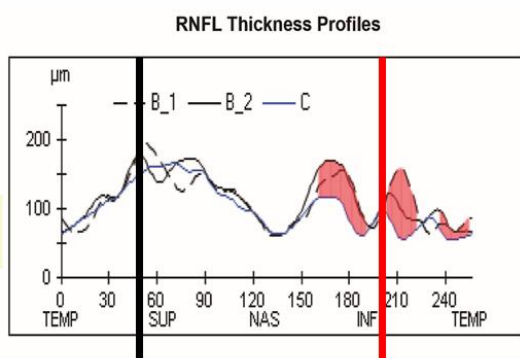


Figura 17. Análisis de sucesos por comparación de curvas de grosor (GPA de Cirrus). Adelgazamiento de la CFNR en el sector inferior confirmado en dos imágenes (color rojo).

1.2 ANÁLISIS DE TENDENCIAS:

Los gráficos de grosor RNFL promedio identifican el adelgazamiento global en la capa de fibras nerviosas de la retina calculando una tendencia en el transcurso del tiempo. El algoritmo de evaluación de tendencias del GPA evalúa tres parámetros; el grosor medio de la CFNR en los 360°, el grosor en el sector superior y el grosor en el sector inferior. Los Gráficos de grosor RNFL promedio se calculan mediante el promedio de grandes porciones del perfil; es por esto que sólo detectan la pérdida global. El eje

vertical representa los valores del grosor RNFL que oscilan entre 0 y 175 micrómetros, y el eje horizontal representa la edad del paciente, en un período de cinco años.

El programa clasifica como progresión *posible* cuando la tasa de cambio supera a la variabilidad esperada de la población en una visita, y clasifica como progresión *probable* cuando el cambio es estadísticamente significativo en 2 visitas sucesivas. La línea de regresión lineal se incluye en cada gráfico siempre que exista una “*Pérdida probable*” y una tendencia lineal significativa ($p < 5\%$). También se muestran las bandas de confianza para la línea de regresión.

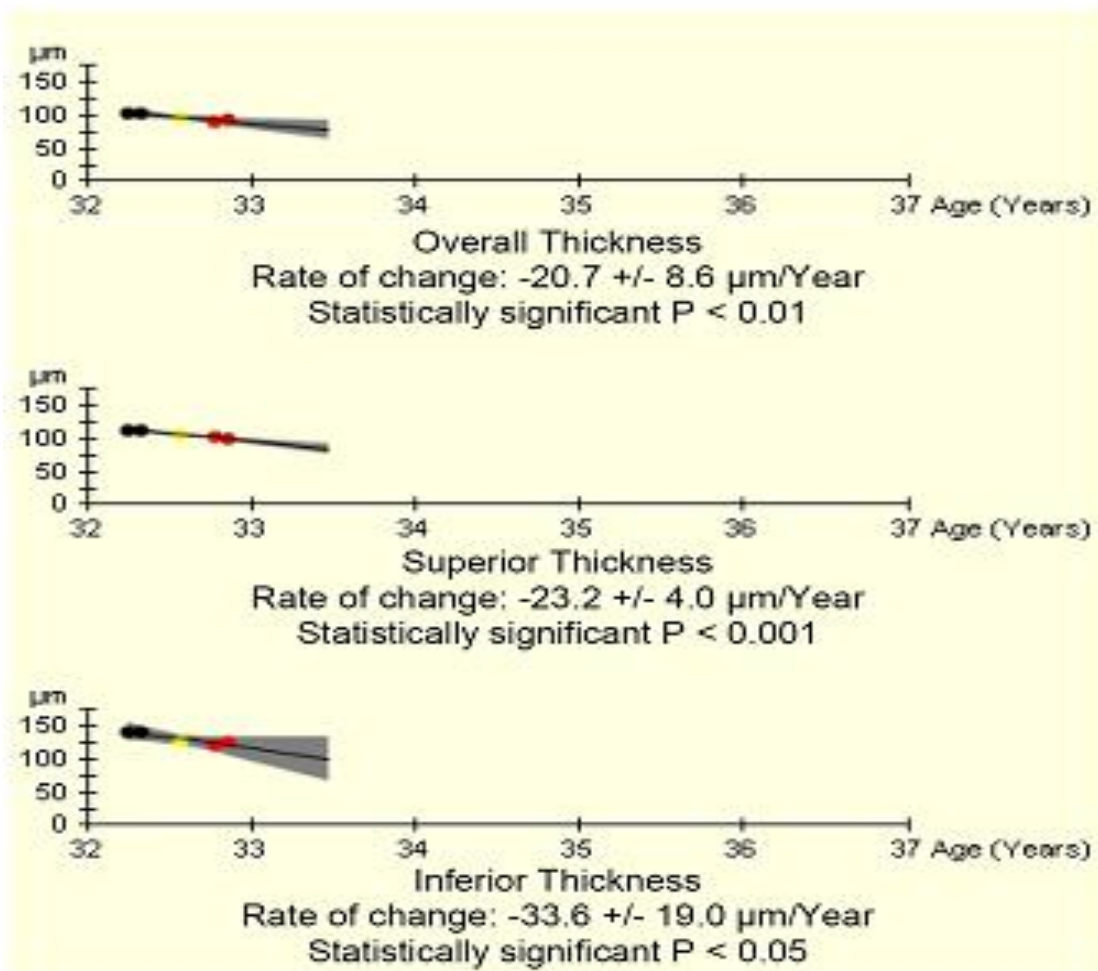


Figura 18. Se muestra un caso con progresión “probable” detectada en los 3 parámetros de análisis de tendencia del SD-OCT GPA.

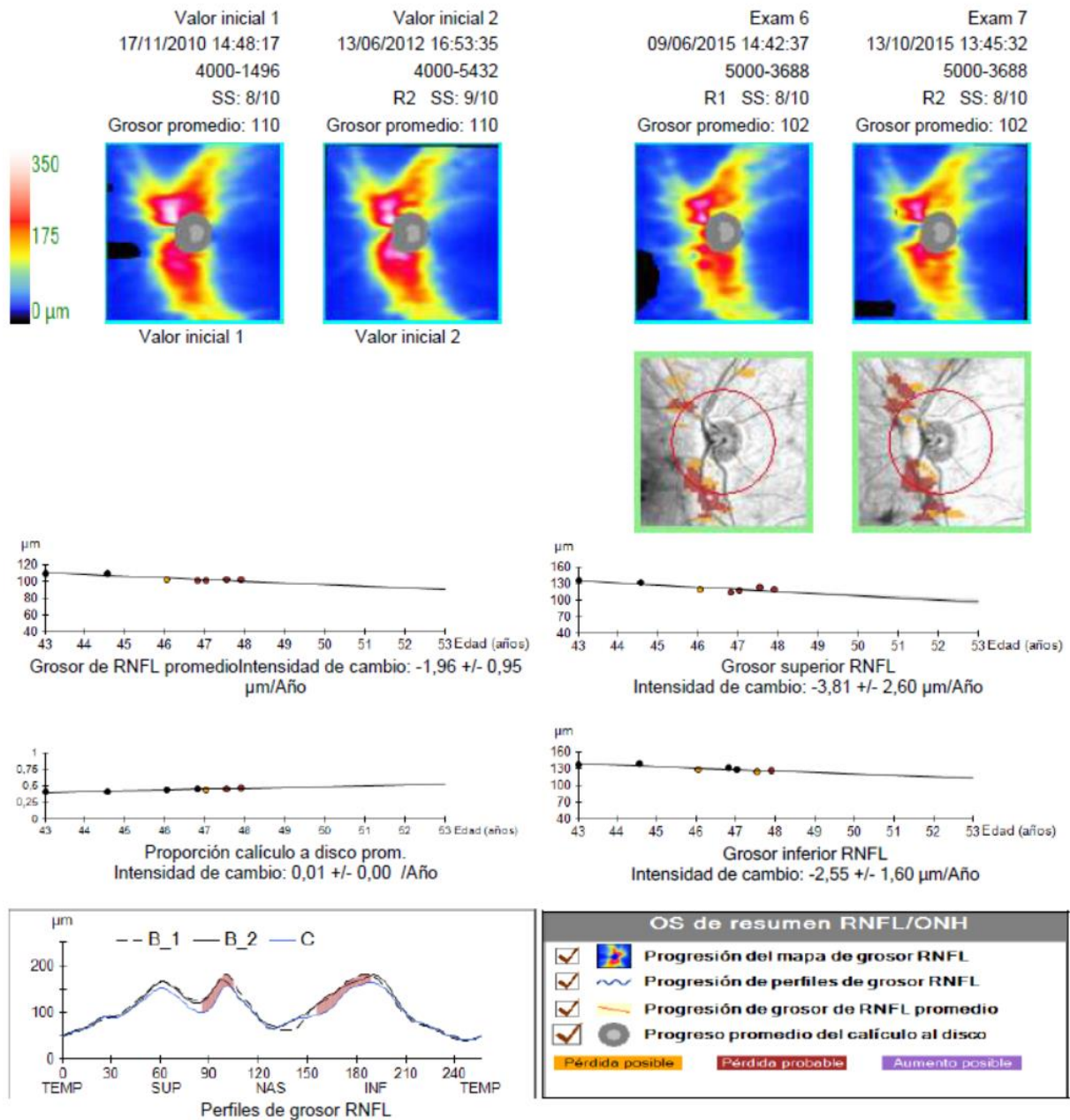


Figura 19. Impreso GPA. Se muestra un caso con progresión “probable” detectada en las 2 estrategias de análisis de, Eventos y Tendencias

Parámetros de resumen de RNFL y ONH

	Fecha/hora del examen	Número de serie	Métodos de registro	SS	Grosor RNFL promedio (µm)	Cuadrante inf RNFL (µm)	Cuadrante sup RNFL (µm)	Área del borde	Prop. de cálculo a disco promedio	Prop. canículo a disco vertical	Volumen de la calícula	
Valor inicial:	1	17/11/2010 14:48:17	4000-1496		8/10	110	137	136	1,17	0,41	0,43	0,070
Valor inicial:	2	13/06/2012 16:53:35	4000-5432	R2	9/10	110	139	133	1,16	0,41	0,43	0,065
	3	12/12/2013 16:04:18	4000-5432	R2	6/10	103	129	121	1,13	0,45	0,47	0,087
	4	19/09/2014 14:07:40	5000-3688	R1	8/10	102	132	116	1,14	0,46	0,47	0,088
	5	26/11/2014 17:00:22	5000-3688	R1	8/10	102	129	118	1,10	0,46	0,50	0,087
	6	09/06/2015 14:42:37	5000-3688	R1	8/10	102	125	123	1,07	0,46	0,50	0,084
Actual:	7	13/10/2015 13:45:32	5000-3688	R2	8/10	102	127	120	1,07	0,48	0,51	0,099

Figura 20. Impreso GPA. Parámetros de Resumen de CFNR y Nervio Óptico. Se observa una disminución significativa “progresión probable” detectada en los parámetros grosor promedio, grosores del cuadrante inferior, superior y en el parámetro índice excavación / disco promedio.

Otros SD-OCT de otras casas comerciales ofrecen también algoritmos similares a los descritos para el Cirrus. La figura 21 muestra el análisis de seguimiento de tipo eventos del Spectralis de la casa Heidelberg Engineering.

Patient: JIMENEZ CARMONA, JOSE
Patient ID: 214.068
Diagnosis: ---

DOB: 04/sep/1938
Sex: M
Comment: ---

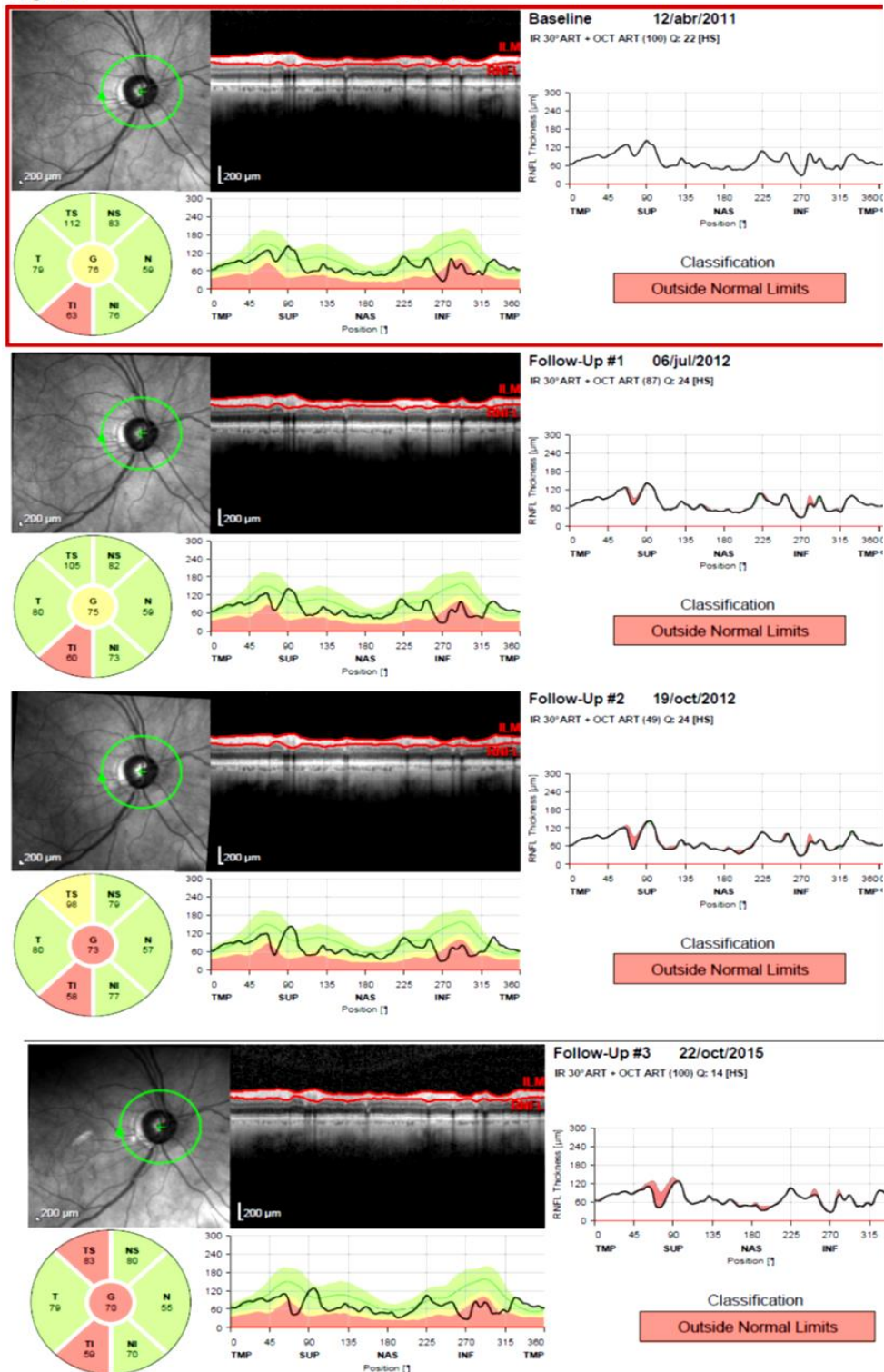


Figura 21. Impreso del OCT Spectralis. El gráfico superior presenta las tendencias de los diferentes sectores de CFNR. En la parte inferior, en el análisis de eventos, se observan los valores de espesor de CFNR de cada sector obtenidos en las diferentes visitas.

2. Algoritmos aplicados a las medidas de la papila

Los parámetros papilares evaluados por el SD-OCT, *área del anillo neuro-retiniano*, *índice promedio excavación/papila (E/P)*, *excavación/papila vertical (E/Pv)* y *volumen de la excavación*, presentan alta reproducibilidad y podrían llegar a ser otra herramienta más en la detección de empeoramiento del glaucoma. En un estudio de Savini y col. que evaluaba la variabilidad de éstos parámetros, todos presentaron coeficientes de variación menores a 4,23% (42). Na JH y col. presentaron un estudio de mediciones seriadas de parámetros papilares de 162 pacientes con glaucoma con un seguimiento de 2,2 años. Demostraron que los casos con progresión por CV y fotografías presentaron reducción estadísticamente significativa del área del anillo neuro-retiniano y aumento de los índices (E/P) y (E/Pv) al compararlos con los casos sin progresión por métodos convencionales (43).

3. Algoritmos aplicados a las medidas del complejo de células ganglionares

El complejo de células ganglionares-plexiforme interna es el más reciente de los parámetros diseñados para la detección y seguimiento del glaucoma. Mwanza et col. obtuvieron para los parámetros capa plexiforme interna + células ganglionares (CGA) del OCT Cirrus excelentes valores de coeficientes de variación (<5%) y bajas desviaciones standard de test-test, valores entre 1,16 y 2,15 micras (44).

Una revisión sistemática de Oddone F y col. de 34 estudios que pretendía comparar la capacidad diagnóstica para detectar glaucoma de los parámetros maculares: *Complejo ganglionar de células (OCT RTVUE)* y *capa plexiforme interna + células ganglionares (OCT Cirrus)*, con parámetros de la CFNR, no encontró diferencias estadísticamente significativas en las capacidades diagnósticas. La mayoría de los estudios reportaron para los parámetros maculares como para los de CFNR, valores de

sensibilidad del 0,65-0,7 a especificidades fijas del 0.9 o 0,95 (45). Aunque los parámetros maculares no superaron la rentabilidad diagnóstica de los parámetros de CFNR peripapilares, podrían ser un complemento diagnóstico muy valioso a la hora de evaluar pacientes con sospecha de glaucoma con papilas anómalas (en tamaño o forma) o con defectos campimétricos paracentrales focales.

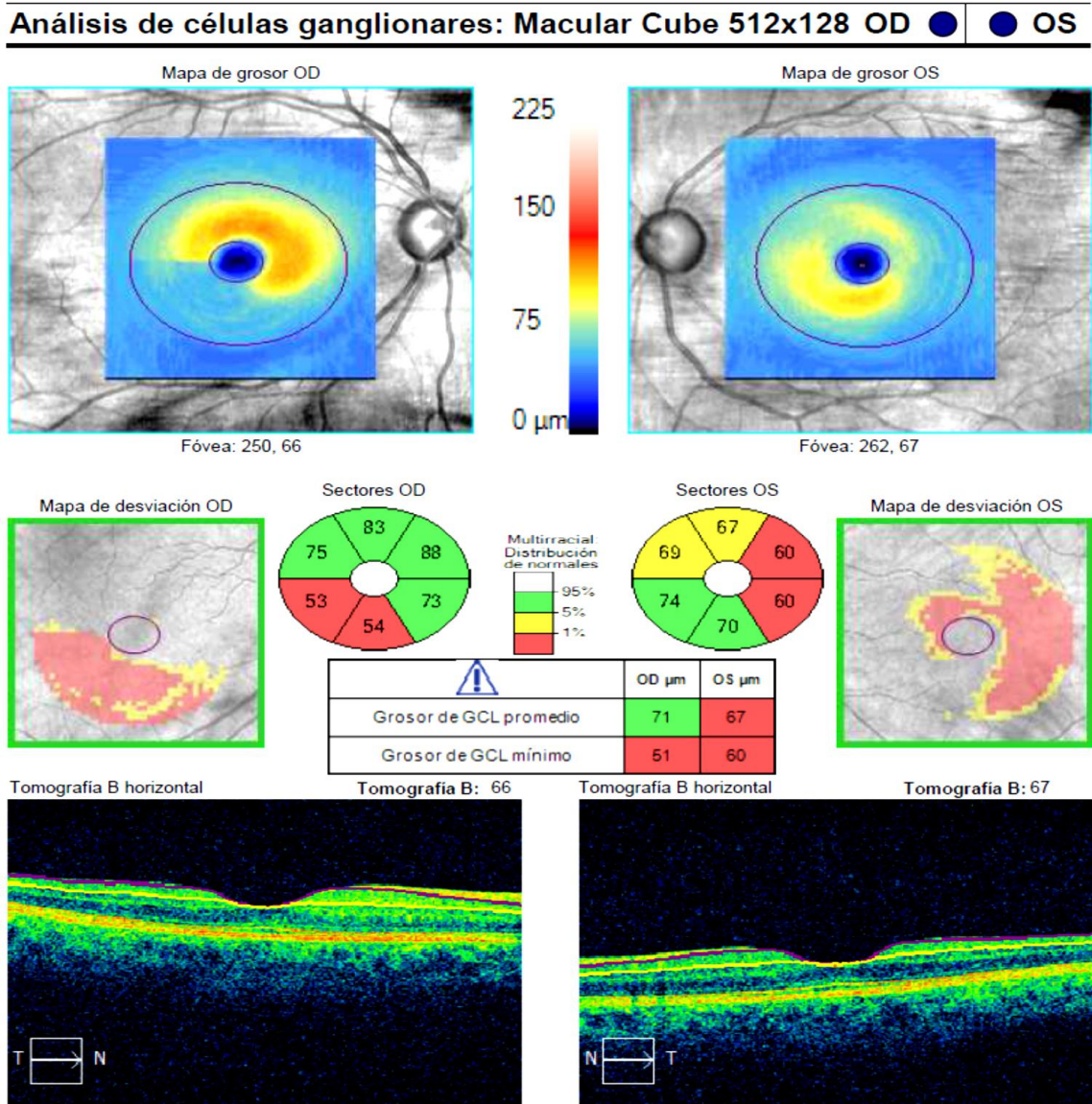


Figura 22. Análisis de capa plexiforme interna y células ganglionares del SD-OCT Cirrus. El mapa de grosores y el mapa de desviación muestran defectos en el sector inferior del ojo derecho y sector temporal del ojo izquierdo por fuera de la normalidad.

Tabla 7. Diferentes modelos de OCT con variables de progresión disponibles en el mercado

INSTRUMENTO	Comparación de datos sin cálculos	Cálculo de la diferencia del grosor	Superposición de curvas y/o gráficas sin AE	Algoritmo de análisis de eventos con AE	Algoritmo de análisis de tendencias con AE	Peculiaridades
Stratus OCT (Zeiss)	X	X	Curvas de varias visitas		Valor medio CFNR. Compara con variabilidad y cálculo de tasa de progresión	Análisis CFNR sólo en anillo de medida
Cirrus (Zeiss)	X			Mapas y curvas. Compara con variabilidad.	3 parámetros. Compara con variabilidad y cálculo de tasa de progresión	Análisis transversal y longitudinal de la CFNR y papila. Considera variabilidad. Definición de posible y probable progresión (o confirmación del cambio).
Spectralis (Heidelberg)	X	X	X	Mapas de diferencias de grosor		Análisis transversal de la retina y la CFNR. Permite modificar la segmentación de las capas.
RTVue (Optovue)	X	X	Gráfica con evolución de medidas			Análisis transversal y longitudinal del complejo de células ganglionares, CFNR y papila.
OCT 2000 (Topcon)	X	X	Curvas de varias visitas		3 Parámetros. Cálculo de la tasa de progresión	Análisis transversal y longitudinal del complejo de células ganglionares, CFNR y papila.
OPKO SDOCT/SLO(OTI)	X		X			

Alfonso Antón López, Javier Moreno-Montañés. Detección de progresión en glaucoma mediante el análisis del daño de la capa de fibras nerviosas con OCT. Capítulo 30. Tomografía de coherencia óptica en glaucoma. Sección V.

2.4.2 DAÑO FUNCIONAL.

La perimetría automática convencional explora mediante un estímulo luminoso de color blanco sobre un fondo blanco la sensibilidad al contraste en todo el campo visual (CV) (46). Es una prueba de función visual fundamental en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma y es de momento el gold-estándar en la detección de progresión. La aparición de un defecto campimétrico con características glaucomatosas, confirmado en exámenes posteriores, indica que el daño estructural producido, es de tal magnitud que comienza su expresión en pruebas funcionales. Varios estudios histológicos post-mortem en ojos con historia de glaucoma refieren que es necesario un daño del 25 al 30% de las células ganglionares para poder detectar defectos en las campimetrías (47). Esta nueva situación no sólo supone una confirmación de nuestra sospecha diagnóstica, sino que nos define un estadio más avanzado de la enfermedad, obligándonos a replantear el tratamiento a utilizar y los procedimientos diagnósticos destinados a detectar empeoramiento de la enfermedad (diferentes modalidades diagnósticas y frecuencias de las mismas).

Es de suma importancia conocer y cuantificar la cantidad de pérdida del CV como también la velocidad o tasa de progresión que presenta el paciente. Esta última nos dará una idea del posible compromiso de la función y del pronóstico visual del paciente.

Sin embargo los tests funcionales, como la perimetría, presentan una importante limitación a la hora de buscar progresión: la alta variabilidad entre pruebas realizadas de forma consecutiva por el mismo paciente (test-retest). Werner EB y col., utilizando el campímetro Octopus 201, encontraron que la variación promedio de la sensibilidad total expresada en decibeles de los últimos 4 cv de pacientes con glaucoma estable era de 2,8dB basándose en el cálculo de la varianza y 5,1dB utilizando el cálculo de los rangos (48).

En un reciente estudio Inoue Y. evaluó la reproducibilidad de los índices globales MD y PSD del campímetro Humphrey seguidos a lo largo de 2 años, obtenidos de 37 pacientes con glaucoma y 30 controles. El autor refiere que los valores MD del grupo control y los de PSD en el grupo de glaucoma presentaron fluctuaciones significativas entre sesiones a lo largo del período de seguimiento, análisis de varianzas de $p=0,03$ y $p=0,024$ respectivamente (49).

Se ha comprobado que los campos visuales patológicos presentan mayor variabilidad que los normales. Un CV con daño incipiente presentará menor reproducibilidad que uno normal, y menor aún reproducibilidad uno con daño moderado-avanzado. Esta característica de la enfermedad dificulta la detección y el cálculo de la progresión glaucomatosa. Cuanto mayor es la variabilidad en los resultados, más difícil es identificar un cambio.

Se han diseñado múltiples algoritmos para detectar el empeoramiento perimétrico de la enfermedad. Al igual que con el OCT, también podemos dividir a estas estrategias en programas que analizan los cambios en una serie de pruebas comparándolos con la situación basal, *Análisis de eventos* y los programas que evalúan la velocidad o tasa de progresión, *Análisis de tendencias*.

El Guided Progression Analysis II del campímetro Humphrey es el más utilizado del mercado y con el cual hemos obtenido los CV en nuestro estudio.

CAMPÍMETRO HUMPHREY



A continuación se describirán en detalle los algoritmos de progresión del Glaucoma Progression Analysis del perímetro Humphrey.

1. ANÁLISIS DE EVENTOS POR EL GPA II:

El algoritmo de análisis de eventos compara punto por punto los cambios producidos entre los 2 exámenes basales y los de seguimiento. Se pueden utilizar los CV con patrón 24-2 como los 30-2. Se considera progresión, si el cambio detectado es mayor al deterioro que se espera encontrar en ese sector del campo en menos del 5% de los pacientes con glaucoma estable ($p < 0.05$). Los mensajes de Alerta *progresión posible* (deterioro significativo en 3 sectores del campo visual en 2 exámenes consecutivos), o *progresión probable* (deterioro significativo en 3 puntos con cambio significativo en 3 exámenes consecutivos) son indicados en el gráfico de análisis de progresión.

SIN cambio	●
Peor, $p < 5\%$	△
Peor, $p < 5\%$ 2 CV	▲
Peor, $p < 5\%$ 3 CV	▲
Fuera de rango	×

Figura 22. Conjunto de símbolos que clasifican los cambios y su probabilidad esperada.

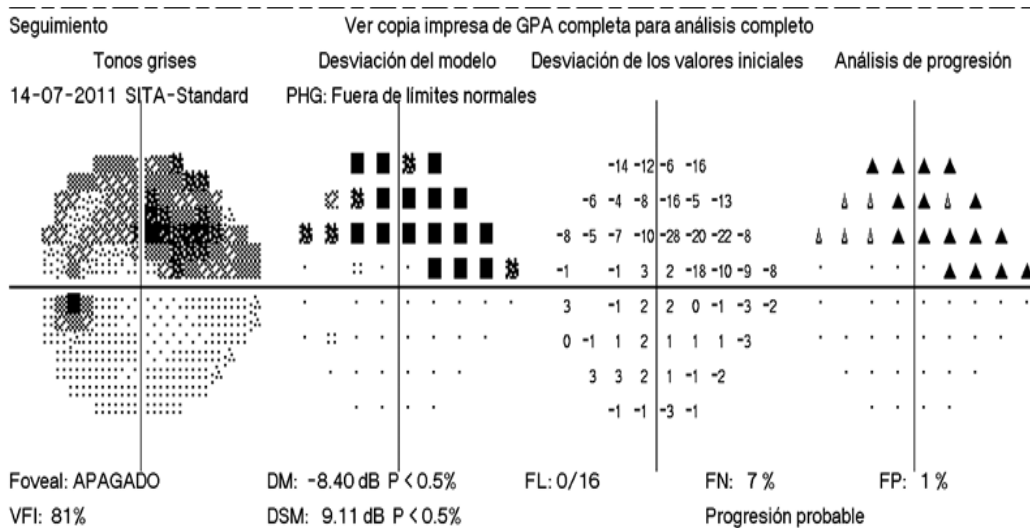


Figura 22. Análisis de eventos del GPA II del analizador de campo Humphrey. Ejemplo donde se detecta deterioro con relevancia estadística en más de 3 exámenes consecutivos en varios puntos del CV respecto a las pruebas base (progresión probable).

2. ANÁLISIS DE TENDENCIAS DEL GPA II:

El análisis de tendencias calcula la velocidad o tasa de progresión del índice VFI, Visual Field Index, utilizando una ecuación de regresión lineal representada en el gráfico de VFI (50). El VFI cuantifica globalmente la función visual como un porcentaje ponderado del campo visual, con mayor valor en los puntos centrales. Tiene un rango de 0 a 100%, siendo 0% un ojo completamente ciego y 100% un campo de visión completo. La tasa de progresión nos permite objetivar la velocidad de empeoramiento de nuestro paciente (lenta, moderada o grave), la eficacia del tratamiento propuesto y permite estimar el tiempo que tardará el paciente en tener comprometida su función visual (51). (Figura 23).

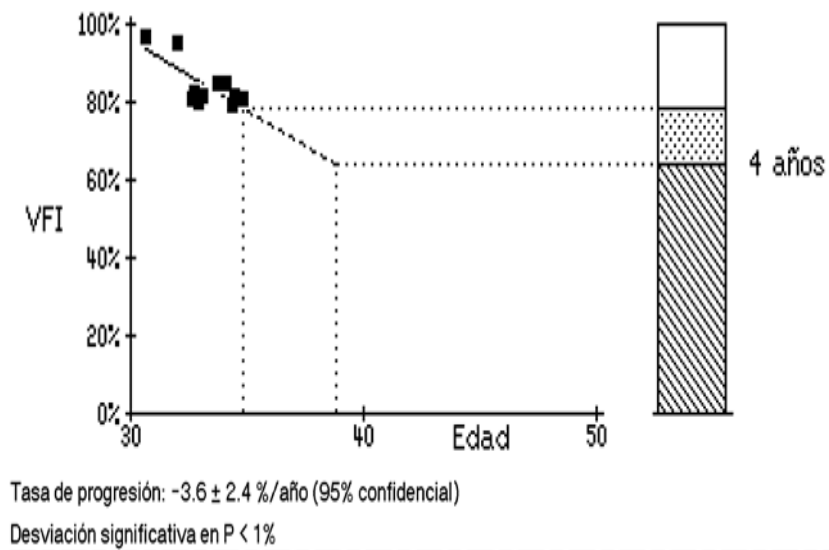


Figura 23. Análisis de tendencias del GPA II del analizador de campo Humphrey. Ejemplo con progresión donde se aprecia una tasa de $-3,6 \pm 2,4\%$ año, con desviación significativa con $p < 1\%$.

Anton A y col. demostraron en un estudio prospectivo de 37 casos con discos y CV glaucomatosos, que los análisis de Eventos y de Tendencias del campímetro Humphrey presentan muy buena capacidad diagnóstica a la hora de detectar progresión glaucomatosa. Considerando la opinión de 2 expertos en glaucoma como método estándar, los análisis de eventos y tendencias obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad de 71% y 96%, y 57% y 93%, respectivamente. Cabe destacar que el acuerdo encontrado entre los distintos métodos de análisis fue moderado, $Kappa=0,57$ (52).

CAMPÍMETRO OCTOPUS



El campímetro OCTOPUS, de la casa Haag-Streit Diagnostics dispone de dos patrones exclusivos de base fisiológica: el programa G (un campo de 30 grados para la evaluación del glaucoma) y el programa M (un campo de 10 grados para el análisis de la mácula). Ambos están correlacionados con un mapa de haces de fibras nerviosas, por lo que permiten evaluar los puntos más importantes para una correlación de estructura-función. Estos patrones de examen ofrecen una mayor densidad de estímulos en el centro, por lo que es posible descubrir escotomas paracentrales que no suelen detectarse con el patrón 32 común. A continuación se describirán los algoritmos de detección de progresión del campímetro Octopus.

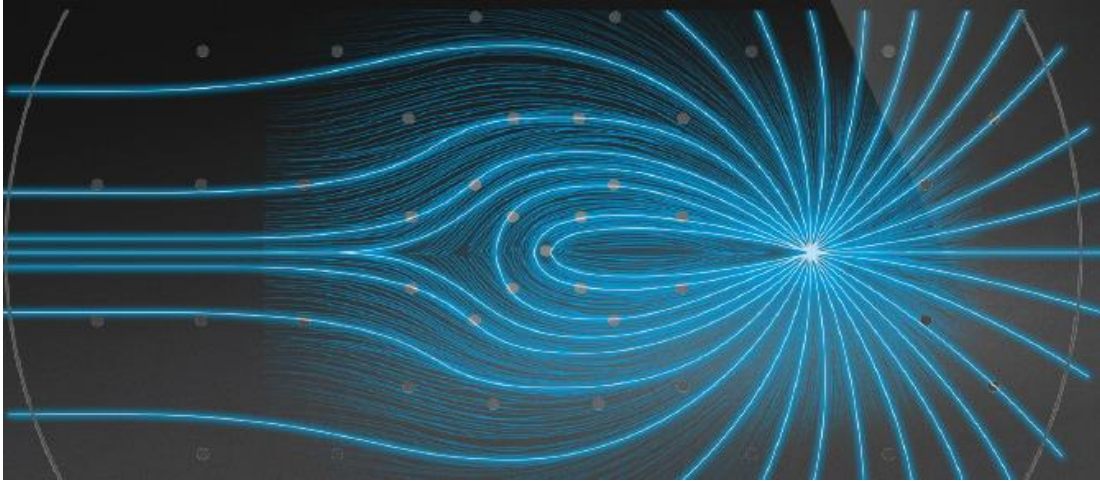


Figura 23. Imagen del patrón del programa G del Octopus 900 que permiten evaluar los puntos más importantes para una correlación de estructura-función en el glaucoma..

ANÁLISIS DE PROGRESIÓN EYESUITE

Posee un potente programa para la identificación y valoración de la progresión glaucomatosa, el *EyeSuite Progression Analysis*:

La función de Análisis de Tendencias EyeSuite *CLUSTER* combina una alta sensibilidad con una buena especificidad (53). Los puntos de la prueba se agrupan en clústeres a lo largo de los haces de fibras nerviosas para analizar mejor los cambios en áreas cruciales, como el escalón nasal o la mácula. De esta manera, puede eliminarse el laborioso método de contar puntos aislados. Asimismo, todas las regiones patológicas se destacan por medio de un gráfico combinado de probabilidad/desviación.

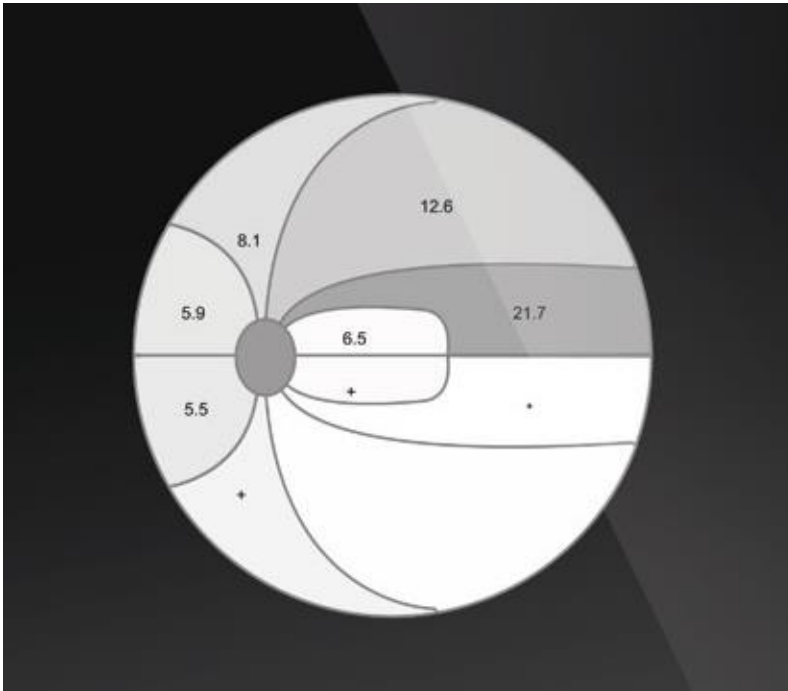


Figura 24. Imagen del gráfico de análisis de Clusters del Octopus 900.

La función de Análisis de Tendencias POLAR permite una comparación directa con los resultados estructurales. Con el gráfico Polar de Octopus, pueden identificarse fácilmente los haces de fibras nerviosas en riesgo o con defectos (54-55).

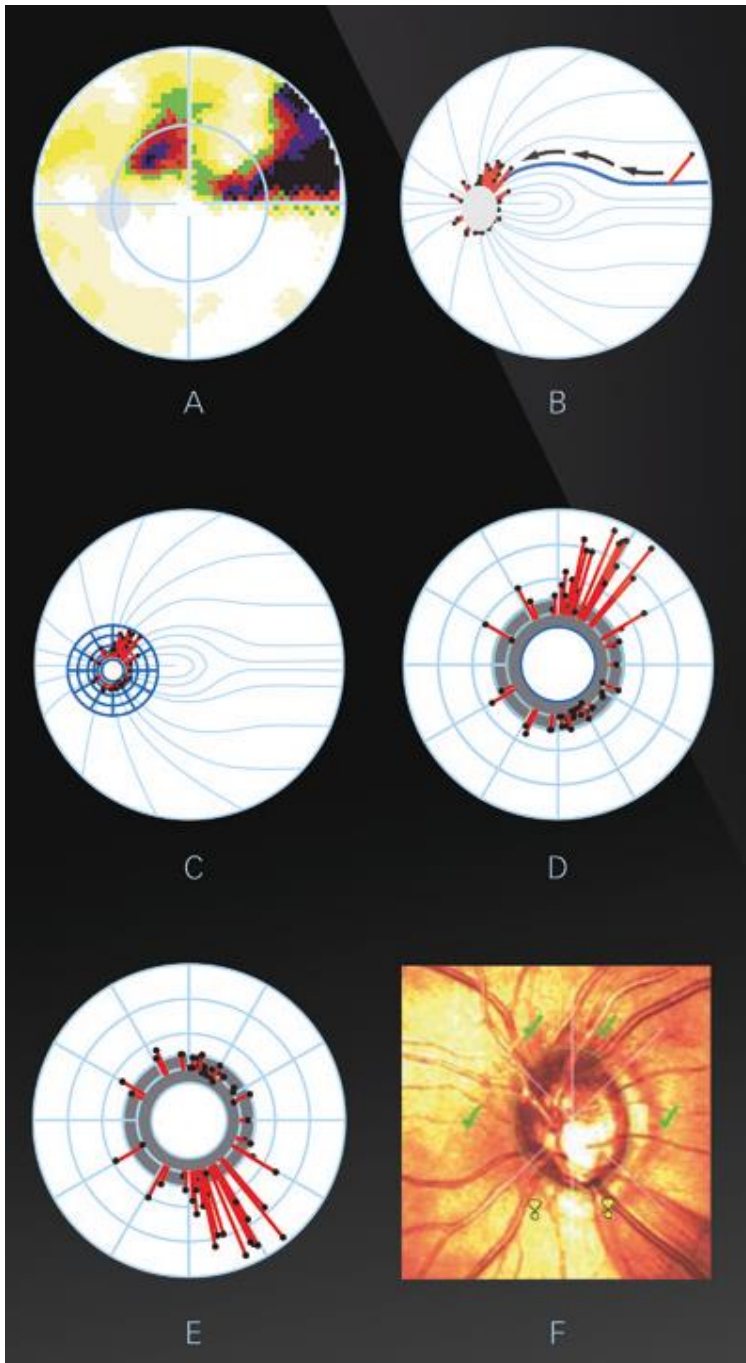


Figura 25. . Imagen del gráfico Polar del Octopus 900. Los defectos locales se proyectan a lo largo de las fibras nerviosas hacia el disco óptico y se representan como líneas rojas (B). Los defectos proyectados (C, D) se representan verticalmente y se escalan con anillos para las desviaciones de 10, 20 y 30 dB (E). El gráfico Polar de Octopus permite una comparación directa de los datos con los resultados estructurales.

En la tabla 8 se resumen algunos de los estudios disponibles que han evaluado la precisión/capacidad de detección de progresión de los distintos tipos de algoritmos y perímetros.

Tabla 8. Métodos de detección de progresión en campimetría.

Autor /Año	Algoritmo	Referencia	N	Prog.	Resultados
Stroutidis 2006	PointwiseLR	HRT/ LR	219	21%	Sen: 88-90 Esp: 85-95
Casas-Llera 2009	GPA II eventos VFI	GPA I eventos GPA II eventos	90	16%	K: 0.94 K: 0.48 Progresión GPAll 28% vs con VFI 13%
Medeiros 2012	Enfoque c/ modelo Jerárquico Bayesiano para integrar los	GPA	711	64 (9%)	Pendientes de VFI del modelo Jerárquico Bayesiano detectaron 98% de casos GPA+ Especificidad (Casos estables): 96%
Tanna 2012	Expertos c/GPA	Expertos c/serie de CV	100		Expertos K: 0.52 (0.35-0.69) Expertos+GPA: K: 0.62 (0.46-0.78) Tendencia a clasificar + casos de progresión por los expertos
Bresson-Dumont 2012	Análisis de Cluster - EyeSuite Octopus	A. Tendencias índices globales Dm, Slv	162	54 (33%)	Cluster + , regresión lineal - 35/54
Antón 2013	GPA II Eventos Tendencias	Expertos	37	16-18%	Sen y Esp GPA II Eventos : 71% y 96% Tendencias: 57% y 93%
Díaz-aleman 2016	Regresión Quasar GPA II	Expertos en glaucoma	56		R Q: Sen 86-79% Esp: 70,7-81% GPA II: Sen 26,6-45% Esp 90,6- 95,1%

2.5 JUSTIFICACIÓN

La detección precoz y control de la progresión glaucomatosa constituyen uno de los desafíos más difíciles e importantes del manejo de la enfermedad. Su presencia confirma el diagnóstico de glaucoma en pacientes sospechosos, nos informa sobre la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento y porque nos permite valorar el pronóstico visual del paciente y el riesgo de pérdida de calidad visual. Por todo ello, la presencia o ausencia de progresión tiene una gran importancia e influye de forma decisiva en la toma de las decisiones clínicas.

Los métodos convencionales como las estereofotografías o la campimetría difieren en sus capacidades diagnósticas para detectar progresión y evidencian pobre acuerdo entre ellas. Las pruebas funcionales, como la campimetría, presentan una limitación importante a la hora de buscar progresión: la alta variabilidad entre pruebas realizadas de forma consecutiva por el mismo paciente (test-retest).

Los dispositivos de imágenes son menos dependientes de la colaboración y performance del paciente y, particularmente, la última versión de SD-OCT ofrece resultados altamente fiables y constantes. Nuevos programas con algoritmos para la detección y análisis de progresión han sido recientemente implementados a los dispositivos de imagen como la polarimetría láser (GDX), el escáner por láser confocal (HRT) y el OCT. Estos programas podrían ser herramientas útiles para la detección de la progresión de la enfermedad, pero hasta ahora sólo han sido parcialmente evaluados

No se ha encontrado en Medline ningún estudio publicado que reporte resultados y datos numéricos de manera prospectiva sobre el rendimiento diagnóstico de los nuevos programas y algoritmos del SD-OCT al combinarlos con métodos diagnósticos clásicos (campimetría y estéreo-fotografías) para la detección de progresión en el glaucoma.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO:

Los nuevos algoritmos para la detección de la progresión glaucomatosa del SD-OCT pueden ser útiles en la evaluación de la progresión de la enfermedad, pero su rendimiento y acuerdo con métodos diagnósticos clásicos varían considerablemente según el estadio de la enfermedad y las características del paciente.

Es posible determinar en qué escenario clínico son más útiles y eficaces para la detección de progresión por SD-OCT, la campimetría o las series de estereofotografías. Esta información podría facilitar las decisiones clínicas.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

4.1 Principal.

Evaluar la capacidad de los parámetros del programa Guided progression analysis (GPA) del SD-OCT para identificar cambios en el daño estructural provocados por el glaucoma.

4.2 Evaluar la concordancia en la identificación de progresión entre los programas de detección de progresión del GPA del SD-OCT, con los algoritmos GPA del campímetro Humphrey Field Analyzer (HFA) y con la valoración de series de estereofotografías por especialistas en glaucoma.

4.3 Determinar y comparar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, la desviación media de los campos visuales y el índice de función visual en pacientes con progresión glaucomatosa detectada por diversos métodos diagnósticos

5. APORTACIÓN ESPERADA

Este estudio aportará resultados y datos numéricos, obtenidos de manera prospectiva, sobre el rendimiento diagnóstico de los nuevos programas y algoritmos del Tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT). Se desconoce qué parámetros son los más adecuados o qué cambios deben considerarse como clínicamente significativos. También se evaluará el rendimiento al combinarlos con métodos de diagnósticos clásicos para la detección de progresión glaucomatosa.

Se reportarán de manera detallada datos sobre el acuerdo diagnóstico en la detección y monitoreo de la progresión glaucomatosa entre el SD-OCT y los métodos más utilizados en la actualidad (la campimetría y estéreo-fotografías).

Se deducirán recomendaciones respecto al empleo del a SD-OCT en el seguimiento de los pacientes con glaucoma. Los resultados podrían brindar valiosa información sobre qué prueba diagnóstica es más apropiada para la detección de la progresión en los diferentes estadios de la enfermedad.

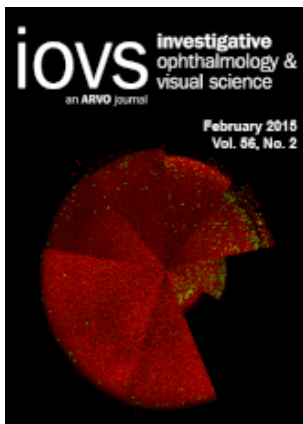
6. PUBLICACIONES DEL ESTUDIO

6. El presente estudio lo componen 3 PUBLICACIONES:



1. Rendimiento Diagnóstico del Algoritmo de Análisis de Progresión del Tomógrafo de Coherencia Óptica con Dominio de Espectro en la Detección de Progresión Glaucomatosa.

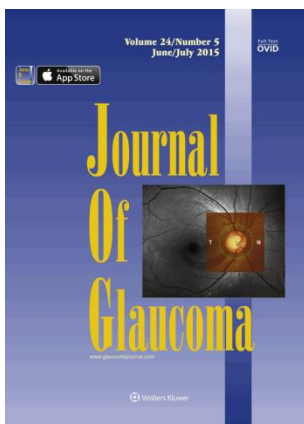
Revista española de glaucoma e hipertensión ocular 2014;4(1):240-245. ISSN:2174-6125.



2. Agreement Among Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, Standard Automated Perimetry, and Stereophotography in the Detection Of Glaucoma Progression.

Concordancia Diagnóstica del Tomógrafo de Coherencia Óptica con Dominio de Espectro, Perimetría Automatizada Estándar y Estéreo-Fotografías en la Detección de Progresión Glaucomatosa.

Revista: Investigative Ophthalmology & Visual Science, February 2015, vol 56, N°.2 1253-1260. 2013 Impact Factor: 3.661 (ISI 2013) Q1 Journal Citation Reports. ISSN 1552-5783. Association for Research in Vision and Ophthalmology.



3. Evaluation of Retinal nerve fiber layer thickness, Mean deviation and Visual field index in progressive glaucoma.

Evaluación del Grosor de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina, Desviación media e Índice de Función Visual en la Progresión Glaucomatosa.

Revista: Journal of Glaucoma. 2016 Mar;25(3):e229-35. ISSN 1536-481X. Lippincott, Williams & Wilkins. Impact. Factor:2.427 (ISI 2013).

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7. METODOS

7.1 Diseño y Participantes:

Estudio observacional longitudinal de cohorte que incluyó 246 ojos de 148 pacientes en seguimiento por nuestro departamento de Glaucoma durante el período de marzo del 2008 - junio del 2012. Los pacientes fueron reclutados si tenían un número mínimo de exámenes obtenidos necesarios para realizar los análisis de las series de fotos, el programa de Análisis de progresión de la campimetría y de la Tomografía de Coherencia Óptica (SD-OCT) (ver variable principal).

En el Institut Català de Retina, Barcelona, España, los pacientes con glaucoma, sospecha de la enfermedad y pacientes sanos fueron reclutados de forma consecutiva y fueron sometidos a una serie de procedimientos diagnósticos estructurales y funcionales previamente protocolizados.

7.2 Procedimientos Diagnósticos / Intervención:

En la visita inicial y en las de seguimiento, se registró la historia clínica ocular y general. Se realizaron exploraciones oftalmológicas completas que incluyeron agudeza visual, refracción manifiesta, tonometría por aplanamiento Goldmann, examen en lámpara de hendidura, gonioscopía y evaluación funduscópica con lente de 78D. Cada 6 meses se obtuvieron campimetrías 24-2 Humphrey con el algoritmo Swedish interactive threshold algorithm (SITA) y anualmente se obtuvieron estéreo-fotografías de la papila con la cámara de fondo de ojo modelo TRC-NW7SF (Topcon, Tokio, Japón). Utilizando el protocolo Optic Disc Cube 200x200 del OCT Cirrus 5.0 (Carl Zeiss Meditec), anualmente se obtuvieron imágenes del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNR).

7.3 Criterios de inclusión: edad ≥ 18 años, agudeza visual corregida $\geq 20/30$ de la clasificación Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart; error refractivo

esférico entre el rango +5 a -5 dioptrías, menos de 3 dioptrías de astigmatismo y ángulo irido-corneo-endotelial abierto, definido como el que presente al menos un grado 3 de amplitud según la clasificación de Shaffer.

7.4 Criterios de exclusión: Enfermedad ocular o sistémica que pueda afectar al nervio óptico, a la retina o al campo visual, exceptuando presencia de catarata incipiente o moderada; o la presencia de historia de procedimientos quirúrgicos o láser en la retina. Fueron excluidos los pacientes con campos visuales severamente deprimidos en los cuales el HFA GPA no pudo realizar los algoritmos de análisis de eventos y tendencias.

Tabla 9. Organigrama cronológico seguido en el protocolo exploratorio

ACTUACIÓN	VISITA INICIAL	SEGUNDA VISITA 3 meses	TERCERA VISITA 6 meses	CUARTA VISITA 12 meses	VISITAS SUCESIVAS c/6-12MESES
Consentimiento informado	X				
Historia clínica completa	X	X			
Exploración oftalmológica completa	X	X	X	X	X
Presión intraocular	X	X	X	X	X
Gonioscopía	X				
Paquimetría	X				
Estereo-fotografías	X		X	X	X
Campimetría	X	X	X	X	X
SD-OCT	X		X	X	X

7.5 Clasificación de la muestra

Dependiendo en las características del campo visual, el aspecto del nervio óptico y la presión intraocular, después de sucesivas visitas, los pacientes se clasificaron en glaucomatosos, sospechosos de glaucoma, hipertensos oculares y pacientes sanos. Un

paciente fue considerado glaucomatoso si presentaba defectos con patrón glaucomatoso en el campo visual congruentes con daño en el nervio óptico en más de dos ocasiones. Un defecto glaucomatoso en el campo visual fue definido por la presencia en el gráfico de desviación patrón, de 3 o más puntos continuos no periféricos por fuera del 95% de los límites normales; ($p < 5\%$) y por lo menos un punto con $p < 1\%$ en al menos 2 exámenes consecutivos. También fue considerado campo visual glaucomatoso el obtener un Glaucoma Hemifield Test (GHT) por fuera de los límites normales. Daño glaucomatoso en el nervio óptico fue definido por la presencia de adelgazamiento local o difuso del anillo neuro-retiniano, índice excavación/papila $> 0,8$, o asimetría de éste índice entre ambos ojos $> 0,2$, o la presencia de hemorragia peripapilar o defecto de CFNR. Los ojos clasificados como sospechosos de glaucoma tenían perimetría blanco/blanco dentro de la normalidad pero aspecto glaucomatoso del nervio óptico. Los pacientes con hipertensión ocular (HTO) (> 21 mm hg) presentaron campimetrías y apariencia del disco óptico normal en tres exploraciones consecutivas diferentes. Los pacientes sanos, no tenían historia de HTO (PIO < 21 mm hg) en 3 exámenes consecutivos diferentes, presentaban campos visuales fiables normales (Desviación media y SD patrón dentro de los 95% del intervalo de confianza), con GHT normales en al menos en dos ocasiones y aspecto del nervio óptico normal.

Durante el período de seguimiento, cada paciente fue tratado según el criterio de su oftalmólogo y de acuerdo con su situación clínica y evolución. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario del Sagrado Corazón, y se realizó siguiendo los principios de la declaración de Helsinki (59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008).

Tabla 10. Criterios Diagnósticos para la clasificación de la muestra.

ACTUACIÓN	Glaucoma	Sospechosos de Glaucoma	Hipertensión ocular	Pacientes sano
Presión intraocular	X	X	PIO > 21 mm hg	PIO < 21 mm hg
Estereo-fotografías	Daño glaucomatoso en el NO.	Aspecto glaucomatoso del NO.	NORMAL	NORMAL
Campimetría	Defectos con patrón glaucomatoso en el campo visual congruentes con daño en el NO en más de dos ocasiones	NORMAL	NORMAL	NORMAL

Defecto glaucomatoso en el CV: presencia en el gráfico de desviación patrón, de 3 o más puntos continuos no periféricos por fuera del 95% de los límites normales; ($p < 5\%$) y por lo menos un punto con $p < 1\%$ en al menos 2 exámenes consecutivos y/o el obtener un Glaucoma Hemifield Test (GHT) por fuera de los límites normales.

Daño glaucomatoso en el nervio óptico: presencia de adelgazamiento local o difuso del anillo neuro-retiniano, índice excavación/papila $> 0,8$, o asimetría índice entre ambos ojos $> 0,2$, o la presencia de hemorragia peripapilar o defecto de CFNR

NO: Nervio óptico.

7.6 VARIABLE PRINCIPAL:

PRESENCIA DE PROGRESIÓN (Variable cualitativa dicotómica).

7.6.1 La progresión en las series de fotografías fue determinada de manera doblemente enmascarada (paciente y evaluador) por 2 especialistas en glaucoma independientes. Los expertos, utilizando el visor estereoscópico (Screen-Vu PS Mfg., Portland, OR, Estados Unidos), buscaron alguno de los siguientes signos de progresión: reducción del anillo neuro-retiniano, aumento del índice excavación/papila, asimetría del nervio óptico, hemorragias peri-papilares y aparición o aumento de defectos en la CFNR. Para que un caso fuera clasificado como “progresión”, los especialistas debían identificar signos de progresión y acertar con la secuencia temporal correcta. En caso de desacuerdo, un tercer experto definía la clasificación.

7.6.2 En la campimetría, la progresión se determinó utilizando el programa GPA del campímetro Humphrey 740i Field Analyzer's (HFAII), 2008, Carl Zeiss Meditec, Dublin CA. Se incluyeron en el estudio sólo series de campos visuales con al menos 5 exámenes fiables (pérdidas de fijación <30%, falsos-positivos <20% y falsos -negativos <30%) y con un seguimiento mínimo de 2 años. Se evaluaron parámetros de análisis de eventos, como de tendencias. El algoritmo de análisis de eventos compara los cambios producidos entre los exámenes basales y los de seguimiento. Se considera progresión, si el cambio detectado es mayor al deterioro que se espera encontrar en ese sector del campo en menos del 5% de los pacientes con glaucoma estable ($p < 0.05$). Los mensajes de Alerta *progresión posible* (deterioro significativo en 3 puntos del campo visual en 2 exámenes consecutivos), o *progresión probable* (deterioro significativo en 3 puntos con cambio significativo en 3 exámenes consecutivos) fueron clasificados como progresión campimétrica. El análisis de tendencias calcula la velocidad de progresión del Visual Field Index (VFI) utilizando una ecuación de regresión lineal representada en el gráfico de VFI (34). Las pendientes negativas con $p < 5\%$ fueron consideradas progresión campimétrica,

7.6.3 En el SD-OCT la progresión se determinó con el programa Glaucoma Progression Analysis (GPA) versión 5.0. (Carl Zeiss Meditec, Dublin CA). Sólo los exámenes con una intensidad de señal > 5 , bien centrados y libres de artefactos fueron incluidos. Un mínimo de 3 exámenes de buena calidad eran necesarios para obtener un análisis por GPA.

Los siguientes parámetros fueron analizados para la detección de progresión.

- ANÁLISIS DE EVENTOS:
 - RNFL Thickness Map progression (Thickness Map).
 - RNFL Thickness Profiles Progression (Thickness Profile).

- ANÁLISIS DE TENDENCIAS:
 - Average RNFL Thickness Progression (Average Thickness),
 - Overall Thickness,
 - Superior Thickness
 - Inferior Thickness.

Si se detectaba un cambio estadísticamente significativo en un test de seguimiento, el programa indicaba un mensaje de alerta *progresión posible* (en amarillo). Cuando un cambio significativo era detectado en 2 exámenes consecutivos, el mensaje de alerta *progresión probable* (en rojo) era indicado. Ambos mensajes de alerta, en cualquier parámetro de progresión de la última adquisición de imágenes fue considerado progresión por SD-OCT.

7.7 VARIABLES SECUNDARIAS

Se registró:

- Edad (en años)
- Sexo
- Paquimetría corneal (en micras)
- Número de estudios por OCT, campimetría, estéreo-fotografías
- Tiempo de seguimiento (en meses).
- Grosor de la CFNR del OCT (en micras).
- Índice excavación/papila vertical (E/P) del SD-OCT (0 a 1, en décimas).
- Desviación media del campo visual (decibelios).
- VFI del campo visual (porcentaje, 0 a 100).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS statistical software (ver. 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL) y WINPEPI (PEPI-for-Windows 11.15). En todos los análisis una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

La estadística descriptiva empleó medias y desviación estándar para las variables con distribución normal y mediana, primer y tercer cuartiles para variables con distribución no normal. La distribución de los datos numéricos fue evaluada utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el test de la t de student (datos con distribución normal) y el test de Mann-Whitney (datos con distribución no normal) para valorar las diferencias entre 2 grupos. Las comparaciones entre más de 2 grupos se realizaron utilizando el test de análisis de la varianza (ANOVA, distribución normal) o el test de Kruskal-Wallis (distribución no normal).

8.1 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (*Revista española de glaucoma e hipertensión ocular* 2014;4(1):240-245. ISSN:2174-6125.)

Se calculó la sensibilidad (Se), especificidad (Sp), tasa de falsos positivos (FPr), cociente de probabilidad positivo (LR+), cociente de probabilidad negativo (LR-), y el área debajo de la Curva de Rendimiento Diagnóstico (AROC) para la detección de progresión glaucomatosa (tabla 13). Se calculó la Sp y probabilidad post-test de resultados positivos al combinar los diferentes métodos diagnósticos. Las series de fotografías fueron consideradas método de detección de progresión de referencia (tabla 14).

8.2 ACUERDO DIAGNOSTICO (*Investigative Ophthalmology & Visual Science, February 2015, vol 56, N°.2 1253-1260.. ISSN 1552-5783.Association for Research in Vision and Ophthalmology*)

Se evaluó la concordancia entre diferentes métodos para identificar progresión y se reportó utilizando el coeficiente Kappa (K), PABAK (Kappa ajustado al sesgo ajustado a la prevalencia), GWET'S AC1 (Índice de primer orden de Gwet), proporción de coincidencias frente al total (OPA), porcentaje de acuerdo positivo (Ppos) y porcentaje de acuerdo negativo (Pneg) de Cicchetti-Feinstein, tabla 15. Las fórmulas utilizadas en este estudio se presentan en la Tabla 16. Los casos de progresión identificados por cada método diagnóstico fueron presentados en un diagrama de Venn (figura.4).

8.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PROGRESIÓN GLAUCOMATOSA (*Journal of Glaucoma. 2016 Mar;25(3):e229-35. ISSN 1536-481X. Lippincot, Williams &Wilkins*).

Se evaluó el número de casos con progresión glaucomatosa detectados por 1, 2 o 3 métodos y por sus diferentes algoritmos diagnósticos (tabla 17).

Se evaluó el grosor promedio de la CFNR, la DM y el VFI de los casos con y sin progresión de cada algoritmo de cada prueba diagnóstica y la significación estadística de sus diferencias. Se presentan resultados en la tabla 18.

Se valoraron las medias, desviaciones estándar, medianas y 1er y 3er cuartil del espesor medio de la CFNR, DM, VFI, paquimetría y edad de los casos con progresión. Los estadísticos Anova y Kruskal-Wallis fueron utilizados para valorar las diferencias estadísticas entre los diferentes algoritmos diagnósticos (tabla 19).

La relación entre la clasificación inicial y la detección de progresión por los diferentes test fue determinada utilizando la prueba Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) y el coeficiente V de Cramer, tabla 20.

9. RESULTADOS

9. RESULTADOS

Doscientos setenta y seis pacientes fueron elegidos en base a un número mínimo de exámenes con CV, OCT y fotografías, 5, 3 y 2 respectivamente. Sin embargo 128 participantes fueron excluidos debido a la mala calidad de las pruebas (110 pacientes excluidos por OCT, 15 por CV y 3 por estéreo-fotografías). En el presente estudio, 246 ojos de 148 pacientes (59 hombres, 89 mujeres) fueron reclutados y seguidos durante un periodo de 31.8 ± 9 meses. La edad media fue de 65.1 ± 12.25 (34 -86) años. Noventa y siete ojos (39.4%) fueron clasificados como glaucomatosos, 63 ojos (25.6%) como sospechosos de la enfermedad, 69 ojos como hipertensos oculares (28%) y 17 ojos (6.9%) eran normales. Las características demográficas de la muestra, número de exámenes y el grado de daño funcional (DM del campo visual) y estructural (espesor medio por OCT) basal están resumidos en la Tabla 11.

Características demográficas de la muestra					
	NORMAL	HIPERTENSIÓN	SOSPECHOSO	GLAUCOMA	Sig. <i>p</i>
Nº de Ojos {Nº de pacientes}	17{14}	69{41}	63{41}	97{60}	0,000
Edad (a)	54.3 (8.2)	62.5 (11.5)	66 (10.6)	69.37 (12.8)	0.001
Seguimiento (m)	31.84 (9.6)	30.54 (7.7)	32.56 (8.9)	32.12 (9.1)	0,381
Paquimetría (μ)	540.36 (38.5)	553.23 (40.9)	540.1 (35.7)	533.45 (30.9)	0,007
OCT exámenes (n)	‡3 [3/4]	‡3 [3/4]	‡3 [3/4]	‡3 [3/4]	0,631
Campos Visuales (n)	‡5 [5/6]	‡6 [5/7]	‡6 [5/8]	‡7 [6/9]	0,000
Estereofotografías (n)	‡2 [2/3]	‡2 [2/2]	‡2 [2/3]	‡2 [2/3]	0.287
Espesor CFNR Base	90.88 (8.1)	88.17 (9.1)	83.56 (11.8)	75.26 (13.4)	0,000
DM Base (dB)	0.5 (0.9)	-0.37 (1.7)	-1.66 (3.5)	-4.27 (5.5)	0,000

n=148, 59-89 hombre/mujer

Tabla 11. Características demográficas de la muestra. {Nº de pacientes}, (Desviación Standar), Sig. P: Kruskal-Wallis para distribuciones anormales. ‡ mediana [1er cuartil/3er cuartil], DM: desviación media.

9.1 RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (PRIMERA PUBLICACIÓN)

Las series de estéreo-fotografías detectaron progresión en 17 ojos (6.9%) mientras que el SD-OCT clasificó como progresión a 63 (25.6%) de los 246 casos. Los parámetros de análisis de eventos: Thickness Map y Thickness Profile detectaron cambios

significativos en 52 (21.5%) y 31 ojos (12.6%), respectivamente. Average Thickness, Overall Thickness, Superior Thickness e Inferior Thickness -todos ellos parámetros de análisis de tendencias- identificaron progresión en 31 (12.6%), 17 (6.9%), 11 (4.4%) y 14 ojos (5.6%), respectivamente. Los parámetros Average Thickness y Overall Thickness detectaron 4 de los 17 casos con progresión por estereo-fotos, obteniendo la mayor Se (23.5%). Los análisis por tendencias del OCT obtuvieron la mayor especificidad, (88.2 - 95.2%), mientras que los análisis por eventos del OCT (Thickness Map y Thickness Profile), resultaron tener las mayores tasas de falsos positivos (12.7-21%) (Tablas 12 y 13).

Los algoritmos de progresión del campo visual identificaron cambio significativo en 37 ojos (15%). Los análisis de eventos y tendencias obtuvieron, ambos, Se del 35.3% al detectar 6 ojos con progresión por estereo-fotos y especificidades del 91.3 al 93.9%, respectivamente (Tabla 12 y 13).

FRECUENCIA de CASOS DETECTADOS con PROGRESIÓN (%)						
<i>Metodo/algorithmo</i>	<i>Casos c/Progresión</i>	<i>GLAUCOMA</i>	<i>SOSPECHA</i>	<i>HIPERTENSIÓN</i>	<i>NORMAL</i>	<i>ESPECIFICIDAD</i>
ESTEREOFOTOS	17 {16}	8	7	2	0	100%
Progresión CV	37 {26}	21	8	5	3	82%
<i>VF GPA event</i>	26	18	5	2	1	91%
<i>VF GPA trend</i>	20	10	4	4	2	93%
Progresión x SD-OCT	63 {42}	24	16	21	2	88%
<i>Thickness MAP</i>	52	19	15	17	1	94%
<i>Thickness Profile</i>	31	12	9	9	1	94%
<i>Average thickness</i>	30	14	8	7	1	94%
<i>Overall thickness</i>	17	11	2	4	0	100%
<i>Superior thickness</i>	11	5	3	3	0	100%
<i>Inferior thickness</i>	14	7	5	1	1	94%

Tabla 12. Frecuencia de casos de detección de progresión (%) y valores de especificidad de las diferentes modalidades diagnósticas y sus algoritmos. {Nº de pacientes}

La mayor capacidad para confirmar progresión, determinada por el cociente de probabilidad positivo (LR+), se obtuvo con el análisis de tendencias de los CVs (5.8 LR+). En cambio, cuando se trató de confirmar ausencia de progresión, utilizando el cociente de probabilidad negativo (LR-), ambas estrategias de la PAC lograron los

mejores valores (0.7). El mayor área debajo de la Curva de Características Operativas o rendimiento diagnóstico (AROC) para la detección de progresión glaucomatosa también lo obtuvo el análisis de tendencias de la PAC (0.646; tabla 13).

Sensibilidad, Especificidad, FPr, LR+, LR- y AROC del SD-OCT y PAC en la detección de progresión glaucomatosa

	Sensibilidad %	Especificidad %	FPr %	LR+	LR-	AROC
VF GPA: Analisis Eventos	35.3	91.3	8.7	4.0	0.7	0.633
VF GPA: Analisis Tendencias	35.3	93.9	6.1	5.8	0.7	0.646
Thickness MAP	17.6	78.2	21.8	0.8	1.1	0.479
Thickness Profile	11.8	87.3	12.7	0.9	1	0.496
Average thickness	23.5	88.2	11.7	2	0.9	0.559
Overall thickness	23.5	94.3	5.7	4.1	0.8	0.589
Superior thickness	0	95.2	4.8	0	1.1	0.476
Inferior thickness	5.9	94.3	5.7	1	1	0.501

Tabla 13. Análisis de Progresión del Campímetro Humphrey (VF GPA), Tasa de falsos positivos (FPr), cociente de probabilidad positivo (LR+) cociente de probabilidad negativo (LR-), Área debajo de la Curva de Rendimiento Diagnóstico (AROC)

Al combinar los algoritmos del SD-OCT con los de la PAC, y considerando progresión si alguno de los parámetros del OCT o la PAC era positivo, el mejor rendimiento se obtuvo con el par Overall Thickness (análisis de tendencias del OCT) y el análisis de tendencias de la PAC. Éste par obtuvo 47.1% Se, 88.2% Sp, 0.676 AROC, 0.6 LR- y probabilidad post-test de resultados positivos de 22.9%. Mientras que si consideramos resultado positivo si ambos OCT y PAC fueron positivos, la Se disminuye al 17.6%, pero la Sp en algunas combinaciones obtiene valores de 98.3-100%, alcanzando valores de probabilidad post-test de resultados positivos y LR+ considerablemente altos (Tabla 14).

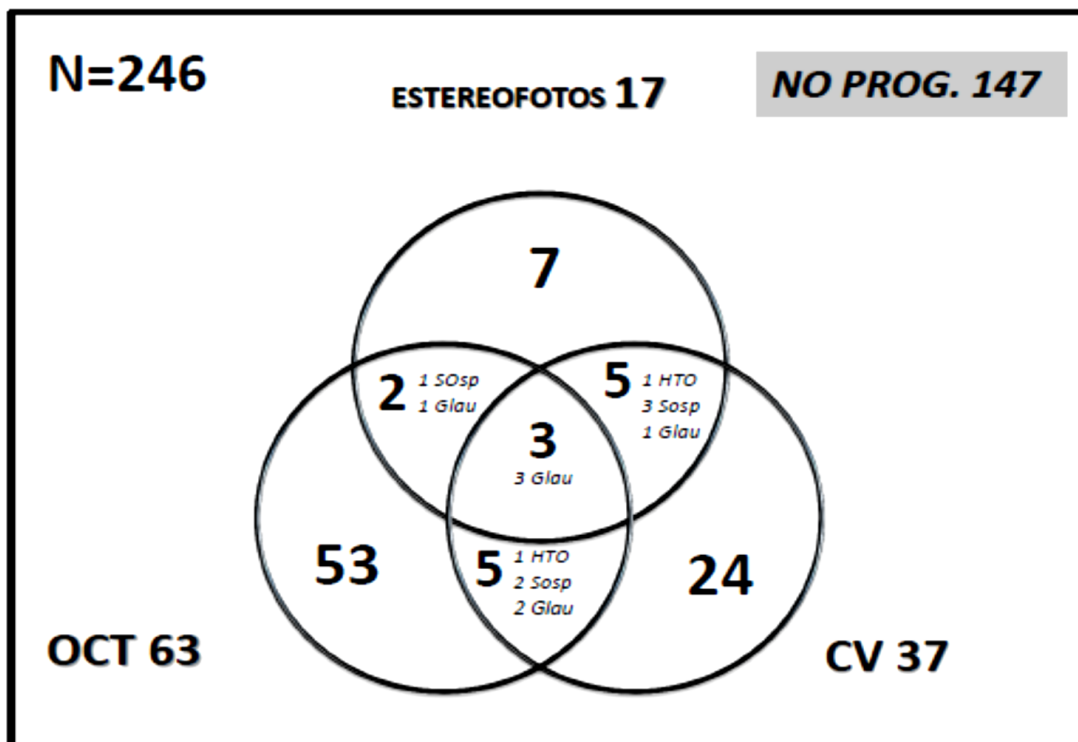
	Considerando progresión si alguno de los parámetros del OCT o la PAC era positivo						Considerando resultado positivo si ambos OCT y PAC fueron positivos					
	Se	Sp	AROC	post-test prot	LR+	LR-	Se	Sp	AROC	post-test prot	LR+	LR-
Thickness MAP + VF Event	41,2	71,2	0,562	9,6	1,43	0,83	11,8	98,3	0,55	33,3	6,94	0,90
Thickness MAP + VF trend	47,1	73,4	0,603	11,6	1,77	0,72	5,9	98,7	0,523	25	4,54	0,95
Thickness Profile + VF Event	35,3	79,5	0,574	11,3	1,72	0,81	11,8	99,1	0,555	50	13,11	0,89
Thickness Profile + VF trend	41,2	81,7	0,615	14,3	2,25	0,72	5,9	99,6	0,528	50	14,75	0,95
Average thickness + VF Event	41,2	79,9	0,606	13,2	2,05	0,74	17,6	99,6	0,586	75	44,00	0,83
Average thickness + VF trend	47,1	82,1	0,646	16,3	2,63	0,64	11,8	100	0,559	100	>50	0,88
Overall thickness + VF Event	41,2	85,6	0,634	17,5	2,86	0,69	17,6	100	0,588	100	>50	0,82
Overall thickness + VF trend	47,1	88,2	0,676	22,9	3,99	0,6	11,8	100	0,559	100	>50	0,88
Inferior thickness + VF Event	35,3	86	0,607	15,8	2,52	0,75	5,9	99,56	0,527	50,0	13,41	0,94

Tabla 14. Se, Sp y probabilidad post-test de resultados positivos al combinar los algoritmos del SD-OCT con los de la PAC

9.2 ACUERDO DIAGNOSTICO (SEGUNDA PUBLICACIÓN)

En 17 ojos (6.9%) se encontró progresión por estéreo-fotografías. Acuerdo entre observadores se obtuvo en 83% de los casos (207 ojos), con un Ppos del 18.2% al juzgar presencia de progresión (5 casos) y un Pneg del 91.1% al clasificar casos que no progresaron. El acuerdo inter-observador kappa (K) fue bajo, 0.12, sin embargo el PABAK y el índice AC1 buenos, 0.68 y 0.8 respectivamente. En 39 casos se requirió la valoración de un tercer observador.

En 3 ojos (1.2%), las 3 modalidades diagnósticas concordaron en clasificarlos como casos con progresión, y en 147 casos (59.7%) coincidieron al clasificar como casos que no progresaron, figura 26.



CV: Campimetría, HTO: Hipertensión Ocular, Sosp: Sospecha de Glaucoma, Glau: Glaucoma.

Figura 26. Diagrama de Venn. Acuerdo entre diferentes modalidades diagnósticas al clasificar progresión glaucomatosa.

La mayoría de los casos con empeoramiento de la enfermedad fueron identificados por un sólo método diagnóstico, obteniendo un bajo Ppos; 27.9% y 32.4% para los análisis de eventos y tendencias del CV con las estéreo-fotos y todos por debajo de 25% para los parámetros del SD-OCT con las estéreo-fotos. Sin embargo, la concordancia en los casos de no-progresión fue alta, mostrando altos valores de OPA (72.8 a 89.8%) y altos Pneg (83.8 a 94.5%). Los valores de OPA, Ppos y Pneg más altos fueron encontrados entre las estéreo-fotografías y el análisis de tendencias del CV, seguidos por las fotografías y el parámetro Overall Thickness del SD-OCT (tabla 15). A pesar de los altos valores de OPA (todos mayores que 70%), el coeficiente K entre métodos obtuvo bajos valores (<0.3). El valor K más alto se obtuvo entre las estéreo-fotos y el análisis de tendencias del CV y entre las fotos y al análisis de eventos del CV, 0.27 y

0.21 respectivamente (tabla 15). Las medidas de concordancia evidenciaron un mayor acuerdo entre las combinaciones fotos-CV tendencias y entre fotos-overall thickness del SD-OCT que en cualquier otra combinación. Estos pares presentaron valores aceptables de PABAK y AC1 s (>0.78 y 0.88 respectivamente).

Los parámetros o algoritmos de progresión del SD-OCT mostraron mayor acuerdo diagnóstico con las estéreo-fotografías que con los CV. También se comprobó que los algoritmos del SD-OCT coincidieron con mayor frecuencia con las clasificaciones del análisis de tendencias del CV que con las del análisis de eventos. Por último, también las estéreo-fotografías obtuvieron mejores resultados en términos de acuerdo con los análisis de tendencias del CV que con los de eventos (tabla 15).

	Kappa			K.PABAK			GWET'S AC1			OPA			Ppos			Pneg		
	Fotos	CV Event	CV Tend	Fotos	CVEvent	CV Tend	Fotos	CV Event	CV Tend	Fotos	CV Event	CV Tend	Fotos	CV Event	CV Tend	Fotos	CV Event	CV Tend
Thickness MAP	-0,02	0.01	-0.01	0,48	0.46	0.47	0,66	0.63	0.65	74	72.8	73.6	8,6	15.2	11.0	84.8	83.8	84.5
Thickness Profile	-0,01	0.03	-0.02	0,64	0.60	0.62	0,78	0.75	0.77	82.1	80.1	80.9	8.3	14.0	7.8	90.1	88.7	89.3
Average thickness	0,08	0.03	-0.02	0,67	0.60	0.62	0,80	0.75	0.77	83.7	80.1	80.9	16.7	14.0	7.8	91.0	88.7	89.3
Overall thickness	0.18	0.06	0.04	0,79	0.70	0.73	0,88	0.82	0.84	89.4	85.0	86.6	23.5	14.0	10.8	94.3	91.8	92.7
Superior thickness	-0,06	-0.07	-0.06	0,77	0.70	0.75	0,87	0.83	0.86	88.6	85.0	87.4	0.0	0.0	0.0	94.0	91.9	93.3
Inferior thickness	0	0.03	-0.01	0,76	0.71	0.74	0,87	0.83	0.85	88.2	85.4	87.0	6.5	10.0	5.9	93.7	92.0	93.0
CV: analisis Event	0.21		0.33	0,75		0.77	0,85		0.86	87.4		88.6	27.9		39.1	93.1		93.7
CV: analisis tende	0.27	0.33		0,80	0.77		0,88	0.86		89.8	88.6		32.4	39.1		94.5	93.7	

Tabla 15. Coeficiente Kappa (K), K PABAK (Kappa ajustado al sesgo ajustado a la prevalencia), Índice de primer orden de Gwet AC1 (AC1), proporción de coincidencias frente al total (OPA), porcentaje de acuerdo positivo (Ppos) y porcentaje de acuerdo negativo (Pneg) de Cicchetti-Feinstein.

Formulas utilizadas en el estudio.

Kappa:	$[(a+d)/n] - (rt+su/n^2) / [1 - (rt+su/n^2)]$
PABAK:	$2[(a+d)/n] - 1$
GWET'S AC1:	$[(a+d)/n - (t+r/2n)] / [1 - (t+r/2n)]$
OPA:	$(a+d)/n$
Ppos:	$2a/(2a+b+c)$
Pneg:	$2d/(2d+b+c)$

	Observador A (GS)		
Observador B	Positivo	Negativo	Total
Positivo	a	b (FP)	r
Negativo	c (FN)	d	s
Total	t	u	n

Tabla 16. Coeficiente Kappa (K), K PABAK (Kappa ajustado al sesgo ajustado a la prevalencia), Índice de primer orden de Gwet AC1 (Gwet'sAC1), proporción de coincidencias frente al total (OPA), porcentaje de acuerdo positivo (Ppos) y porcentaje de acuerdo negativo (Pneg) de Cicchetti-Feinstein.

9.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PROGRESIÓN GLAUCOMATOSA (TERCERA PUBLICACIÓN)

Noventa y nueve ojos (40.2%) presentaron progresión glaucomatosa detectada por al menos un método diagnóstico. Ochenta y cuatro casos fueron detectados sólo por una modalidad diagnóstica, 12 casos por dos pruebas y en 3 casos los 3 métodos coincidieron en la identificación de progresión (tabla 17).

Número de casos con progresión		
	Frecuencia	Porcentaje
3 METODOS	3	3,0
OCT + CV (2 METODOS)	5	5,1
CV + FOTOS (2 METODOS)	5	5,1
OCT + FOTOS (2 METODOS)	2	2,0
OCT EVENTOS	27	27,3
OCT EVENTOS+TENDENCIAS	19	19,2
CV EVENTOS	13	13,1
CV TENDENCIAS	8	8,1
OCT TENDENCIAS	7	7,1
ESTEREOFOTOS	7	7,1
CV EVENTOS + TENDENCIAS	3	3,0
Total	99	100,0

Tabla 17. Número de casos con progresión glaucomatosa detectados por 1, 2 o 3 métodos y por los diferentes algoritmos diagnósticos.

Más de la mitad de los casos con progresión detectados por solo un método (53 de 84 casos, 63%), fueron identificados por el análisis de eventos, de tendencias o ambas estrategias del OCT. Veintisiete casos de progresión fueron detectados sólo por el

análisis de eventos, 7 sólo por el de tendencias del OCT y en 19 casos ambos algoritmos del tomógrafo identificaron empeoramiento (tabla 17).

Se observaron diferencias significativas en el espesor de capa de fibras nerviosas de la retina, DM y VFI ($p < 0,03$) entre los casos con y sin progresión en el CV. Con ambos análisis del CV los casos que progresan tienen mayor daño estructural y funcional medio que los que no progresan. Cuando las series de estéreo-fotos fueron utilizadas para detectar empeoramiento, se encontraron diferencias entre casos con progresión y no-progresión sólo en las medias basales del VFI ($p = 0,013$), más alto entre los que no progresaron (tabla 18). Por otro lado, las únicas estrategias del OCT que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los que progresaron y los que no fueron los parámetros Average y Superior thickness, en ambos casos los ojos que no progresan tienen un menor grosor medio de CFNR (Tabla 18).

Diferencias en términos de espesor promedios de CFNR, Desviación media e Índice de función visual entre casos con y sin progresión

	Casos/ PROGRESIÓN	Espesor promedio CFNR			Desviación Media			Índice de función visual		
		NO PROG	PROG	M-W Sig.	NO PROG	PROG	M-W Sig.	NO PROG	PROG	M-W Sig.
CV GPA eventos	26	82.8	76.04	0.012	-1.75	-4.92	0.00	95.06	81.38	.000
CV GPA tendencias	20	82.73	74.85	0.009	-1.91	-4.13	0.03	94.70	81.25	.000
ESTEREOFOTOS	17	82.47	76.94	0.05	-1.99	-3.35	0.22	94.11	86.59	.010
Thickness MAP	52	81.51	84.19	.337	-2.23	-1.54	.211	93.39	94.25	.924
Thickness PROFILE	31	81.53	85.94	.097	-2.07	-2.17	.897	93.60	93.42	.724
AVERAGE thickness	30	81.13	88.71	.003	-2.24	-1.01	.875	93.32	95.29	.914
OVERALL thickness	17	81.62	88.35	.051	-2.16	-1.06	.885	93.64	92.76	.114
SUPERIOR thickness	11	81.68	90.73	(.001)	-2.18	-0.002	.138	93.37	97.91	.908
INFERIOR thickness	14	81.75	87.57	.156	-2.15	-0.98	.824	93.39	96.5	.825

Tabla 18. Diferencias en términos de espesor promedios de CFNR, Desviación media e Índice de función visual entre casos con y sin progresión detectados por cada algoritmo diagnóstico. M-W Sig: Nivel de significancia del Test de Mann-Whitney.

Podemos observar que los grosores promedio de CFNR de los casos sin progresión en los 3 métodos se encuentran en el rango de 81-82 micras. Resulta interesante apreciar que los grosores medios de los casos con progresión de los CV y las estereofotografías están por debajo de esta banda mientras que los casos de progresión

detectados por todos los parámetros del OCT son mayores que 82 μm . La misma situación ocurre al analizar las otras 2 variables, DM y VFI. Casos definidos por los 3 métodos como estables (no-progresión) presentaron valores de -1.7 a -2,5dB de DM y de 93% a 95% de VFI. Los casos que progresaron por CV y fotografías obtuvieron medias por debajo de estos intervalos (mayor daño inicial) mientras que los casos clasificados como progresión por OCT presentaron medias por encima de estos valores (menor daño inicial), (tabla 18).

La tabla 19 presenta medias, desviaciones estándar, medianas, 1er y 3er cuartiles del espesor medio de la CFNR, DM, VFI, paquimetría y edad de los casos con progresión. Los casos con progresión identificados sólo por el análisis de tendencias o sólo por el de eventos del OCT tenían mayor grosor medio de CFNR, en concreto 88.1 +/- 16.4 micras y 82.3 +/- 9.2 micras respectivamente, que los casos con progresión identificados sólo por el análisis de tendencias o el de eventos de los CV o por las estéreo-fotos, 76.8(+/-17.2), 72.5(+/-12.12) y 69.6 micras (+/-8.9) respectivamente ($p < 0,03$).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos con progresión en términos de VFI ($p < 0.006$), pero no se encontraron entre la DM ($p = 0.08$), la edad ($p = 0.48$) o la paquimetría ($p = 0.15$), (tabla 19).

Espesor promedio de la CFNR, DM, VFI, Paquimetría y edad de los casos con progresión.

PROGRESIÓN POR MÉTODOS		EDAD	PAQUIMETRÍA	GROSOR INICIAL CFNR	DM INICIAL	VFI %
OCT EVENTOS	Mean	63.85 (9.3)	557.08 (38)	82.30 (9.2)	-1.81 (5.7)	93.11 (15)
	Median	67,0	564	82,0	0,33	99
	1st/3rd quartiles	56/ 71.5	528 / 570	75.5 / 90	-3.75 / 1.2	91.5 / 100
OCT TENDENCIAS	Mean	61.4 (13.7)	538.29 (23)	88.15 (16.1)	-102 (2.24)	95.86 (8)
	Median	62,0	529	96,0	-1,68	99
	1st/3rd quartiles	49 / 73.5	515.5 / 556	64.5 / 101.0	-2.865 / 0.78	88 / 100
OCT EVENT+TEND	Mean	65.7 (17.4)	539.05 (47)	87.53 (6.6)	-1.08 (1.75)	96.95 (4)
	Median	67,0	542	89,0	-1,17	98
	1st/3rd quartiles	47.5 / 81.5	514 / 575	83 / 93.5	-2.48 / 0	96 / 100
CV EVENTOS	Mean	69.89 (7.8)	535.30 (26)	72.46 (12.1)	-5.32 (5.99)	84.30 (15)
	Median	69,0	527	70,0	-4,08	91
	1st/3rd quartiles	62.5 / 77	524 / 560	68.5 / 87	-9.515 / 0.51	73 / 99
CV TENDENCIAS	Mean	74 (5.9)	548.86 (54)	76.75 (17.2)	-3.0875 (5.44)	85.5 (19)
	Median	73,0	538	79,5	-0,93	97
	1st/3rd quartiles	69 / 80	484.75 / 627	56 / 84.5	-11.075 / 0.81	60 / 99
CV EVENT+TEND	Mean	79.5 (9.2)	506.33 (22)	67.33 (19.6)	-9.88 (4.91)	61 (12)
	Median	79,5	506	62,0	-11,37	57
	1st quartile	73,0	490	51,0	-13,87	52
STEREOPHOTO	Mean	66.2 (9.9)	538.42 (56)	69.57 (8.9)	-4.36 (5.66)	87.71 (15)
	Median	71,0	545	70,0	-1,53	93
	1st/3rd quartiles	55.5 / 74.5	482.5 / 589	63 / 77	-11.14 / -0.23	68 / 99
OCT + CV	Mean	69 (14.7)	525.8 (12)	78.2 (10.3)	-1.672 (2.67)	91.8 (13)
	Median	72,0	522	76,0	-3,46	97
	1st quartile	53,0	513	65,0	-3,64	69
OCT + FOTO	Mean	76.5 (2.1)	526.5 (56)	88 (4.2)	-0.1 (0.37)	100
	Median	76,5	527	88,0	-0,10	100
	1st quartile	75,0	487	85,0	-0,36	99
CV + PHOTO	Mean	66 (8.5)	542.67 (22)	74.2 (14.1)	-3.884 (5.98)	83.4 (17)
	Median	66,0	555	71,0	-3,35	86
	1st quartile	58,0	555	71,0	0,06	85
3 METODOS	Mean	60.33 (23.1)	564.33 (20)	91.33 (22.2)	-2.29 (2.14)	80.67 (19)
	Median	70,0	559	85,0	-2,17	81
	1st quartile	34,0	548	73,0	-4,49	62
Diferencias estadísticamente entre grupos.		0.592 ¥	0.154	0.001 ¥	0.08	0.006

Tabla 19. Medias, desvíos estandar (), medianas, 1er y 3er cuartiles del espesor promedio de la CFNR, DM, VFI, Paquimetría y edad de los casos con progresión. Los estadísticos Anova (¥) y Kruskal-Wallis fueron utilizados para valorar las diferencias estadísticas entre los diferentes algoritmos diagnósticos.

En nuestro estudio, 53 ojos fueron identificados como casos de progresión sólo por algoritmos del OCT (54% de todos los casos de empeoramiento); estos casos presentaron mayores grosores de CFNR (>82µm), DM alta (>-2dB) y valor de VFI entre 93% y 96% (tabla 18). La mayoría de estos casos fueron inicialmente clasificados como hipertensos oculares o sospechosos y no presentaban defectos en los CV. El hecho de haber sido clasificados inicialmente como HTO o sospechoso hace más probable encontrar progresión por el análisis de eventos del OCT (p=0.043) (tabla 20). Este dato indica que el OCT es una herramienta útil para la detección y el seguimiento de pacientes con glaucoma pre-perimétrico o inicial.

Tabla 20.

CLASIFICACIÓN INICIAL

	TOTAL	NORMAL	HTO	SOSPECHA	GLAUCOMA	Sig. Chi-cuadrado de Pearson	V de Cramer
ESTEREOFOTOS	17	0	2 (12%)	7 (41%)	8 (47%)	0.187	
VF GPA eventos	26	1 (4%)	2 (8%)	5 (19%)	18 (69%)	0.014	,328
VF GPA tendencias	20	2 (10%)	4 (20%)	4 (20%)	10 (50%)	0.549	
OCT GPA eventos	53	1 (2%)	14 (26%)	20 (37%)	18 (35%)	0.043	,287
OCT GPA tendencias	31	1 (4%)	7 (23%)	8 (25%)	15 (48%)	0.852	

Tabla de frecuencias presentando el número de casos clasificados como progresión en pacientes normales, hipertensos oculares (HTO), sospechosos y glaucomatosos detectados por los diferentes algoritmos diagnósticos. La relación entre la Clasificación inicial y la detección de progresión glaucomatosa por diferentes pruebas fue valorada con el estadístico Chi cuadrado de Pearson y el test V de Cramer.

Sesenta y tres por ciento de los casos detectados por el análisis de eventos del OCT fueron inicialmente clasificados como HTO (26%) o sospechosos de glaucoma (37%) y sólo el 35% como glaucoma. Mientras que la mayoría de los casos con empeoramiento detectados por la campimetría habían sido inicialmente clasificados como glaucoma (CV eventos 69% y CV tendencias 50%).

La clasificación inicial (normal, HTO, sospechoso de glaucoma y glaucoma) se relaciona de manera significativa con la presencia de detección de progresión por el análisis de eventos del CV ($\chi^2(2) = 10.64$ y por el análisis de eventos del OCT ($\chi^2(2) = 8.16$; $p < 0.05$). Ambas estrategias presentaron una moderada relación entre sí (V de

Cramer= 0.328 y 0.287 respectivamente). Este coeficiente de contingencia, una medida de relación estadística basada en X^2 , tiene un rango de valores de 0 a 1. Un V de Cramer mayor a 0,3 es considerado en ciencias naturales y sociales como una correlación significativa, tabla 20.

10 DISCUSIÓN

10 DISCUSIÓN

La identificación de la presencia de progresión glaucomatosa y la velocidad de la misma tiene una relevancia clínica muy importante en el manejo del paciente con esta enfermedad. La existencia de progresión confirma el diagnóstico en casos dudosos, permite valorar la efectividad del tratamiento instaurado y, además, nos ayuda a estimar el pronóstico visual del paciente afectado.

Monitorizar la progresión glaucomatosa es una tarea compleja por varias razones. En primer lugar, la variabilidad presente en todos los instrumentos de medición del daño por glaucoma. En segundo lugar, la ausencia de un método diagnóstico ideal o “*gold standard*” con el que comparar. Finalmente, el débil acuerdo en los resultados entre los métodos convencionales más utilizados en la identificación de progresión (20, 56-59) dificulta especialmente la toma de decisiones clínicas.

10.1 DISCUSIÓN DEL MÉTODO / LIMITACIONES

10.1.1 Tecnología reciente:

El SD-OCT Cirrus es un instrumento relativamente nuevo, más aún el programa GPA que fue implementado en el año 2008. En la actualidad no se conocen, de forma detallada y precisa la utilidad clínica real de los resultados del OCT ni la definición del cambio mínimo necesario para considerar que existe progresión por OCT.

10.1.2 Prevalencia de la progresión glaucomatosa

La prevalencia de progresión obtenida por los tres métodos fue relativamente baja, limitando el análisis de acuerdo y el de comparación del rendimiento diagnóstico entre modalidades. Pero esta baja tasa de detección fue similar a la encontrada en la bibliografía y refleja la realidad encontrada en la práctica clínica.

10.1.3 Ausencia de Gold-estándar

La ausencia de un método ideal de referencia en la detección que defina de forma indudable la progresión glaucomatosa limita la exactitud de los resultados obtenidos. A pesar del pobre acuerdo que se obtiene entre las estéreo-fotos y a la PAC, la mayoría de los trabajos científicos los utilizan como *gold standard* y nosotros tampoco hemos podido disponer de otro mejor.

Nuestro estudio consideró, como en otras publicaciones previas (26, 28, 56, 58, 60-61), las series de estéreo-fotografías como método de referencia. Para reducir el sesgo y la variabilidad de las interpretaciones subjetivas, estas fueron realizadas por observadores independientes experimentados. Todos ellos eran especialistas en glaucoma con años de experiencia clínica.

Esta situación presente en la clínica diaria, nos obliga a realizar el seguimiento combinando diferentes instrumentos y distintos algoritmos estructurales y funcionales.

10.1.4 Tiempo de seguimiento

Teniendo en cuenta la baja frecuencia y velocidad de progresión del glaucoma y que unos cuantos años no reflejan toda la realidad clínica de una enfermedad que dura toda la vida, el tiempo de seguimiento podría considerarse corto. Debemos mencionar que no es posible tener hoy en día un análisis más largo que 6-8 años, ya que el GPA del OCT no fue implementado hasta el año 2008. Sin embargo, se reclutaron 99 casos de progresión y se obtuvieron resultados estadísticamente y clínicamente significativos.

10.1.5 Significación clínica de los algoritmos

Existe un conocimiento científico muy limitado sobre la cantidad real de cambio que es clínicamente relevante o significativa o sobre el rendimiento comparado de los distintos instrumentos y algoritmos de detección disponibles en la actualidad. En el tiempo de realización de esta tesis, no se disponía de algoritmos de detección de progresión para los parámetros del complejo de células ganglionares.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestros resultados aumentan el conocimiento basado en la evidencia sobre el rendimiento de distintos instrumentos/algoritmos en la detección de progresión en el glaucoma y la relación entre las diferentes pruebas diagnósticas y sus resultados a lo largo de la evolución de la enfermedad.

10.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

10.2.1 Tasa de Detección

La tasa de detección de progresión por estéreo-fotos fue cercana al 5 %. Se podría considerar baja, pero es similar a la encontrada en consulta en el día a día y similar a la reportada en otros trabajos (57,61-62). Es evidente lo difícil que resulta detectar cambios y signos de empeoramiento en las series de fotografías del disco óptico y CFNR.

Nuestros resultados sugieren que, de acuerdo a la definición de cambio significativo utilizada para cada instrumento y algoritmo, el SD-OCT tiene una mayor propensión a clasificar casos como progresión (25%) que la PAC (15%). Similares resultados fueron observados por Wollstein y col. al realizar un análisis de eventos por OCT y PAC a 64 ojos de pacientes con glaucoma o con sospecha de la enfermedad, siguiéndolos durante 4.7 años. Obtuvo una tasa de progresión del 22 % con el OCT y del 9 % utilizando la PAC (30).

10.2.2 Rendimiento Diagnóstico

Se ha observado que la habilidad del OCT para detectar cambio patológico al compararlo con el *gold standard* fue inferior a la PAC. Los análisis de progresión de la PAC obtuvieron mejores resultados en términos de Se, LH+, LH- y AROC. Probablemente existe una mayor concordancia en el tiempo de aparición y detección de los cambios estructurales identificados en las estéreo-fotografías con el daño funcional de los campos visuales, que con los precoces cambios detectados en la CFNR por el SD-OCT. Indudablemente estos cambios son difíciles de identificar en una fotografía en color de la papila por el ojo y el cerebro humano, aunque sean los de un especialista.

Como ya se ha planteado en otros trabajos, la alta tasa de falsos positivos que se obtuvo con el SD-OCT podría ser debida a la incapacidad de los test convencionales

(fotos o CV) para detectar progresión en estadios iniciales (12,30,47,63). ¿Serán estos casos “*falsos positivos*” detectados en el futuro por las estéreo-fotos o la PAC? ¿Son éstas detecciones precoces de progresión estructural clínicamente relevantes? Sin duda son necesarios estudios longitudinales con elevado número de casos y largo tiempo de seguimiento para contestar a estas preguntas.

La combinación de los análisis de progresión del SD-OCT y la PAC parece aumentar el rendimiento diagnóstico en la detección de cambio glaucomatoso. Al definir progresión como la presencia de un resultado positivo en algún parámetro del SD-OCT o de la PAC, la combinación detecta la mitad de los ojos que progresaron por estéreo-fotos, con alta tasa de falsos positivos y baja probabilidad post-test. Sin embargo, un resultado negativo de esta combinación sería útil para reafirmar la no-progresión del caso (exclusión de progresión). Por otro lado, considerando resultado positivo sólo si ambos SD-OCT y PAC identifican progresión, obtendremos bajas Se, pero altas Sp, LR+ y probabilidades post-test, mostrando fuertes evidencias diagnósticas que confirmen progresión. En resumen, es recomendable combinar pruebas diagnósticas estructurales y funcionales, y utilizar las mejores estrategias de análisis a nuestro alcance, para desarrollar la complicada tarea de identificación de la progresión glaucomatosa (60, 64-65).

Las áreas debajo de las Curvas de Rendimiento Diagnóstico del SD-OCT y PAC fueron pequeñas, evidenciando diferencias con los resultados de las series de estéreo-fotografías. Las causas de estos pobres resultados son una Se realmente baja para detectar progresión por parte del OCT y PAC (10-35,3%) en relación al *gold standard* considerado. Este hecho puede deberse a varias razones. En primer lugar, las propias limitaciones de la evaluación subjetiva de fotografías del nervio óptico para identificar progresión y, particularmente, el bajo número de casos identificado por este método considerado como referencia. En segundo lugar, la existencia de diferencias temporales

en la expresión de cambios estructurales y funcionales. En tercer lugar, la sensibilidad/especificidad real de cada instrumento/ algoritmo permite probablemente identificar cambios que aun siendo reales no detecten otros instrumentos. Finalmente, y sin lugar a duda, las definiciones de progresión de cada instrumento/ algoritmo empleados en el estudio influyen en los resultados obtenidos.

10.2.3 Acuerdo / Concordancia

Se evaluó el acuerdo diagnóstico entre 2 pruebas estructurales (estéreo-fotografías del disco óptico y el SD-OCT) y una prueba funcional, la Perimetría automática computarizada (PAC). Los resultados demostraron que los métodos clásicos de detección de progresión, fotografías y PAC, clasificaron como progresión a un menor número de casos que los nuevos algoritmos automáticos del SD-OCT. Parece evidente que las 3 modalidades proporcionan diferente información, posiblemente complementaria, sobre el proceso evolutivo del glaucoma. Varias publicaciones sugieren que el rendimiento diagnóstico en la detección de empeoramiento del glaucoma varía de acuerdo al estadio de la enfermedad. La aparición de defectos iniciales en la CFNR no sería identificada por las estéreo-fotografías ni la PAC pero sí por los algoritmos implementados recientemente en el SD-OCT. Por el contrario, los resultados indican que los cambios que se producen en etapas avanzadas de la enfermedad eran mejor identificados y, por ello, serían mejor monitorizados con CV y fotografías (30,56,64-66).

El presente estudio confirma, al menos en parte, los hallazgos de estudios previos ya que la mayoría de los casos identificados como progresión por el SD-OCT (37 de 63 casos, el 58.7%) fueron inicialmente clasificados como HTO (33%) o como sospechosos de glaucoma (25.4%), es decir que se encontraban en fases iniciales de la enfermedad con poco o ningún daño glaucomatoso. Por el contrario, la mayoría de los

casos que progresaron por CV, 21 de 37 (56.8%), fueron inicialmente descritos como casos de glaucoma con DM afectadas y un daño glaucomatoso mayor. La PAC detectó cambio patológico sólo en 8 sospechosos de glaucoma (21%) y en 5 HTO (13,5%). El diagrama de Venn (figura 26) nos muestra que el mayor acuerdo diagnóstico al identificar progresión se observa en casos de glaucoma (8 casos) y sospechosos de la enfermedad (7 casos), mientras que en sólo 2 casos de HTO los test diagnósticos coincidieron en identificar progresión. Esto es esperable ya que el primer daño identificable producido por la enfermedad puede manifestarse tanto en la estructura como en la función (esto último menos frecuente con los medios diagnósticos disponibles hoy) pero, la evidencia indica y la lógica sugiere, que en realidad tiende a producirse y/o sea detectable inicialmente sólo en uno de los aspectos del daño al nervio óptico.

Además, nuestros resultados indicaron importantes diferencias en términos de acuerdo diagnóstico entre los diferentes parámetros del SD-OCT, la PAC y las fotografías. Los análisis de tendencias del SD-OCT presentaron mayor nivel de acuerdo con otras tecnologías al compararlos con los análisis de eventos del SD-OCT. Esto podría indicar mayores similitudes en las capacidades de detección y en el tiempo de aparición de los cambios entre los análisis de tendencias del OCT y las pruebas convencionales.

Varios trabajos han referido pobre concordancia entre métodos en la detección de progresión (27-30,47,57-58,60,62,66) Xin y col. compararon los cambios funcionales y estructurales detectados por el campímetro Humphrey, la perimetría de doble frecuencia, los potenciales evocados visuales multifocales, el OCT Stratus y las estéreo-fotografías. A pesar de que las tasas de progresión fueron similares entre los métodos (entre 16,4% a 23,6%), ningún caso mostró progresión en todas las pruebas diagnósticas. Once casos presentaron progresión por OCT, pero sólo 2 de estos ojos progresaron según los CV y sólo 4 presentaron cambios en las fotografías (57). Estos

resultados coinciden con los aportados por Leung y col.⁽⁵⁶⁾, quienes encontraron acuerdo de progresión en sólo 3 de 40 ojos al valorarlos con el análisis de tendencias del OCT Stratus y el análisis de tendencias de la PAC. También Strouthidis y col. encontraron pobre acuerdo (7 de 106 casos) entre la progresión detectada por la campimetría y el HRT en una muestra de 198 hipertensos oculares a la cual se siguió durante 7 años ⁽⁶⁰⁾. Alencar y col. reportaron que encontraron acuerdo total entre CV, GDX y estéreo-fotografías en 2 de 34 ojos en seguimiento durante 46 meses, obteniendo un K de 0,48, un AC1 de 0,92 y un Ppos del 35% ⁽⁵⁸⁾.

Tal y como se comentó anteriormente la falta de acuerdo a la hora de identificar progresión entre las pruebas puede ser debido a las diferencias en las capacidades de cada modalidad diagnóstica para detectar cambio patológico estructural o funcional, a los distintos momentos en que aparecen estos cambios, en cada sujeto y en conjunto de la enfermedad. Contestar si esta es una característica propia del glaucoma o una consecuencia de las capacidades de cada una de las pruebas requerirá estudios prospectivos con mayor seguimiento y mayor tamaño muestral.

10.2.4 Características de los pacientes que progresan

Este estudio intenta evaluar las características de los pacientes con glaucoma y sospecha de la enfermedad en términos de grosor de CFNR, DM y VFI que se relacionen con la detección de progresión glaucomatosa identificada por las modalidades diagnósticas más utilizadas en la actualidad. La finalidad era aportar datos al especialista que facilitasen la difícil tarea de la detección de la progresión del glaucoma.

Varias publicaciones sugieren que el rendimiento diagnóstico de la detección de progresión de un test varía de acuerdo al estadio de la enfermedad ^(26,28,63). La progresión

glaucomatosa incipiente de los estadios iniciales difícilmente será identificada por la PAC o por las series de estéreo-fotos pero sí podría ser detectada al valorar los cambios del grosor de la CFNR. Medeiros y col. detectaron con el GDX, daño precoz en una muestra de 40 sospechosos de glaucoma por apariencia del NO con CV normales, obteniendo valores de sensibilidad del 83% (67). Nuestros resultados confirman que la SD-OCT puede identificar cambios precoces en casos de HTO y sospecha de glaucoma.

Por el contrario, la evidencia existente indica que los cambios en estadios moderados y avanzados serían identificados con mayor facilidad con la PAC y las estéreo-fotos (47,56,63,65,68-69). En un estudio de Vizzeri y col, los casos de progresión por GPA de las campimetrías y estéreo-fotografías presentaron estadios más avanzados respecto a los casos de progresión detectados sólo por el escáner por láser confocal (70). En otro estudio de Medeiros y col. que incluía 98 casos con glaucoma y 246 sospechosos de la enfermedad, se comprobó que los casos con progresión por PAC y estéreo-fotos presentaban menor grosor de CFNR promedio en las visitas iniciales que los casos que no presentaron progresión por estos métodos (68). Nuestros resultados coinciden con los de estos trabajos y reafirman que los casos con progresión detectada por métodos convencionales presentan menores grosores iniciales a nivel de CFNR e índices VFI ($P < 0.05$), es decir mayor grado de daño por glaucoma que los casos de progresión identificados con instrumentos de imagen.

Con los resultados obtenidos se ha intentado describir el escenario clínico óptimo para la detección de progresión con cada una de las pruebas. Utilizando estéreo-fotografías, los casos en los que se detectó progresión tenían grosores promedios de CFNR entre 61 a 78 micras (IC 95%), con DM entre -9.5 y 0,9dB (95% IC) y VFI entre 73% y 100% (95% IC) (tabla 19). Se propone que son estos valores en los que podrá resultar más eficaz esta técnica. La mitad de los casos que progresaron por las fotografías

fueron inicialmente clasificados como glaucoma, la otra mitad como sospechosos de la enfermedad (Chi-cuadrado $p=0.187$). Los casos más avanzados de glaucoma, con grosores de CFNR más finos, con peores valores de DM y VFI, fueron detectados con mayor frecuencia por la PAC. Éstos casos presentaron grosores promedios de CFNR <76 micras, DM <-3 dB y VFI $<86\%$. El hecho de haber sido inicialmente clasificado como caso con glaucoma afecta a la probabilidad de encontrar progresión por el análisis de eventos de la campimetría ($p=0.043$). Esta relación entre la categoría “caso glaucomatoso” y la detección de progresión no se encontró al utilizar las estéreo-fotos ni el OCT (tabla 20). Estos resultados demuestran la capacidad que presenta la campimetría para identificar cambios patológicos en casos de glaucoma moderado-avanzado.

Las pruebas diagnósticas presentan, en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad, un mejor rendimiento detectando daño de forma transversal pero no parece existir la misma relación entre grado de daño y detección de progresión. Lo primero ha sido descrito prácticamente para todos los instrumentos/algoritmos y confirmado en los nuevos parámetros del SD-OCT. En un estudio reciente, Rao y col. encontraron que la precisión de los protocolos de detección daño del OCT RTVue del nervio óptico, CFNR y de la mácula, eran significativamente influenciados por la severidad de la enfermedad (graduada usando el índice VFI). Los parámetros del volumen del anillo neuro-retiniano, grosor promedio de CFNR y el complejo *Ganglion Cell-root mean square* obtuvieron áreas debajo de la curva ROC de 0,693, 0,799 y 0,779 respectivamente en casos con VFI cercanos al 99%. Mientras, que al disminuir el VFI hasta valores cercanos al 70%, todas las áreas debajo de la curva ROC se incrementaron, aumentando el rendimiento diagnóstico de los análisis (69). Leite y col. en un estudio previo que también valoraba el efecto de la gravedad de la enfermedad en la performance del OCT Cirrus, refirió que al reducir el VFI al 70%, es decir al valorar casos más

avanzados de enfermedad, el rendimiento diagnóstico de esta tecnología aumentó significativamente su área de la curva ROC de 0,822 a 0,962 (71).

Sin embargo, a la hora de la detección de la “*progresión glaucomatosa*” por SD-OCT, la relación con el grado de afectación de la enfermedad varía de manera importante. Leung y col. encontraron que la velocidad de cambio patológico en el grosor de CFNR estaba relacionada con el espesor de CFNR base o inicial. Un mayor espesor inicial de CFNR se asociaba a una mayor velocidad de disminución del grosor de CFNR (56).

10.2.5 Diferencias entre los casos que progresaron y los que no progresaron

Los valores medios de espesor de CFNR y los parámetros de función visual DM y VFI de los casos con progresión detectados por OCT prácticamente no presentaron diferencias estadísticamente significativas con los casos de no progresión por OCT. Por el contrario, los sujetos con glaucoma progresivo detectados por la PAC presentaban valores por fuera del límite de normalidad en dichas variables (DM, VFI, espesor CFNR) y eran significativamente inferiores a los valores medios de casos de no-progresión. Es probable que esta disparidad de comportamiento entre tecnologías se deba a las marcadas diferencias en la severidad de los casos con glaucoma progresivo detectados por cada método (tabla 18).

Al seguir durante 4 años con SD-OCT y PAC a 88 sospechosos de glaucoma (13 HTO y 75 con disco óptico sospechoso), Sung y col. obtuvieron resultados similares a los nuestros. Los casos que no se convirtieron a glaucoma tenían inicialmente valores de DM (SD) de -1.6 (1.8) dB y grosores promedio de CFNR (SD) de 92.2 μ m (10.5), mientras que los casos que progresaron a glaucoma presentaron inicialmente DM de -2,7dB y grosores promedio de 86.3 μ (8.8) (72). Los menores grosores de CFNR encontrados en los casos de progresión de nuestro estudio probablemente sean debido a

la inclusión de casos con daño estructural inicial por la enfermedad con CFNR ya previamente afectada, mientras que el estudio de Sung y col. no incluyó pacientes con diagnóstico de glaucoma sino con HTO o sospecha.

10.3 RESUMEN

10.3.1 La mayoría de los casos en los que se detectó progresión fueron identificados por un solo método diagnóstico. Los análisis de progresión de la PAC obtuvieron mejor rendimiento diagnóstico que los parámetros del SD-OCT. La combinación del OCT y la PAC parece incrementar el rendimiento en la detección de progresión glaucomatosa. Los resultados y la evidencia indican que se deben combinar pruebas diagnósticas estructurales y funcionales y utilizar las mejores estrategias de análisis, de eventos y de tendencias, a nuestro alcance al realizar la complicada tarea de identificación de la progresión glaucomatosa.

10.3.2 Los 3 métodos diagnósticos obtuvieron aceptables valores de PABAK, AC1 y OPA. Sin embargo, la mayoría de los casos detectados fueron identificados por un solo método diagnóstico presentando bajos valores de Ppos. Mejores resultados en términos de acuerdo se lograron entre CV y estéreo-fotografías que entre el OCT y las fotografías. Los parámetros del SD-OCT mostraron mayor acuerdo diagnóstico con las estéreo-fotografías, algo esperable dado que ambos evalúan daño estructural, que con los CV. Por último, se comprobó que los análisis de tendencias del SD-OCT coincidieron con los otros métodos diagnósticos con mayor frecuencia que con los análisis de eventos del OCT.

10.3.3. Este estudio aporta valiosa información que puede ser de utilidad en la comprensión y el manejo de la progresión de la enfermedad. Valora las relaciones entre los cambios funcionales y estructurales que se producen a lo largo de la evolución del glaucoma y cómo son identificados por las distintas tecnologías disponibles en la clínica. En la muestra analizada, la OCT identifica cambios estructurales con más facilidad al inicio de la enfermedad, mientras las fotografías y la campimetría lo hacen con más facilidad en fases más avanzadas. Existen diferencias estadísticamente significativas entre

los casos de progresión y no-progresión en términos de espesor de CFNR, DM y VFI, pero estas diferencias no son homogéneas entre las diferentes pruebas ni lo son entre las diferentes estrategias de análisis de un mismo test diagnóstico.

10.4 IMPLICACIONES CLÍNICAS

Nuestros resultados sugieren que, en la Práctica Clínica, el OCT obtendría un mejor rendimiento detectando progresión en escenarios pre-perimétricos y estadios tempranos de la enfermedad. En cambio, si se pretende valorar e identificar progresión en estadios más avanzados probablemente tendría mayor utilidad clínica la perimetría o las estereofotografías. Parece, por tanto, recomendable combinar pruebas diagnósticas estructurales y funcionales y utilizar las mejores estrategias de análisis a nuestro alcance al realizar la complicada tarea de identificación de la progresión glaucomatosa en la que se basan muchas de las decisiones terapéuticas.

Por otro lado, los resultados obtenidos mejoran el entendimiento de la compleja relación entre deterioro glaucomatoso estructural y funcional y podrían tener implicaciones clínicas en el uso del OCT para la detección de la progresión de la enfermedad.

11 CONCLUSIONES

11 CONCLUSIONES

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (PRIMERA PUBLICACIÓN) *Revista española de glaucoma e hipertensión ocular 2014;4(1):240-245. ISSN:2174-6125.*

1. Los análisis de progresión de la perimetría automática computarizada, tanto el de eventos como el de tendencias, obtuvieron mejor rendimiento a la hora de identificar empeoramiento o progresión que los parámetros del tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro.
2. La combinación del tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro y la perimetría automática computarizada en el seguimiento de los pacientes con glaucoma o hipertensión ocular parece incrementar el rendimiento en la detección de progresión por glaucoma.

ACUERDO DIAGNOSTICO (SEGUNDA PUBLICACIÓN) *Investigative Ophthalmology & Visual Science, February 2015, vol 56, N°.2 1253-1260. 2013.*

1. Los 3 métodos diagnósticos obtuvieron aceptables valores de acuerdo utilizando las medidas de concordancia (Kappa ajustado al sesgo ajustado a la prevalencia, Índice de primer orden de Gwet y Proporción de coincidencias frente al total). Sin embargo, la mayoría de los casos detectados fueron identificados por un solo método diagnóstico presentando bajos valores de Porcentaje de acuerdo positivo de Cicchetti-Feinstein.
2. Se lograron mejores resultados en términos de acuerdo en la detección de progresión entre la perimetría automática computarizada y las estereofotografías

que entre el tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro y las fotografías.

3. Los parámetros del tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro mostraron mayor acuerdo en la identificación de empeoramiento con las estereofotografías que con la perimetría automática computarizada.
4. Los análisis de tendencias del tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro coincidieron con los otros métodos de detección de progresión con mayor frecuencia que el análisis de eventos.

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PROGRESION
GLAUCOMATOSAA (TERCERA PUBLICACIÓN) *Journal of Glaucoma.* 2016
*Mar;25(3):e229-35.***

1. Los casos que progresaron por perimetría automática computarizada y fotografías presentaron un mayor grado de daño funcional y estructural por glaucoma.
2. Al contrario, los casos clasificados como con progresión significativa por el tomógrafo de coherencia óptica con dominio de espectro presentaron un menor grado de daño por glaucoma.

12 REFERENCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia Feijoo J, Garcia Sanchez J: Glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid. 1999;pag 5.
2. Aguilar Estévez JJ,Abreu Reyes JA. Concepto, epidemiología y clasificación. Curso de formación continuada en glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid. 2007: Pag 1.
3. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL. Advanced Glaucoma Intervantion Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advance Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-1635.
4. Leske MC, Heijl A, Hussein M y col. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:48-56.
5. Martínez de la Casa JM.Factores de Riesgo.Población de riesgo. . Curso de formación continuada en glaucoma. Editores Médicos S.A. Madrid. 2007: Pag 2-3.
6. Antón A, Andrada MT, Mujica V et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13:371-6.
7. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project.*Ophthalmology*. 1998;105(4):733–739.
8. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1439–1448.
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262–267.

10. Schmier JK, Halper MT, Jones ML. The economic implications of glaucoma: a literature review. *Pharmacoeconomics* 2007;25:287-308.
11. Egea Estopiñan MC. Capacidad diagnóstica de la Tomografía óptica de Coherencia en el Glaucoma mediante el desarrollo y validación de un nuevo algoritmo multivariante. Tesis Doctoral, Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Universitario Miguel Servet. 2009.
12. User manual Cirrus HD-OCT 4.0. Carl Zeiss Meditec, Inc. 2009.2
13. Nguyen P, Chopra V. Applications of optical coherence tomography in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Jan;24(1):47-52.
14. Ehlers JP, Tao YK, Srivastava SK. The value of intraoperative optical coherence tomography imaging in vitreoretinal surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 May;25(3):221-7.
15. Nordmann JP. Optical Coherence Tomography & Optic Nerve. Principles of OCT. Laboratorios Thea 2014.
16. Lau T, Wong I, Lu L et col. En-face optical coherence tomography in the diagnosis and management of age-related macular degeneration and polypoidal vasculopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2015 May; 63(5): 378-383.
17. European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma. Segunda Edición. 2003. Ed: Dogma, Savona (Italy), Pages 1-30N
18. De Leon-Ortega JE. Discrimination between Glaucomatous and Nonglaucomatous Eyes Using Quantitative Imaging Devices and Subjective Optic Nerve Head Assessment. *Invest Ophthal Vis Sci* 2006;47:3374-3380).
19. Castany M, Dou Sáenz de Vizmanos A. Progresión de Glaucoma en Fotografías de Papila. Tema 2. Guía Práctica de Progresión en Glaucoma. EUNSA.2014. Navarra.

20. Jampel HD, Friedman D, Quienley H et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.*2009;147(1):39-44.31.
21. Azuara-Blanco A, Katz LJ, Spaeth GL et al. Clinical agreement among glaucoma experts in the detection of glaucomatous changes of the optic disk using simultaneous stereoscopic photographs.*Am J Ophthalmol.* 2003 Nov;136(5):949-50.
22. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness, *Br J Ophthalmol*, March 2009.
23. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology.*2009;116:1257-63.
24. Mwanza J-C, Chang R, Budenz D et al. Reproducibility of peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Nerve Head Parameters measured with Cirrus HD-OCT in Glaucomatous Eyes. *IOVS*, November 2010, Vol.51, No.11.
25. Sánchez-García M, Rodríguez de la Vega M, González-Hernández M et al. Variabilidad interindividual y reproducibilidad de tres métodos de medida del espesor de la capa de fibras nerviosas.*ARCH SOC ESP OFTALMO.* 2013;88(10):393-397.
26. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. Detection of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol vis Sci.*2009; 50: 1675-1681.

27. Vizzeri G, Weinreb RN, Martinez de la Casa JM, et al. Clinicians agreement in establishing glaucomatous progression using the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology*.2009;116:14-24.
28. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. A comparison of rates of change in neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer thickness in progressive glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2010;51:3531-9.
29. Saarela V, Falck A, Airaksinen PJ, et al. The sensitivity and specificity of Heidelberg Retina Tomograph parameters to glaucomatous progression in disc photographs. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jan;94(1):68-73.
30. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:464-70.
31. Leung CK, Chiu V, Weinreb RN, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Progression in Glaucoma: A comparison between Spectral-Domain and Time-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*.2011;118:1558-62.
32. Lopez-Peña MJ, Ferreras A, Polo V. et al. Relationship between standard automated perimetry and retinal nerve fiber layer parameters measured with laser polarimetry. *Arch Soc. Esp. Oftalmol*. 2010;85(1):22-31.
33. Caprioli J, Nouri-Mahadavi K, Law S K, et al. Optic disc imaging in perimetrically normal eyes of glaucoma patients with unilateral field loss. *Tras Am Ophthalmol Soc*. Vol 104. 2006.
34. Poli A, Strouthidis N, Ho T, et al. Analysis of HRT Images: Comparison of Reference Planes. *Ophthalmol Vis ci*. 2008;49:3970–3975) DOI:10.1167/iops.08-1764.

35. Larrosa Poves JM, Polo Llorens V, Gil Arribas L. Progresión del Glaucoma con HRT. Tema 7. Guía Práctica de Progresión en Glaucoma. EUNSA.2014. Navarra.
36. Tan JH, Garway-Heath DF, Hitchings. Variability across the optic nerve head in iscanning laser tomography. Br J Ophthalmol 2003;87:557-559.
37. Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb R et al. Performance of confocal Scanning Laser Tomograph Topographic Change Analysis (TCA) for assessing Glaucomatous Progression. Invest Ophthalmol Vis. Sci.2009 Feb.50(2):691-701.
38. García Feijoo J. Progresión del Glaucoma con Polarimetría Laser. Guía práctica De progresión en Glaucoma. EUNSA.2014. Navarra.
39. Borque E, Ferreras A, Polo V y col. Capacidad Diagnóstica del GDx VCC para el diagnóstico del glaucoma. ARCH SOC ESP OFTALMOL 2008; 83: 357-364
40. Kotowski J, Wollstein G, Lindsey s, et al. Clinical Use of OCT in Assessing Glaucoma Progression. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011 July ; 42
41. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. Ophthalmology. 2012;119:1858-1866.
42. Savini G, Carbonelli M, Parisi V et al. Repeatability of optic nerve head parameters measured by spectral domain OCT in healthy eyes. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011 May-Jun; 42(3):209-15.
43. Na JH, Sung KR, Lee JR et al. Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2013 Jul;120(7): 1388-95.
44. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-

- optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 21;52(11):8323-9.
45. Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M et al. Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy Studies.
46. Guitierrez Diaz E. *Perimetría Computarizada Convencional (Blanco/Blanco). Técnicas exploratorias en Glaucoma. Actualización e Interpretación de las Técnicas Diagnósticas en Oftalmología.* Ene Ediciones, SA.Madrid. 2008
47. Kerrigan-Baumrind L, Quigley H, Pease E et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* March 2000, Vol.41, No.3.
48. Werner EB, Petrig B, Krupin T, et col. Variability of automated visual fields in clinically stable glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989 Jun; 30(6):1083-9.
49. Inoue Y, Kato K, Kamata S et col. Reproducibility in the global indices for multifocal visual evoked potentials Humphrey visual fields in controls and glaucomatous eyes within 2 –year period. *Doc Ophthalmol.* 2015 Oct;131(2):115-24.
50. Bengtsson B and Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate progression. *Am J Ophthalmol.* Feb 2008;145(2):343-53.
51. Antón A y Ayala Eleonora. 10 consejos prácticos para detectar progresión en el campo visual. Editorial Glosa.S.L.BCN.España.
52. Antón A, Pazos M, Navero JM, et al. Glaucoma progression detection: agreement, sensitivity, and specificity of expert visual field evaluation, event analysis, and trend analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Mar-Apr;23(2):187-95.

53. Kovalska MP, Bürki E, Schoetzau A, Orguel SF, Orguel S, Grieshaber MC. Clinical evaluation of a novel population-based regression analysis for detecting glaucomatous visual field progression. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011 Apr;228(4):311-7.
54. Holló G, Naghizadeh F. Evaluation of Octopus Polar Trend Analysis for detection of glaucomatous progression. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Jun. DOI: 10.5301/ejo.5000504.
55. Naghizadeh F, Holló G. Detection of early glaucomatous progression with Octopus Cluster Trend analysis. *J Glaucoma.* 2014 Jun-Jul;23(5):269-75.
56. Leung C, Cheung C, Weinreb R, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: A study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:217–222
57. Xin D, Greenstein V, Ritch R, et al. A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma. *IOVS*, January 2011, Vol 52, No.1.
58. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 2010;117:462-470.
59. Breusegem C, Fieuws S, Stalmans I, et al. Agreement and accuracy of non-expert ophthalmologists in assessing glaucomatous changes in serial stereo optic disc photographs. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):742-6. Epub 2010 Nov 4.
60. Strouthidis NG, Scott A, Peter NM, Garway-Heath DF. Optic disc and Visual Field Progression in Ocular Hypertensive Subjects: Detection Rates, Specificity, and Agreement. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:2904–2910.

61. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol.2002;120:1268-79.
62. Moreno-Montañes J, González N, Bonet E, et al. Detection of progression in glaucoma using guided progression analysis (GPA) of Cirrus OCT. ARVO poster presentation may 1-5, 2010, Fort Lauderdale, FL.
63. Suh MH, Park KH, Kim H, et al. Glaucoma progression after first-detected disc hemorrhage by Optical Coherence tomography. J Glaucoma.Vol 21, N°6, August 2012.
64. Bowd C, Zangwill L, Medeiros FA, et al. Structure-Function Relationships shown by CSLO, OCT, and SLP. IOVS, July 2006, Vol.47, No.
65. Hood DC, Anderson SC, Wall M, et al. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. Invest. Ophthalmol Vis Sci 2007;48:3662-8.
66. Moon BG, Sung KR, Cho JW, et al. Glaucoma Progression Detection by Retinal Fiber Layer Measurement using Scanning Laser Polarimetry: Event and Trend Analysis. Korean J Ophthalmol 2012;26(3):174-181.
67. Medeiros F, Vizzeri G, Zangwill L et al. Comparison of Retinal Nerve fiber Layer and Optic Disc Imaging for Diagnosing Glaucoma in Patients Suspected of Having the Disease. Ophthalmology.2008;115:1340-1346.
68. Medeiros F, Alencar L, Zangwill L, et al. The Relationship between Intraocular Pressure and Progressive Retinal Nerve Layer Loss in Glaucoma. Ophthalmology.2009 June; 116(6): 1125-33.e1-3.
69. Rao H, Leite M, Weinreb R et al. Effect of disease severity and Optic disc size on Diagnostic accuracy of RTVue Spectral Domain Optical Coherence Tomograph in Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. March 2011, Vol. 52 N.3.

70. Vizzeri G, Bowd C, Weinreb R et al. Determinants of Agreement between the confocal scanning laser tomograph and standardized assessment of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2010 October;117(10): 1953-1959.
71. Leite M, Zangwill L, Weinreb R et al. Effect of disease severity on the Performance of Cirrus Spectral.Domain OCT for Glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. August 2010,Vol 51, N. 8
72. Sung K, Kim S, Lee Y, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Normative Classification by Optical Coherence Tomography for Prediction of Future Visual Field Loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. April 2011, Vol.52, No.5.

13.PUBLICACIONES EN FORMATO DE IMPRESIÓN

