

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y MEDICINA



**ELECTRORRETINOGRAMA PATRÓN Y SU
UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ
DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO
ABIERTO**

TESIS DOCTORAL

Ana María Guadilla Borrás
Director Dr. Pablo Zaragoza Casares
Tutor: Prof. José Luis Encinas
Madrid 2017

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor Miguel Ángel Zato, por darme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral, por su disponibilidad y su gran capacidad de trabajo, lo que me motiva y empuja a ser mejor profesional.

Al Doctor Pablo Zaragoza, ya que sin él no hubiera aprendido sobre la disciplina de la electrofisiología. Sin su ayuda y consejos, no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Al Profesor José Luis Encinas, por su apoyo en la elaboración de este trabajo.

A todos los compañeros, con los que he coincidido, porque de todos he podido aprender.

A José María Bellón, miembro del departamento de estadística del Hospital Universitario Gregorio Marañón, y a Juan José Granizo Martínez, miembro del departamento de epidemiología del Hospital Universitario Infanta Cristina, por su contribución y ayuda en el análisis estadístico.

A mi familia, especialmente a mis padres, por su cariño, su ayuda y apoyo incondicional, ya que sin ellos, no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A José, por todos estos maravillosos años compartidos a su lado, ayudándome a crecer tanto en el aspecto personal como en el profesional. Gracias por creer siempre en mí.

A mis hijos, por ser mi motivación para seguir superándome.

ABREVIATURAS.

1. **ASB:** valores de luminosidad.
2. **AHIA:** ancho horizontal integrado del anillo.
3. **ANOVA:** análisis de la varianza.
4. **AVG THICK:** promedio global de la capa de fibras nerviosas
5. **BMU:** biomicroscopía ultrasónica.
6. **C/D:** cociente copa/ disco.
7. **CFN:** capa de fibras nerviosas de la retina.
8. **CFNR:** capa de fibras nerviosas de la retina.
9. **CGR:** células ganglionares de la retina.
10. **CGL:** cuerpo geniculado lateral.
11. **CIGTS:** collaborative initial glaucoma treatment study.
12. **CMSI:** cociente medio superior/inferior
13. **CNO:** cabeza del nervio óptico.
14. **CNTGS:** collaborative normal tension glaucoma study.
15. **CV:** campo visual
16. **D:** dioptrías.
17. **DB:** decibelio.
18. **DM:** índice perimétrico de desviación media.
19. **DE:** desviación estándar.
20. **DEP:** desviación estándar del patrón.
21. **DP:** diámetro papilar.
22. **DSM:** índice perimétrico de desviación estándar de la media.
23. **DSMC:** índice perimétrico de desviación estándar de la media corregido.
24. **DTL:** Electrodo activo descrito por Dawson – Trick –Litzkow.
25. **E:** especificidad.
26. **ERG:** electroretinograma.
27. **FCF:** frecuencia crítica de fusión
28. **FDT:** perimetría de doble frecuencia.
29. **FTM:** función de transferencia modulada.
30. **FVN:** fracción de verdaderos negativos.
31. **FVP:** fracción de verdaderos positivos.

32. **FZ:** electrodo de masa en la frente.
33. **GDX:** polarímetro láser.
34. **GPAA:** glaucoma primario de ángulo abierto.
35. **GPS:** glaucoma probability score.
36. **HIRW:** horizontal integrado rim width.
37. **HRP:** high pass resolution perimetry o perimetría de anillos.
38. **HRT:** tomógrafo retiniano de heidelberg.
39. **HTO:** hipertenso ocular.
40. **HZ:** hercios.
41. **I AVG:** valor promedio inferior
42. **ICSI:** integral del cociente superior/inferior
43. **I MAX:** valor máximo inferior
44. **ISCEV:** Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión.
45. **MRA:** análisis de regresión de moorfield.
46. **MOI:** motilidad ocular intrínseca.
47. **MS:** milisegundos.
48. **N35:** primera onda negativa del electroretinograma patrón.
49. **N95:** segunda onda negativa del electroretinograma patrón.
50. **NFA:** analizador de la capa de fibras nerviosas.
51. **NFI:** índice de fibras nerviosas.
52. **NFL:** capa de fibras nerviosas de la retina.
53. **NM:** nanómetros.
54. **NP:** índice p50 - n95.
55. **OCT:** tomógrafo de coherencia óptica.
56. **OD:** ojo derecho.
57. **OHTS:** ocular hypertension treatment study.
58. **OI:** ojo izquierdo.
59. **OMS:** organización mundial de la salud.
60. **ONCE:** organización nacional de ciegos españoles.
61. **P100:** onda positiva de los potenciales evocados visuales.
62. **P50:** onda positiva del electroretinograma patrón.
63. **PERG:** pattern-electrorretinograma.
64. **PEV:** potenciales visuales evocados.
65. **PHG:** Prueba de hemicampo de glaucoma.

66. **PHNR:** respuesta negativa fotópica del electroretinograma.
67. **PIO:** presión intraocular.
68. **PMT:** perimetría de modulación temporal.
69. **R:** coeficiente de correlación.
70. **RNR:** rodete neuroretiniano.
71. **ROC:** curvas de rendimiento diagnóstico.
72. **RVN:** razón de verosimilitud negativa.
73. **RVP:** razón de verosimilitud positiva.
74. **S:** sensibilidad.
75. **S AVG:** valor promedio superior.
76. **SF:** sita fast.
77. **S MAX:** valor máximo superior.
78. **SS:** sita estándar.
79. **SEO:** sociedad española de oftalmología.
80. **SITA:** swedish interactive thresholding algorithm
81. **SLO:** oftalmoscopio con escáner láser.
82. **SLT:** tomógrafo con escáner láser.
83. **SM:** sensibilidad media.
84. **SNC:** sistema nervioso central.
85. **SPSS:** paquete estadístico utilizado en la tesis.
86. **SRC:** unidades de resolución espacial y contraste.
87. **SWAP:** perimetría de longitud de onda corta.
88. **TCD:** tonómetro de contorno dinámico
89. **TOP:** perimetría orientada por tendencias.
90. **V:** Varianza de pérdida.
91. **VCC:** variable de compensación corneal.
92. **VFI:** Índice de función visual.
93. **VIRA:** vertical integrado rim área.
94. **μV:** microvoltios.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: El glaucoma es una neuropatía óptica que se caracteriza por el desarrollo progresivo e irreversible tanto de cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico (CNO) y en la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), como cambios funcionales con la consecuente reducción paulatina del campo visual.

No existe unanimidad a la hora de establecer cuál de estos daños es posible detectarlo primero, el estructural o el funcional, pero resulta poco verosímil estudiar los cambios anatómicos precoces provocados por la muerte de celular, sin pensar en una previa disfunción de dichas células ganglionares. Por ello, resulta razonable y ha sido objetivo en los últimos años, intentar encontrar pruebas que detecten esas alteraciones funcionales para poder establecer un tratamiento eficaz a tiempo, cuando el daño aún resulta reversible, antes de que se produzca la muerte celular. Es decir, establecer pruebas de diagnóstico precoz capaces de detectar daño funcional incipiente en las células ganglionares (CG) de pacientes hipertensos oculares (HTO) antes de que se produzca el daño neurológico propio del glaucoma.

Numerosos autores coinciden en que el electroretinograma patrón (PERG), objeto de estudio de este trabajo, es la técnica electrofisiológica más sensible para detectar dichas alteraciones funcionales en las células ganglionares.

OBJETIVO: El propósito de nuestro trabajo, a través de un estudio prospectivo, comparativo y observacional, es analizar si el PERG supone una técnica diagnóstica reproducible, que nos ayude a detectar precozmente, a través de los cambios que

experimentan sus valores, aquellos pacientes hipertensos oculares en los que las células ganglionares comienzan a experimentar alteraciones funcionales. A su vez estudiaremos cuáles son los cambios electrofisiológicos que más se asocian con esta disfunción celular. También valoraremos en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) establecido, si existe correlación entre las alteraciones que presentan los parámetros del PERG con los índices globales de daño perimétrico DM (defecto difuso) y DSM (defecto focal) de la perimetría blanco – blanco, así como con los parámetros obtenidos en la tomografía de coherencia óptica (OCT).

MATERIAL Y MÉTODOS: Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral se realizó un estudio prospectivo, en el que se incluyeron de forma consecutiva un total de 280 ojos de 147 pacientes, de los cuales se perdieron 10 ojos como consecuencia de que los pacientes a estudio no acudieron a sus revisiones o finalmente no cumplían los criterios estipulados para el estudio. Así, para la elaboración de esta tesis partimos de un total de 270 ojos de 141 pacientes los cuales se distribuyeron: 48 ojos de 24 pacientes en el grupo control, 149 ojos de 78 pacientes en el grupo de pacientes hipertensos oculares (HTO), grupo que se subdividió a su vez en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico (80 ojos de 39 pacientes), y en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento médico (69 ojos de 39 pacientes), y 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

A todos los pacientes se les realizó, además de una historia clínica y exploración ocular completa, una perimetría automatizada blanco-blanco (Humphrey, HFA II), tomografía de coherencia óptica (OCT Stratus 3.0) y un electroretinograma patrón (Retiport Roland Consult). En el grupo de pacientes control y en el grupo de pacientes HTO, el PERG fue repetido 6 meses después.

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

RESULTADOS: En el grupo de pacientes normales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del PERG obtenidos en la exploración realizada al inicio del estudio y los obtenidos 6 meses después.

Sin embargo en el grupo de pacientes HTO si se observaron diferencias estadísticamente significativas en las amplitudes de las ondas P50, N95 y el índice NP, observando que en aquellos pacientes HTO en los que se establecida tratamiento médico, la tendencia media de estos valores del PERG era hacia la mejoría, sin embargo en aquellos pacientes en los que no se establecida tratamiento y se les observaba, la tendencia media era hacia el empeoramiento de estos valores.

Se comparó los valores obtenidos para las ondas N35, N95, P50 y el índice NP del PERG, entre los pacientes controles sanos y los pacientes diagnosticados de GPAA, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en todas ellas. Mediante curvas ROC pudimos establecer aquellos valores que nos proporcionaba una alta rentabilidad diagnóstica entre pacientes sanos y pacientes con glaucoma establecido, tomando como valores normales $N95 > 1 \mu V$, $P50 > 1,6 \mu V$ y $NP > 2,1 \mu V$.

CONCLUSIONES: El PERG constituye una técnica adecuada para el diagnóstico precoz de sufrimiento celular ganglionar, y por tanto para el diagnóstico precoz de glaucoma, siendo el valor electrofisiológico que mejor representa estas modificaciones funcionales la amplitud de la onda N95 y del índice NP. Pero también, debido a su correlación con las pruebas funcionales y estructurales, puede ser una herramienta útil

en la toma de decisiones en el tratamiento de pacientes con daño glaucomatoso ya establecido.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS.	2
ABREVIATURAS.	3
RESUMEN.	6
ÍNDICE.	10
1. INTRODUCCIÓN.	14
1.1. Desarrollo histórico del conocimiento de la enfermedad glaucomatosa.	15
1.2. Definición del glaucoma.	17
1.3. Epidemiología y factores de riesgo.	17
1.4. Dinámica del humor acuoso y presión intraocular.	21
1.5. Nociones anatomofisiológicas.....	29
1.5. A. Estructuras de recepción.	29
1.5. B. Estructuras de transmisión.	30
1.5. C. Estructuras de percepción.	32
Estructura de la cabeza del nervio óptico.	33
1.6. Células ganglionares en el glaucoma.	35
1.7. Pérdida de las células ganglionares relacionada con la edad.	38
1.8. Clasificación de los glaucomas.	39
1.9. Importancia del diagnóstico precoz.....	42
1.10. Técnicas diagnósticas del glaucoma.....	44
1.10.1. Tonometría.	45
1.10.2. Tonografía.	50
1.10.3. Gonioscopia.	50
1.10.4. Pruebas funcionales.	54
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	120
2.1. Justificación.....	120

2.2. Objetivos.....	121
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	124
3.1. Población muestral.....	125
3.2. Criterios de selección.....	125
3.3. Grupos específicos del estudio y protocolos del estudio.....	132
3.3.1. Grupo 0 (grupo control o pacientes sanos).....	132
3.3.2. Grupo 1 (grupo de pacientes hipertensos oculares).....	133
3.3.3. Grupo 2 (grupo de pacientes con GPAA).....	136
3.4. Técnicas realizadas en el estudio.....	137
3.4.1. Refracción.....	137
3.4.2. Medida de la PIO.....	137
3.4.3. Paquimetría ultrasónica.....	138
3.4.4. Gonioscopia.....	138
3.4.5. Perimetría automatizada humphrey blanco blanco.....	138
3.4.6. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	139
3.4.7. Electrorretinograma patrón (PERG).....	140
3.4.8. Potenciales evocados visuales (PEV).....	143
4. Diseño de los estudios realizados.....	143
4.1. Estadística descriptiva del grupo de pacientes control (o sanos).....	143
4.2. Estudio de reproducibilidad del PERG en pacientes control.....	144
4.3. Estadística descriptiva del grupo de pacientes con GPAA.....	145
4.4. Estadística descriptiva del grupo de pacientes con hipertensión ocular.....	146
4.5. Estudio de relación entre los valores de pio y los valores electrofisiológicos del PERG en el grupo de pacientes con HTO.....	147
4.6. Estudio de correlación en pacientes hipertensos oculares entre parámetros del PERG y variaciones en la PIO.....	148
4.7. Estudio comparativo entre grupos de los valores del PERG.....	150
4.8. Curvas de rendimiento diagnóstico (ROC), sensibilidad y especificidad.....	150
4.9. Estudio de distribución de valores electrofisiológicos del PERG alterados en pacientes con HTO.....	151

4.10. <i>Estudio de correlación entre los índices perimétricos de daño funcional, parámetros de OCT de cfn y parámetros del PERG en pacientes con GPAA.</i>	152
5. Análisis estadístico.....	153
4. RESULTADOS	155
4.1. Estadística descriptiva del grupo de pacientes control (o sanos).	156
4.2. Estudio de reproducibilidad del PERG en pacientes normales.	157
4.3. Estadística descriptiva del grupo de pacientes con hipertensión ocular al inicio del estudio.	159
4.4. Estadística descriptiva del grupo de pacientes con GPAA.....	165
4.5. Estudio de relación entre los valores de pio y los valores electrofisiológicos obtenidos en el perg en el grupo de pacientes con HTO.	167
4.6. estudio de correlación en pacientes hipertensos oculares entre parámetros del perg y variaciones en la PIO.....	170
4.7. Estudio comparativo entre grupos de los valores obtenidos en el PERG.....	184
4.8. Curvas de rendimiento diagnóstico (ROC), sensibilidad y especificidad.	188
4.9. Estudio de distribución de valores electrofisiológicos del PERG alterados en pacientes con hto.	192
4.10. Estudio de correlación entre los índices perimétricos de daño funcional, parámetros de oct de cfn y parámetros del perg en pacientes con GPAA.	203
5. DISCUSIÓN	208
5. A. Consideraciones sobre la metodología del estudio y sus limitaciones.	210
5. B. Consideraciones sobre la técnica electrofisiológica empleada.	215
5.c. Consideraciones sobre los objetivos de este estudio.	218
5. C.1. <i>Primer objetivo: reproducibilidad del PERG. Puntos de corte de normalidad del PERG en nuestra población de estudio.</i>	218
5. C.2. <i>Segundo objetivo: ¿es el PERG útil en el diagnóstico precoz del glaucoma?</i>	221
5. C.3. <i>Tercer objetivo: ¿el PERG podría ser útil como herramienta en la adecuación del tratamiento hipotensor de nuestros pacientes?</i>	224
5. C.4. <i>Cuarto objetivo: correlación entre los índices perimétricos de daño funcional, parámetros de OCT de CFN y parámetros del PERG en pacientes con GPAA.</i>	229

5. D. Consideraciones sobre las distintas técnicas de diagnóstico en pacientes sospechosos de glaucoma y glaucoma establecido.....	232
6. CONCLUSIONES	236
7. BIBLIOGRAFÍA	238
8. ILUSTRACIONES Y TABLAS	266

1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. DESARROLLO HISTÓRICO DEL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD GLAUCOMATOSA.

La palabra glaucoma proviene del griego *glaukos*, que significa *de color verde mar* (1), y será en los *Aforismos* de Hipócrates, dónde por primera vez se menciona el término *glaucoma* como diagnóstico médico, refiriéndose a un grupo de enfermedades que tenían en común una pérdida de visión asociado a un *cambio de color en el área pupilar*. Durante este periodo se confundía con frecuencia el glaucoma y las opacidades del cristalino.

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

Fue Banister, quien en 1626 menciona en un texto por vez primera la *elevación de la presión intraocular* como signo distintivo de esta enfermedad, convirtiéndose en 1820 en una característica generalizada en todos los textos para definir a la enfermedad glaucomatosa.

Entre 1830 y 1854, William Mackenzie defiende que la enfermedad tiene una presentación *aguda o crónica* y que termina en una atrofia ocular con o sin perforación

del globo. Fue el primero en mencionar una posible solución quirúrgica a través de una esclerectomía posterior (2).

Sera Eduard Jaeger, oftalmólogo austriaco, el primero en definir las características oftalmoscópicas del disco óptico en el glaucoma (3). También lo confirma Albrecht von Graefe pocos meses después en una publicación. Es este y su equipo los que mayor tiempo dedican al conocimiento de la enfermedad (4), los que mencionan la importancia de la presión intraocular y los que acuñan el concepto de “*amaurosis con excavación del nervio óptico*” (5). Incluso, son capaces de distinguir ya entre *glaucomas primarios y secundarios*.

Priestley Smith especula en 1879, sobre cuáles son los mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad que durante el siguiente siglo tanta controversia produjeron: para él, la excavación glaucomatosa no sería solamente el resultado mecánico de un aumento de la presión intraocular, sino que incluirían cambios vasculares y alteraciones en la nutrición en el área del disco y alrededores que con tiempo conducen a la atrofia del nervio óptico (6).

En la década 1930-1940, Otto Barkan es el que instituyó formalmente la exploración del ángulo mediante *gonioscopia* y estableció las bases teóricas para diferenciar el glaucoma por *cierre angular* de los glaucomas de *ángulo abierto*.

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

1.2. DEFINICIÓN DEL GLAUCOMA.

Tradicionalmente el glaucoma se ha definido como una neuropatía óptica caracterizada por alteraciones del campo visual y de la papila óptica, para la que la elevación de la presión intraocular (PIO) se sigue considerando el principal factor de riesgo, aunque no es el único factor patogénico para el desarrollo de enfermedad (7).

El glaucoma no es una entidad clínica aislada, engloba una serie de enfermedades crónicas y progresivas de diversas etiologías, cuyo rasgo común es el ser neuropatías ópticas adquiridas caracterizadas por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). Como resultado, se producen cambios histopatológicos en la papila que dan lugar a la pérdida de células ganglionares. Cuando esta pérdida es significativa (superior al 40-50% de los axones del nervio óptico), los pacientes desarrollan defectos en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico (8). La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas (CFN)(9). Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la capa de fibras nerviosas o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un campo visual convencional normal.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental por detrás de la catarata y, a diferencia de esta última, se caracteriza por ser *irreversible*. Se estima

que existen en el mundo aproximadamente 66,8 millones de afectados por glaucoma de los cuales 6,7 millones presentan ceguera bilateral. La prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en el mundo en la raza caucásica oscila entre el 1% y el 2%(10–13). En España, la prevalencia entre la población de 50 a 60 años es del 1% al 2% aumentando al 3-4% en mayores de 70 años (14).

Como decimos, existen variaciones en su prevalencia en cuanto a la edad y también entre los distintos grupos étnicos.

-Es probable que con la *edad* se produzca no solo un incremento progresivo de la resistencia al flujo del humor acuoso, con su consecuente aumento de la presión intraocular, sino también un aumento de la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico, apuntando las últimas teorías a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad, lo cual puede dar una explicación a estos hechos(15).

-Por otro lado, la población *negra* (16) tiene una incidencia 3 a 4 veces mayor de sufrir esta enfermedad 18 y la posibilidad de que progrese provocando ceguera es de casi el doble¹⁹. Estos datos parecen guardar relación con una mayor vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico a la presión intraocular, así como a las mayores dificultades que se presentan en determinadas zonas a la hora de recibir y mantener el tratamiento.

Pero existen otros factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad además de la edad y de los factores raciales, como son la coexistencia de miopía (17), hipertensión ocular, diabetes(18)(19), hipertensión sistémica (20) o antecedentes familiares de glaucoma (21).

Así los sujetos *miopes* son de 2 a 3 veces más propensos a desarrollar la enfermedad. Puede que este hecho guarde relación con la dificultad que conlleva la interpretación del estudio de la papila y del campo visual en estos pacientes, así como al mayor control oftalmológico que requieren, lo que permite un diagnóstico más precoz.

Otro dato a tener en cuenta es que, las anomalías presentes en la microcirculación de pacientes *diabéticos*, así como una reducción del flujo arterial a nivel del nervio óptico en pacientes con *hipertensión arterial*, guarde relación con la mayor incidencia de glaucoma crónico simple en estos pacientes. Sin embargo, es cierto que estos pacientes son sometidos a un control médico y un análisis morfológico y funcional de la capa de fibras nerviosas mucho más riguroso que el resto de la población y esto puede que repercuta con un diagnóstico más precoz.

También es importante mencionar que aproximadamente el 15-25% de los pacientes con glaucoma crónico simple tienen antecedentes familiares de glaucoma. El mecanismo de transmisión se desconoce, es posible que intervengan múltiples factores hereditarios.

Pero si bien es cierto, es la *presión intraocular* el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo del glaucoma. La PIO media en el adulto es de 15 mmHg con una desviación estándar de 3 mmHg. Existe una variación diurna en la PIO con un rango de 3-6 mmHg, siendo más alta entre las 2 y 3 de la madrugada. Una PIO de 21mmHg o con cifras superiores (valor normal más dos desviaciones estándar) es menos común en la población general, considerándose a los pacientes que presenten estos valores como hipertensos oculares (HTO) si presentan el

campo visual dentro de la normalidad. Estos pacientes son sospechosos de desarrollar glaucoma, aunque no todos los pacientes hipertensos oculares desarrollarán la enfermedad.

Aunque para el diagnóstico de glaucoma no es necesario que la PIO esté elevada, esta sigue siendo el factor de riesgo más importante y sobre el que se puede actuar con mayor eficacia.

Por otro lado, el espesor corneal central (CCT) influye en la precisión de la medición de la PIO. Las córneas delgadas o finas son un factor de riesgo para encontrar un GPAA avanzado en el diagnóstico según la escala AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) (22,23). En estas corneas la medida de presión intraocular con tonometría de aplanación de Goldmann infraestima la PIO real. Sin embargo esto solo es cierto en promedio de grandes poblaciones. Lo cierto es que la relación PIO/CCT es en realidad bastante débil y varía de un estudio a otro, haciendo que corregir el valor de PIO obtenido basándose en la CCT no sea práctico. Así mismo, en el estudio de hipertensión ocular el riesgo aumentado en relación a las córneas delgadas no se explica exclusivamente por la infraestimación de la PIO, sino que las córneas delgadas pueden ser un marcador para un aumento de susceptibilidad del nervio óptico y de las condiciones de la lámina cribosa.

También merece la pena hacer mención a una nueva área abierta de interés clínico que consiste en el estudio de la biomecánica de la córnea. La “histéresis corneal”, es una propiedad resultado de la amortiguación viscosa del tejido corneal. Parece que los pacientes con glaucoma presentan una histéresis corneal menor en promedio comparado con los pacientes normales (24).

1.4. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO Y PRESIÓN INTRAOCULAR.

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

Además de su papel en el mantenimiento de la PIO, el humor acuoso proporciona alimento y elimina las sustancias de desecho del segmento anterior del ojo dado que la córnea y el cristalino son estructuras avasculares (25).

Formación del humor acuoso:

El humor acuoso se produce en el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares. Existen entre 60 y 70 procesos. Cada proceso está compuesto de un núcleo central de estroma y capilares cubierto por una doble capa de epitelio: pigmentado y no pigmentado. Existen considerables evidencias de que el humor acuoso es producido en la porción anterior de los procesos ciliares: las células no pigmentadas son metabólicamente activas y contienen un retículo endoplásmico bien desarrollado y muchas mitocondrias con una rica red capilar con numerosas fenestraciones (26). El humor acuoso se produce por 3 procesos: transporte activo, ultrafiltración y difusión.

-El *transporte activo ó secreción* es el mecanismo fundamental de la producción de acuoso. Implica el uso de ATPasa y de anhidrasa carbónica. Es un proceso energía-dependiente que mueve selectivamente una sustancia contra su gradiente electroquímico

a través de la membrana celular. El sodio y otros iones se conducen hasta la cámara posterior. El gradiente de sodio hace que la mayoría del agua entre en el humor acuoso siguiendo este gradiente osmótico. La interrupción de este sistema puede disminuir la producción de humor acuoso y, por tanto, de la PIO.

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

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

La producción normal de humor acuoso es de 2-3 microlitros/minuto aunque disminuye con la edad y durante el sueño (aproximadamente un 45%) (27,28). Muchas drogas tienen efecto en la formación del acuoso, bien estimulándola como los β -adrenérgicos y los corticoides administrados de forma sistémica, o bien disminuyéndola como los alfa adrenérgicos, los beta-bloqueantes y los inhibidores de la anhidrasa carbónica los cuales, como más adelante veremos, se utilizan como tratamiento para reducir la PIO.

Drenaje del humor acuoso:

Aproximadamente, el 90% del humor acuoso se elimina a través de una vía que denominamos *vía convencional* y que es la red trabecular. Se trata de una vía presión dependiente, es decir, que cuando la PIO aumenta también lo hace la eliminación de acuoso por esta ruta. El 10% restante sale a través de otra *vía no convencional* a través del cuerpo ciliar y de la raíz del iris hacia el espacio supracoroideo.

A) En *la vía convencional* el humor acuoso atraviesa por la malla trabecular y el canal de Schlemm. La luz de este canal se comunica directamente con las venas episclerales, completando la vía circulatoria en la que el humor acuoso vuelve al corazón. La región que mayor resistencia ofrece a la salida del humor acuoso por la vía canicular se encuentra en la zona entre la cámara anterior y la pared externa del canal de Schlemm.

La anatomía del sistema de drenaje convencional consta de varias estructuras:

- Línea de Schwalbe: es una elevación irregular entre 50 y 150 μm de ancho que recorre el globo de manera circunferencial. Esta línea marca la transición entre el endotelio corneal y el endotelio trabecular. Es dónde se encuentra el límite posterior de la membrana de Descemet y se inserta la malla trabecular en el estroma corneal.
- Espolón escleral: es un anillo fibroso que se proyecta desde la parte más interna de la esclera. Se une anteriormente con la malla trabecular, posteriormente con la esclera y la porción longitudinal del músculo ciliar. Cuando el músculo ciliar se contrae hace que el espolón escleral se desplace posteriormente.

- Malla trabecular: la malla trabecular tiene una forma triangular, cuyo ápex se encuentra en la línea de Schwalbe y su base en el espolón escleral. La porción más interna de la malla trabecular se la conoce con el nombre de malla uveal y es la que está en contacto con la cámara anterior. La siguiente capa más superficial se conoce con el nombre de malla corneo-escleral. El espacio yuxtacanalicular es la siguiente capa y se encuentra entre la malla corneo-escleral y la pared interna del endotelio del canal de Schlemm.
- Canal de Schlemm: es un canal vascular que se dispone alrededor del globo. Este canal está rodeado por esclera, malla trabecular y el espolón escleral. El diámetro del canal depende de la PIO. Cuando la presión está muy elevada este canal se encuentra ausente, pero con presiones bajas el calibre del canal aumenta.
- Canales colectores, venas acuosas y venas epiesclerales: El canal de Schlemm drena a una serie de canales colectores que en su conjunto drenan a un complejo sistema de plexos venosos intraesclerales, epiesclerales y subconjuntivales.

El glaucoma afecta en la mayoría de los casos a la salida del humor acuoso. Así, dependiendo del tipo de glaucoma la salida del humor acuoso está limitada por diferentes factores.

En el glaucoma primario infantil, las estructuras de drenaje se desarrollan de manera inadecuada produciéndose así un descenso de la salida del humor acuoso y un aumento de la PIO.

En el glaucoma de ángulo cerrado el iris periférico es empujado hacia la malla trabecular, impidiendo que el humor acuoso llegue a los canales de salida.

En otros tipos de glaucoma la malla trabecular está cubierta por una membrana. Esto se produce por ejemplo en el glaucoma neovascular y en el síndrome endotelio iridocorneal.

En los glaucomas secundarios la malla trabecular puede estar obstruida por diferentes partículas, incluyendo glóbulos rojos, glóbulos blancos, células tumorales, fragmentos zonulares, partículas pigmentadas o partículas de cristalino. La malla trabecular puede estar también obstruida por sustancias como las proteínas del cristalino o el viscoelástico que se utiliza en diferentes cirugías intraoculares.

Presión venosa episcleral:

El humor acuoso que sale del ojo mediante la vía clásica canalicular llega al sistema venoso. La presión de estas venas se conoce como presión venosa episcleral. La mayoría de estudios encuentran que la presión venosa episcleral normal se encuentra entre 8 y 11,5 mmHg, sin encontrar variación dependiendo de la edad.

En el 2005 un estudio puso de manifiesto el aumento de la presión venosa episcleral en pacientes con GPAA y glaucoma normotensional en comparación con un grupo control (29).

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

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

$$\text{PIO} = \text{F/C} + \text{P}_v$$

(Donde *F* es la formación de acuoso, *C* la facilidad de salida y *P_v* la medida de la presión venosa episcleral).

Por tanto, la PIO se incrementaría con el aumento de la producción de acuoso y del aumento de la presión venosa episcleral y con el descenso de la facilidad de salida del acuoso.

La única PIO que se consideraría *normal*, por tanto, es la que en un ojo determinado no lleva al daño glaucomatoso con lesión de nervio óptico y cada ojo responde de manera muy distinta al mismo nivel tensional. Aun así, cabe mencionar el famoso estudio poblacional de Leydhecker en 10.000 personas en los que obtuvieron la presión intraocular de sujetos normales y la distribución seguía una curva de Gauss con PIO normal entre 15 +/-2,57mmHg. Una PIO de 21mmHg o con cifras superiores (valor normal más dos desviaciones estándar) es menos común en la población general, considerándose a los pacientes que presenten estos valores como hipertensos oculares (HTO) si presentan el campo visual dentro de la normalidad. Estos pacientes son sospechosos de desarrollar glaucoma, aunque no todos los pacientes hipertensos oculares desarrollarán la enfermedad.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR.

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

1) HEREDITARIOS. La PIO parece estar bajo influencia hereditaria posiblemente de manera poligénica y multifactorial (30–32). Los parientes de primer grado tienden a tener una PIO más elevadas (21).

2) EDAD. A pesar de que entre 20 y 40 años la distribución de la PIO es gaussiana, a partir de los 40 años la curva empieza a desviarse hacia presiones más altas (33,34).

3) SEXO. Se ha reportado que las *mujeres* mayores de 40 años tienen presiones más elevadas que los hombres de la misma edad (31) aunque otros estudios no lo confirmaron (35).

4) RAZA. No se sabe si por razones genéticas o ambientales, pero la población *negra* tiene presiones intraoculares más altas que la raza blanca (36,37). En otro estudio, se comprobó una alta prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en la población latina de EEUU con ancestros mejicanos comparable a los individuos de raza negra.

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

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

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

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

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

10) FÁRMACOS: Diferentes fármacos pueden modificar la salida de humor acuoso y aumentar o disminuir la PIO. Así por ejemplo:

- Los corticoides o los agentes parasimpaticolíticos, disminuyen la salida de este aumentando la PIO.
- El tono del músculo ciliar también se encuentra relacionado con la facilidad de la salida del humor acuoso. Este es el mecanismo por el que diferentes fármacos como la pilocarpina, la adrenalina y otros β -adrenérgicos aumentan esta salida y producen una disminución consecuente de la PIO.
- Las prostaglandinas aumentan la salida por la vía no convencional.
- Los alfa agonistas, sin embargo, disminuyen la producción de humor acuoso e incrementan la salida de este por la vía no convencional.

10) VARIACIONES DIURNAS. En un individuo normal, la PIO oscila a lo largo del día de 3-6 mm Hg, sin embargo en pacientes con glaucoma estas

oscilaciones son aún mayores (48) .El patrón más habitual de variación corresponde a un máximo de PIO en las horas de la mañana y un mínimo por la noche o en las primeras horas de la mañana La mayoría de las veces la causa consiste en fluctuaciones en la formación del acuoso. Este dato clínico implica fundamentalmente que la toma de PIO aislada en la consulta no sirve para identificar en la mayoría de las ocasiones los picos tensionales. Aunque la fluctuación de la PIO se ha considerado como factor predictivo independiente para la progresión del glaucoma (49–52), recientemente se ha publicado que la fluctuación no estaría significativamente asociada con el riesgo de desarrollar glaucoma en hipertensos oculares no tratados (53) ni influiría en la progresión del glaucoma (54).

1.5. NOCIONES ANATOMOFISIOLÓGICAS.

La percepción visual se inicia en la retina. La luz que penetra a través de la córnea se proyecta en la parte posterior del ojo, en la retina, y ésta la convierte en señales eléctricas que son enviadas, a través del nervio óptico, a los centros superiores del cerebro donde se concluye el procesamiento necesario para la percepción (18).

1.5. A Estructuras de recepción.

Los fotorreceptores forman la capa más externa de la retina, por delante del epitelio pigmentario, y como la luz tiene que atravesar todo el espesor de la retina para llegar a ellos, los axones de las capas proximales son amielínicos y relativamente transparentes (figura 1). Hay dos tipos de fotorreceptores, conos y bastones. Los bastones, en relación a los conos, son más sensibles y capturan más luz, por lo que son

capaces de detectar fotones únicos al ser más sensibles a la luz dispersa, y producen respuestas más lentas. Los conos son más sensibles a la luz axial directa, producen respuestas rápidas y se distinguen tres tipos, S, M, y L, cada uno de ellos con un fotopigmento distinto, más sensible a una región concreta del espectro de luz visible (longitud de onda corta, media y larga -azul, verde y rojo- respectivamente). Su distribución no es homogénea: los bastones predominan en la retina periférica; sin embargo, en la zona más central, la fovea, hay gran densidad de conos, si bien el 90% de los conos son extrafoveales y en conjunto mucho menos numerosos que los bastones. Los bastones son responsables de la visión nocturna; los conos de la diurna y de la visión cromática (9).

La luz que llega a los fotorreceptores de la retina, inicia fenómenos bioquímicos complejos que llevan a la hiperpolarización de los fotorreceptores (conos y bastones). Así, las señales de los fotorreceptores llegan hasta las **células ganglionares**.

1.5. B Estructuras de transmisión.

Comprenden tres neuronas:

La PRIMERA NEURONA está formada por la célula bipolar de Cajal, descrita también detalladamente en 1960 por Mawas. Gracias a los estudios de Missotten en 1965 con microscopía electrónica, se ha podido conocer que existen dos tipos de células bipolares para conos y uno para bastones: las células “*enanas*” en contacto con un solo cono y las células en “*cepillo*” o “*crin*” en contacto con varios conos, y las células bipolares en “*plumero*” para bastones.

La SEGUNDA NEURONA o retino-diencefálica es la célula multipolar o **ganglionar**. El cuerpo celular es intrarretiniano y sus prolongaciones dendríticas hacen sinapsis con una o varias células bipolares. Clásicamente, la transmisión con los conos de la fovea es monosináptica, lo que confiere a la mácula una importancia fisiológica particular, mientras que la transmisión es polisináptica a nivel de la retina periférica.

Todos los elementos retinianos sensoriales citados anteriormente, están dispuestos como los eslabones de una cadena, uniéndose entre sí por células de asociación llamadas células horizontales y células amacrinas, disponiendo asimismo de elementos nutritivos como el epitelio pigmentario, la red vascular retiniana y las células gliales y de Müller indispensables para el funcionamiento normal de las células nerviosas (figura 1).

Los axones de las células ganglionares constituyen la capa de fibras ópticas, que se reagrupan a nivel de la papila y forman el nervio óptico, donde ya existen diferenciadas un fascículo de fibras maculares y un fascículo de fibras periféricas, constituyéndose a continuación el quiasma óptico y las cintillas ópticas, tal como vemos en la figura 2.

La TERCERA NEURONA es la diencefalicocortical, estando situado su cuerpo celular en el cuerno geniculado externo, en donde hoy día sabemos terminan todas las fibras con función visual de las ganglionares retinianas.

Los axones que parten del cuerpo geniculado hacia la corteza occipital, constituyen las radiaciones ópticas de Gratiolet y terminan todos en el área cortical llamada estriada o 17 de Brodmann, tal y como comprobó Flechsig en 1892.

1.5. C Estructuras de percepción.

La distribución retinotópica a lo largo del área 17 de Brodmann es más anterior cuanto más periférico sea su origen.

La mácula, que se proyecta sobre su extremo posterior, ocupando una superficie aproximadamente 10.000 veces mayor que en la retina. La proyección cortical de la mácula ocupa por lo menos la mitad de todo el área estriada. La superficie de la mácula es de unos 3 mm² teniendo una representación cortical igual o superior a la de todo el resto de la retina (900 mm²).

Hoy día está comprobado que a nivel del área estriada tiene lugar la percepción de las sensaciones primarias, las de la luz y del color, la fusión de dos imágenes separadas, la localización en el espacio y la identificación de contornos luminosos y cromáticos.

La llegada de influjos sensoriales a las áreas corticales, se traduce por modificaciones en su actividad eléctrica espontánea. Toda estimulación luminosa monocular desencadena potenciales de acción, que se propagan hasta los dos lóbulos occipitales por las fibras temporales homolaterales y por las nasales que se hacen contralaterales tras la decusación quiasmática (Figura 2). Los influjos de la región macular, elaborados esencialmente por los conos de la mácula, son transmitidos por un fascículo bien individualizado hasta las áreas corticales, siendo su proyección muy importante. Los influjos de la retina periférica corresponden sobre todo a los procedentes de los bastones, siendo su proyección pequeña. Esto explica la buena traducción eléctrica de los mensajes visuales que proceden de la parte central de la retina mientras que es discreta la traducción eléctrica de los mensajes visuales procedentes de la periferia retiniana.

ESTRUCTURA DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

La CFNR constituye, junto con la membrana limitante interna, la capa más interna de la retina. Está constituida por axones de las *células ganglionares* no mielinizadas (700.000-1.250.000 por ojo), astrocitos y vasos sanguíneos. De cada célula ganglionar retiniana, se extiende un único axón en dirección al vítreo para entrar a formar parte de la CFNR. Allí los axones son agrupados en canales individuales formados por elongaciones de astrocitos especializados, las células de Müller.

Los axones que proceden de las células ganglionares retinianas localizadas más próximas a la papila discurren por debajo de los que provienen de la periferia. Por ello, el grosor de la CFNR aumenta desde la periferia de la retina hacia el polo posterior, aunque existen diferencias regionales. La topografía del grosor de la CFNR refleja la configuración de la anchura del anillo neuroretiniano (ANR), más estrecho en el sector temporal de la cabeza del nervio óptico y progresivamente más ancho nasal, superior e inferiormente (*Regla ISNT*) (figura 3).

Los axones de las células ganglionares confluyen en la papila con un patrón organizado. Los axones originados en la retina nasal, superior e inferior siguen el curso relativamente recto hacia la papila. En cambio, los axones procedentes de la región temporal describen un curso arqueado alrededor de la región macular, formando un rafe horizontal temporal a la mácula. Los axones originados en la fovea discurren hacia el borde temporal de la papila formando el haz papilomacular (figura 4).

En la papila, todos los haces de axones giran para salir del globo ocular cruzando el foramen escleral posterior. Por ello, las variaciones en la CFNR son más llamativas en la región peripapilar donde la flexión de las fibras nerviosas crea diferentes

variaciones anatómicas en el grosor. El tamaño de la papila varía de unas personas a otras, oscila entre 1,15 y 4,94 mm. El área de la papila y su diámetro vertical son aproximadamente un 12% mayores en negros que en blancos. La asimetría interocular en el tamaño de la papila es menor de 1 mm² en el 99% de la población. El diámetro de la papila visible está entre 1,5-1,9 mm. Así, mientras los haces de fibras ocupan la parte externa de la papila y constituyen el ANR, el centro de la papila no contiene axones y está ocupado por los vasos centrales de la retina y su tejido conectivo (esto se define clínicamente como la excavación del nervio óptico). Mientras que la papila media es sutilmente ovalada con disposición vertical y con un diámetro horizontal un 9% menos que el vertical, la excavación es levemente ovalada con disposición horizontal presentando un diámetro horizontal un 8% mayor que el vertical. El área de la excavación de la papila varía desde 0 hasta 3,07 mm² y está directamente influida por el tamaño de la papila: a mayor tamaño de la papila, mayor excavación.

A lo largo de su curso a través del canal escleral posterior, al nervio óptico se le incorporan prolongaciones de tejido de colágeno de la esclera próxima formando la lámina cribosa, una fina red que constituye la continuidad de los dos tercios más internos de la esclera a través del foramen escleral. Ésta proporciona soporte mecánico a los haces de fibras nerviosas y a los vasos sanguíneos de la retina. Tras la lámina cribosa, los axones se mielinizan y viajan hasta el cuerpo geniculado lateral. El nervio óptico es recubierto por las meninges que se fusionan con las capas más externas de la esclera.

Después de que los axones provenientes de las hemirretinas nasales se hayan cruzado en el quiasma, la información es llevada, en su mayor parte, al núcleo geniculado lateral del tálamo (NGL), a los estratos magno (M) y parvocelulares (P).

Dependiendo de esto encontramos dos tipos fundamentalmente de células ganglionares, siendo la proporción entre ambas es de 8:1 respectivamente:

- Las células con axones de diámetro pequeñas o parvocelulares (lentas), que son las encargadas de transmitir la visión fina y la percepción del color.
- Las células con axones de diámetro grandes o magnocelulares (rápidas), transmiten la percepción del movimiento y la sensibilidad al contraste.

1.6. CÉLULAS GANGLIONARES EN EL GLAUCOMA.

Hace unos años, la teoría más aceptada sobre la afectación de estas células ganglionares en el glaucoma era que, aunque se afectan todo tipo de células ganglionares, el daño inicial podría producirse en mayor medida en las células ganglionares magnocelulares perifoveales con axones de diámetro grande (55,56).

Quigley (57,58) en sus estudios histológicos sobre la capa de células ganglionares de la retina en los que compara sujetos glaucomatosos (tanto primates como humanos) con sujetos normales, encuentra una disminución en el número de células ganglionares grandes.

Son varios los autores que corroboran la teoría de Quigley en un estudio con humanos, Chaturvedi (59) observó una reducción estadísticamente significativa de la densidad celular en el sistema magnocelular pero no en el parvocelular al comparar sujetos glaucomatosos con sujetos normales.

Dandona (60) encontró en monos que un incremento crónico de la presión intraocular producía una disminución en el transporte axonal de las células magnocelulares en comparación con las parvocelulares. No ocurría lo mismo en casos de aumento agudo de la presión. Sin embargo, otros no han conseguido reproducir su

experiencia: Weber (61) encontró que el aumento artificial de la presión intraocular en monos resulta en una reducción de tamaño de todas las células del cuerpo geniculado lateral, tanto magnocelulares como parvocelulares, aunque parece que la pérdida es mayor para las primeras. El daño fue comprobado para presiones por encima de 28mmHg, y se produjo con mayor rapidez para presiones más altas (por encima de 40mmHg). Parece ser que los primeros signos de degeneración inducida por la presión intraocular alta, antes de dicha muerte celular, son anomalías estructurales relacionadas con el árbol dendrítico, a la que les sigue una reducción del grosor axonal. La reducción del tamaño del soma parece ser significativa en todos los tipos celulares, pero la disminución del campo dendrítico y el diámetro axonal parece ser sólo característica de las células M.

Si bien es cierto la investigación sobre el diagnóstico precoz del glaucoma ha estado durante muchos años encaminada a detectar el daño en el sistema ganglionar magnocelular, hoy por hoy no es tan claro este daño selectivo, por lo que lo ideal sería utilizar una combinación de técnicas diagnósticas que evaluaran ambos tipos de poblaciones celulares. Apoyando esta última tendencia se encuentran varios estudios como el de Swindale (62), en el cual usando letras estáticas y parpadeantes como estímulos para evaluar la función de los sistemas magno y parvocelular en sujetos normales, sospechosos de glaucoma y pacientes con glaucoma precoz, llegó a la conclusión de que ambos sistemas, magno y parvocelular, se dañan en fases tempranas de la enfermedad. Crawford et al. (63), comparando resultados psicofísicos, no encontraron un daño magnocelular específico. También Yucel et al. (64), usando un modelo experimental de glaucoma, encontraron una pérdida de células tanto magnocelulares como parvocelulares a nivel de cuerpo geniculado lateral.

Se desconoce si la muerte de estas células ganglionares es debido a una sensibilidad especial de éstas al mecanismo de la enfermedad o, que al ser menores en cantidad, puedan manifestar antes su daño. Además, los axones de estas células atraviesan la lámina cribosa en sus sectores más vulnerables, los polos superior e inferior.

Independientemente de la causa desencadenante, la *apoptosis* parece ser el mecanismo más importante de muerte celular en el glaucoma. Esta puede iniciarse por la pérdida del flujo retrogrado normal de factores de crecimiento neurotróficos (65–67). Esta apoptosis llevará consigo la pérdida del axón, al adelgazamiento de la CFNR y al daño del NO, dando todo ello como resultado la pérdida visual.

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA MUERTE CELULAR EN EL GLAUCOMA.

Se cree que la *lámina cribosa* es el sitio primario de la lesión axonal que conduce al daño glaucomatoso, aunque si bien es cierto, algunas células ganglionares se lesionen antes de llegar a la lámina cribosa, en la retina interna puesto que el glutamato a nivel intravítreo también puede ser tóxico para ellas (66).

Durante mucho tiempo las teorías etiopatogénicas sobre el glaucoma se han podían agrupar en dos categorías (68,69): mecánicas o presión dependientes y vasogénicas o por isquemia, y se cree que tanto la isquemia como las hipertensión ocular (HTO) actúan sobre el transporte de neurotrofinas en estas células.

Lo cierto es que la posibilidad de que una insuficiencia vascular a cualquier nivel pueda intervenir en la patogénesis del daño glaucomatoso, continúa siendo un misterio sin resolver, aunque se sabe que los mecanismos de autorregulación a nivel del nervio óptico están alterados en el paciente con glaucoma.

1.7. PÉRDIDA DE LAS CÉLULAS GANGLIONARES

RELACIONADA CON LA EDAD.

Las células ganglionares en la retina disminuyen con la edad a un ritmo de un 0,6% al año. Estos cambios fisiológicos, debidos al envejecimiento, provocan una disminución global de la sensibilidad en el campo visual y un adelgazamiento de la CFNR del 0,2% por año (70).

La CFNR (que mide la tomografía de coherencia óptica u OCT) está formada por axones de células ganglionares y por tejido de soporte (tejido conectivo, células ganglionares y vasos sanguíneos). La proporción entre ambos componentes no es constante toda la vida. Con la edad la proporción de tejido no neural en la CFN aumenta puesto que los axones van disminuyendo por la pérdida de células ganglionares. La disminución de la CFNR global es de 0,21 μ m al año. Esto explica que la disminución del grosor de la CFNR y la pérdida de células ganglionares no sean directamente proporcionales.

Es importante diferenciar la pérdida fisiológica de la patológica, tanto a nivel funcional como estructural. Para ello los campímetros y las OCTs incluyen bases de datos para comparar los resultados del paciente con los de personas de la misma edad.

Las pérdidas neuronales en la retina relacionadas con la edad ayudan a explicar por qué la edad es un factor de riesgo para desarrollar defectos en el campo visual asociados al glaucoma. Para que aparezca daño en el CV se suman las pérdidas fisiológicas y patológicas. Así, una persona joven tiene una “reserva” de neuronas que disminuye con la edad haciendo que sea cada vez más susceptible al daño detectable en el CV.

Puesto que la pérdida fisiológica de células ganglionares se suple con tejido glial en la CFNR, su disminución debida al glaucoma también debe hacer aumentar el tejido de soporte. Por ello, pacientes ciegos por glaucoma pueden conservar hasta un 50% de CFNR en comparación con un ojo sano, siendo toda ella tejido de soporte.

1.8. CLASIFICACIÓN DE LOS GLAUCOMAS.

Todas las formas de glaucoma se clasifican en formas primarias o secundarias. Los glaucomas primarios no se asocian a otras enfermedades sistémicas u oculares que aumenten la resistencia al drenaje del humor acuoso o que favorezcan el cierre angular (por ejemplo, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma congénito). Suelen afectar a ambos ojos y probablemente tienen una base genética.

Los glaucomas secundarios se asocian a trastornos oculares y sistémicos que dificultan el flujo de humor acuoso. En ambos casos pueden ser unilaterales o bilaterales y, generalmente, asimétricos.

Tradicionalmente, se han clasificado como glaucomas de ángulo abierto o de ángulo cerrado, según la forma de alteración del drenaje del humor acuoso. Esta diferenciación es importante sobre todo desde el punto de vista terapéutico.

Además, en algunos casos, se toma en consideración la edad del paciente en el momento de instauración del glaucoma, en cuyo caso se describe al glaucoma como congénito, infantil, juvenil o adulto.

Para la clasificación del glaucoma debe explorarse:

- Gonioscopía,
- biomicroscopía con lámpara de hendidura,
- hallazgos de la cabeza del nervio óptico,
- defectos del campo visual.

CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA (71):

1. Glaucomas primarios de ángulo abierto:

1.1 Glaucoma con presión intraocular elevada.

1.2 Glaucoma normotensional.

(Ambas categorías probablemente incluyan diferentes tipos de glaucoma).

2. Glaucoma por bloqueo pupilar:

2.1 Glaucoma agudo de ángulo cerrado.

2.2 Glaucoma subagudo de ángulo cerrado.

2.3 Glaucoma crónico de ángulo cerrado.

3. Glaucoma por anomalías en el desarrollo:

3.1 Glaucoma congénito.

3.2 Glaucoma juvenil.

3.3 Síndrome de axenfeld-rieger.

3.4 Anomalía de peter.

3.5 Aniridia.

- 3.6 Glaucomas asociados a otras anomalías del desarrollo.
- 4. Glaucomas asociados a otras patologías oculares:
 - 4.1 Asociados a enfermedades del endotelio corneal:
 - 4.1.1. Síndrome iridoendotelial.
 - 4.1.2. Distrofia polimorfa posterior.
 - 4.1.3. Distrofia endotelial de Fuchs.
 - 4.2 Asociados a alteraciones del iris y cuerpo ciliar:
 - 4.2.1. Glaucoma pigmentario.
 - 4.2.2. Iridosquiasis.
 - 4.2.3. Iris plateau.
 - 4.3 Asociados a alteraciones del cristalino:
 - 4.3.1. Síndrome pseudoexfoliativo.
 - 4.3.2. Glaucoma de ángulo abierto inducidas por el cristalino.
 - 4.3.3. Glaucomas asociados a catarata intumesciente o luxaciones del cristalino.
 - 4.4 Asociados a patología retiniana, coroidea o vitrea:
 - 4.4.1. Glaucoma asociado a desprendimiento de retina y Alteraciones vitreoretinianas.
 - 4.4.2. Glaucoma neovascular.
 - 4.5 Asociados a tumores intraoculares.
- 5. Glaucomas asociados a enfermedades sistémicas o Fármacos:
 - 5.1 Glaucoma por aumento de la presión episcleral.
 - 5.2 Enfermedades sistémicas con presión intraocular elevada y glaucoma.
 - 5.3 Glaucoma inducido por corticoides.
- 6. Glaucomas asociados a inflamación o traumatismos oculares:

6.1 Asociado a queratitis, epiescleritis y escleritis.

6.2 Asociado a uveitis.

6.3 Asociado a traumatismo ocular.

6.4 Asociado a hemorragia intraocular.

7. Glaucoma tras cirugía ocular:

7.1 Glaucoma maligno

7.2 Glaucoma del afáquico o pseudofáquico

7.3 Proliferación endotelial, epitelial o fibrosis

7.4 Glaucomas asociados a cirugía corneal

7.5 Glaucomas asociados a cirugía vitreoretiniana

De esta clasificación, el tipo de glaucoma más frecuente es el *glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma crónico simple*, que representa al menos la mitad de todos los glaucomas. Como hemos comentado previamente afecta aproximadamente al 2-5% de la población en países occidentales. Este tipo de glaucoma es crónico y progresivo, y en su etiopatogenia es probable que juegue un papel importante el incremento progresivo de la resistencia en las estructuras de drenaje al flujo del humor acuoso con la edad y un aumento de la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico a una determinada PIO. Su prevalencia aumenta con la edad y en la raza negra y afecta por igual a ambos sexos.

1.9. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ.

Al ser el Glaucoma un proceso continuo, que se inicia con la muerte de las células ganglionares por apoptosis y la consiguiente pérdida de axones neuronales de la CFNR, culminando con la ceguera en sus últimos estadios, el diagnóstico precoz es

necesario para un mejor manejo del enfermo. El problema de ello es que, una vez que la pérdida de células ganglionares es detectable en la perimetría convencional, existe ya una pérdida importante de tejido del nervio óptico (alrededor de una pérdida del 50 % de células ganglionares) que será irrecuperable a pesar de la instauración de un tratamiento efectivo. La relación entre la pérdida de la CFNR y el daño del CV parece ser no lineal. Así que la pérdida CFN en el glaucoma inicial, ocurre sin que se aprecien defectos en el CV aunque sí que pueden detectarse con otros métodos diagnósticos.

Durante los últimos años se han propuesto métodos de diagnóstico alternativos tanto objetivos como subjetivos para el estudio de la capa de fibras nerviosas. Las modificaciones del electroretinograma, los potenciales evocados visuales, el estudio de la cabeza del nervio óptico, la modificación de la sensibilidad al contraste, etc. (72,73) son algunos de ellos.

Los métodos dedicados al diagnóstico precoz del glaucoma se agrupan en dos tendencias:

-Por un lado aquellos que tratan de detectar más precozmente el *daño funcional*, y entre ellos:

- estudios campimétricos, cada vez más sensibles que detecten más precozmente el daño funcional en estadios muy precoces de la enfermedad, (74–76)
- estudios con pruebas electrofisiológicas.

-Por otro lado aquellos que tratan de detectar más precozmente el *daño anatómico*, como son los basados en el estudio de la capa de fibras nerviosas, del nervio óptico y la excavación papilar (77,78), como la OCT, GDx, etc.

Aunque el factor predictivo clínico que se asociaba con más frecuencia a la pérdida futura de campo visual era una excavación papilar grande, con el estudio de la CFNR se ha puesto de manifiesto que las alteraciones de las fibras tienen una mayor sensibilidad para determinar la progresión de la enfermedad hacia defectos campimétricos (78–80). Numerosos estudios han defendido la precocidad de las medidas del estudio de la capa de fibras y de la cabeza del nervio óptico y la correlación entre anatomía y función se ha interpretado como algo lógico y que va a favor del procedimiento funcional. Sin embargo, antes de que se produzca el daño neuronal debe haber alteraciones a nivel bioquímico o funcional. Todos los estudios que conduzcan a un diagnóstico precoz del glaucoma nos van a permitir instaurar un tratamiento en fases más iniciales de la enfermedad, permitiéndonos así detectar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar un daño irreversible, y permitiéndonos actuar antes de que este se produzca.

1.10. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL GLAUCOMA.

Para el diagnóstico de la enfermedad contamos con numerosas pruebas, pero debemos de ser conscientes de que cada una por separado es difícil que nos certifiquen el diagnóstico con seguridad, siendo su valoración conjunta conjunto lo que nos permitirá alcanzar nuestro objetivo.

1.10.1. TONOMETRÍA.

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

Existen dos métodos tonométricos principales:

-La tonometría de aplanación.

-La tonometría de indentación.

1.10.1.A) TONOMETRÍA DE APLANACIÓN.

Este tipo de tonometría es el método más utilizado en la consulta de oftalmología y durante muchos años ha sido considerado el gold standart para medir la presión intraocular constituyendo la técnica de referencia para la medición de la PIO en muchos estudios. Se basa en el principio de *Imbert-Fick*, que determina la fuerza necesaria para aplanar una esfera seca y de paredes delgadas con propiedades elásticas homogéneas, cualidades que, obviamente, no cumple el globo ocular. Goldmann modificó la fórmula de modo que el área aplanada sea de 3,06 mm de diámetro:

$$W = F \times A$$

(Dónde W es la fuerza de aplanación, F es la presión intraoculares y A es el área aplanada).

Previamente, se pone anestésico tópico en el ojo y se instila fluoresceína como colorante para no infravalorar la presión; después la punta del Tonómetro se pone en contacto con la córnea con luz azul. Un prisma divide la imagen que se observa de un círculo de lágrima en dos mitades.

La escala del Tonómetro se ajusta hasta las partes interiores de los dos círculos se tocan. Por último, la lectura de la escala se multiplica por diez para expresar la PIO en milímetros de mercurio (mm Hg).

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

Factores que afectan al valor de la tonometría de Goldmann:

Aunque la tonometría de aplanación de Goldmann es precisa y reproducible en un amplio rango de valores de PIO, pueden aparecer errores en la medición debido un número de factores, entre los que se encuentran:

- La cantidad de fluoresceína influye en la reproducibilidad de la prueba. Una excesiva cantidad de fluoresceína resulta en unos semicírculos muy anchos que llevarán a sobreestimar la PIO, obteniéndose valores más elevados. Al contrario, cuando se utiliza una escasa cantidad de fluoresceína se obtienen valores de PIO más bajos, con lo que se puede subestimar la medida.
- La elevación de los ojos más de 15° sobre la horizontal produce una sobreestimación de la PIO.
- La apertura excesiva de la hendidura palpebral produce una sobreestimación de la PIO.
- Una repetición en la medición de la PIO produce una infraestimación del nivel real de PIO. Este efecto es más acusado entre la primera y segunda medición.
- Una córnea irregular, con tejido cicatricial distorsiona los anillos de fluoresceína haciendo difícil la estimación de la PIO.

- Si el examinador presiona el globo ocular o el paciente intenta oponer resistencia a la apertura palpebral la medida de la PIO será sobreestimada.
- Si el astigmatismo corneal es mayor de tres dioptrías la medida de la PIO se verá sobreestimada si nos encontramos con un astigmatismo en contra de la regla y viceversa.
- El grosor corneal: La tonometría de aplanación está influida por el grosor corneal: en ojos con corneas gruesas la PIO se sobreestima y en ojos con corneas delgadas se subestima. El Tonómetro de Goldmann es más fiable en sus medidas en ojos cuyo grosor corneal sea de 520 μ m pero la variabilidad del grosor corneal en la población es muy alta.

Merece la pena detenerse a comentar que según el OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study)(81) los pacientes HTO con menor espesor corneal desarrollan glaucoma con una mayor probabilidad que los sujetos con mayor espesor corneal (82). Pacientes con grosor corneal de 555 μ m o menos tienen tres veces más posibilidades de desarrollar glaucoma que los pacientes con corneas de 588 μ m o más.

La **paquimetría** es la prueba mediante la que se mide el espesor corneal. En general un grosor corneal central normal está en torno a 490-560 micras, aumentando desde el ápex al limbo donde el grosor se encuentra en 700-900 micras. Hay dos formas de realizar la paquimetría, una de ellas es la paquimetría óptica y la otra la paquimetría ultrasónica. Ésta última es la que se considera de referencia para la medición del espesor corneal central (CCT).

Por lo tanto en la práctica clínica habitual debemos de tener en cuenta el valor de la paquimetría en la interpretación de la medida hallada con la tonometría de aplanación

de Goldman, aunque siempre teniendo en cuenta que la relación PIO/CCT en realidad es bastante débil y varía de un estudio a otro, haciendo que corregir la PIO basándose en la CCT no sea práctico.

También hay tonómetros que no precisan contacto con la córnea, como son el tonopen, Tonometría de Draeger, pneumotonómetro o Tonómetro de Mackay-Marg, que utilizan aire para aplanar la córnea. Son especialmente útiles en screenings (ya que puede ser realizado por personal no médico), cuando no se pueda usar anestésico, o cuando la córnea presente irregularidades o edema.

En los últimos tiempos con el auge de la cirugía refractiva y al comprobarse que la medida de la PIO con tonometría Goldmann podía modificarse con la variación del espesor corneal (83), han surgido nuevos tonómetros que no se dejen influir por la morfología corneal, así como la introducción de otros valores como la amplitud de pulso ocular o la histéresis corneal.

El ORA (Figura 5) (Ocular Response Analyzer) (TM Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY, USA) funciona como un tonómetro de aire. Emite un chorro de aire contra la córnea y realiza dos mediciones de la presión. Una de las mediciones la realiza cuando el aire emitido aplanar la córnea, una vez ha sucedido esto el flujo de aire emitido comienza a disminuir en intensidad y la córnea va adquiriendo su posición inicial. La segunda medida es adquirida cuando la córnea alcanza su posición inicial. La primera medición nos indica la PIO del ojo que se está analizando, y la diferencia entre la primera y segunda medición es lo que se conoce como *histéresis corneal*. La histéresis corneal mide las propiedades biomecánicas de la córnea. Estas propiedades

corneales están relacionadas al grosor corneal pero también incluyen características de elasticidad y viscosidad.

Clínicamente la PIO medida mediante ORA se correlaciona muy bien con la tonometría de Goldmann pero de media la medida de la PIO es un poco superior ya que parece ser menos dependiente del grosor corneal central que la tonometría de aplanación de Goldmann. Mientras que la PIO varía durante el curso del día, parece que la histéresis corneal se mantiene estable (84). Se ha demostrado que el valor de histéresis reducido se asocia con la progresión de glaucoma (85).

1.10.1.B) TONOMETRÍA DE INDENTACIÓN.

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

En general esta tonometría se utiliza en situaciones en las que el paciente no puede ser explorado en una lámpara de hendidura, o cuando no se pueden utilizar anestésicos tópicos.

En los últimos años han aparecido diferentes tonómetros que no se fundamentan ni en el concepto de indentación, ni en el concepto de la aplanación. Así, el Tonómetro de Contorno Dinámico (TCD) (Pascal™, Zeimer, Zúrich, Switzerland), en contra de lo

que sucede con la tonometría de Goldmann, obtiene medidas de la PIO independientemente de las propiedades corneales (86–88). Este tipo de tonometría se fundamenta en el principio en el que igualando el contorno de una esfera en la zona más externa de esa esfera la presión externa es igual a la presión dentro de la esfera.

En la tonometría de contorno dinámico la punta de la sonda se amolda al contorno de la córnea. Un transductor de presión está instalado en el centro de la sonda midiendo la presión fuera del ojo, que debería ser igual a la presión dentro del ojo. La medida de la PIO se refleja de manera digital en una pantalla que se encuentra debajo del tonómetro. En un estudio con 228 ojos sanos, comparando las medidas de la PIO obtenidas mediante tonometría de aplanación y TCD, se objetivó que las medidas con TCD fueron mayores a las realizadas con Goldmann. La medida de la TCD no se dejó influir de forma significativa por el espesor corneal, la curvatura corneal, astigmatismo, profundidad de la cámara anterior y longitud axial.

1.10.2. TONOGRAFÍA.

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

1.10.3. GONIOSCOPIA.

Se trata de una técnica diagnóstica esencial. Nos permite la exploración de las estructuras del ángulo de la cámara anterior. El primero en descubrir las estructuras angulares fue el oftalmólogo griego Alexio Trantas en 1907, utilizando un

oftalmoscopio directo mientras indentaba la esclera con sus dedos (89) La introducción de la lámpara de hendidura por Zeiss es aprovechado por Koepe en 1919 para explorar el ángulo con una lente diseñada por el mismo que permitía la exploración de los sectores nasales y temporales.

Otto Barkan en 1937 es el primero en realizar la gonioscopia directa. La gonioscopia indirecta fue desarrollada con la aparición de la lente de Goldmann en 1938. En condiciones normales, los rayos de luz que provengan del ángulo no pueden ser observados desde el exterior ya que sufren el proceso de “reflexión interna” en la córnea. Ello se debe a que cuando un rayo de luz pasa de un medio de alto índice de refracción a otro de índice más bajo sufre un cambio en su dirección. Por tanto, la única manera de observar un ángulo es colocar una lente de contacto sobre el ojo, cambiando el ángulo de incidencia de la luz proveniente del ángulo al pasar de la córnea al aire.

Existen diferentes técnicas para la realización de la gonioscopia:

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

B) GONIOSCOPIA INDIRECTA. Es la más utilizada en la clínica. Utiliza lentes que disponen de espejos en su interior para permitir la observación de

las estructuras intraoculares. Existen dos grandes tipos de lentes de Gonioscopia Indirecta:

- De apoyo escleral o de gran superficie: destaca la Lente de Goldmann de uno o de tres espejos. Se acopla a la córnea mediante un líquido viscoso de metilcelulosa. Tiende a estrechar el ángulo artificialmente a nada que hagamos presión con ella sobre la córnea porque al apoyarse sobre la esclera indentamos y aumentamos la presión en la cámara vítrea lo que empuja la periferia del iris y el cristalino hacia delante.
- De apoyo corneal o de pequeña superficie: las Lentes de Zeiss, Posner y Sussmann poseen cuatro espejos cada una, que colocadas con la inclinación adecuada nos permite la visualización simultánea, sin tener que girar la lente, de casi los 360° del ángulo de la cámara anterior. El hueco entre la lente y la córnea se llena con la lágrima o con anestésico tópico. A diferencia de las anteriores, al empujar la lente podemos aumentar la amplitud del ángulo. Al realizar la gonioscopia es imprescindible que el paciente esté mirando con el ojo a explorar al frente, de manera que la córnea aparezca centrada en la base de la lente (90).

Al visualizar las estructuras del ángulo (figura 6) nos encontraremos desde la córnea hacia el iris:

- **LÍNEA DE SCHWALBE:** se trata de una marca de coloración blanquecina que hace protrusión hacia la cámara anterior. Constituye el límite anterior de la malla trabecular y sería la continuación de la membrana de Descemet.

- **MALLA TRABECULAR:** se dispone entre la Línea de Schwalbe y el espolón escleral. Aumenta su pigmentación con la edad por lo que en niños puede ser difícil de localizar. Su porción posterior, que es la filtrante, es la más pigmentada y se dispone sobre el Canal de Schlemm.
- **ESPOLÓN ESCLERAL:** como su nombre indica, constituye una parte de escleral contenido en el ángulo. Tiene una coloración blanco amarillenta y puede verse afectada por la altura de la inserción del iris y por los procesos ciliares. Dada su coloración blanquecina y su ubicación entre dos estructuras pigmentadas como son la malla trabecular y la banda ciliar, es la estructura angular posiblemente más sencilla de identificar con gonioscopia.
- **BANDA CILIAR:** es la única parte del cuerpo ciliar visible a través de gonioscopia. Tiene una coloración variable dependiendo de la coloración del iris de cada persona al igual que su amplitud. Es más ancha en miopes y afáquicos y más estrecha en hipermétropes y cuando existe una inserción alta del iris. En un mismo sujeto suele ser bastante simétrica y, cuando no lo es, nos tiene que orientar a patología en el ojo de mayor amplitud como en los casos de recesión angular, ciclodíálisis y miopía magna unilateral.

La amplitud del ángulo se puede clasificar siguiendo diversos métodos. En nuestro medio, la clasificación propugnada por Shaffer en 1960 es la más empleada por ser la más práctica. Se basa en la visualización de las estructuras angulares como medida indirecta de la amplitud angular.

Así, a más estructuras visibles, mayor amplitud angular. Si podemos observar todas las estructuras angulares hasta la banda ciliar hablaríamos de un ángulo con gran amplitud o grado IV. Si la estructura más extrema que podemos distinguir es el espolón escleral se trataría de un ángulo grado III. Si tan solo podemos visualizar la Línea de Schwalbe y la malla trabecular estamos ante un grado II. Si solo vemos Línea de Schwalbe sería grado I, y si no apreciamos ninguna estructura grado 0 o ángulo cerrado.

Una estimación grosera de la amplitud angular se puede realizar en la lámpara de hendidura con el método de Van Eric. El examinador coloca un haz de luz de hendidura estrecha perpendicular a la parte más periférica de la córnea. Se gradúa la profundidad de la cámara anterior en comparación con el grosor del haz corneal: si la cámara anterior es más gruesa que la córnea, el ángulo sería muy abierto (grado IV), pero si la cámara anterior es más estrecha el ángulo sería más estrecho cuanto más lo fuera la cámara anterior.

1.10.4. PRUEBAS FUNCIONALES.

El Glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por *cambios estructurales* y por *cambios funcionales* a nivel del Nervio Óptico (NO) y de la Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (CFNR).

Empleando pruebas diagnósticas tanto estructurales como funcionales puede mejorar la detección precoz de esta enfermedad, como se ha demostrado en recientes ensayos clínicos randomizados (91,92).

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

1.10.4.A. PERIMETRÍA.

La perimetría (7,25,93,94) es la técnica que utilizamos para cuantificar el campo visual de un paciente. Resulta útil tanto en el diagnóstico del glaucoma como en el seguimiento del paciente a la hora de determinar progresión. Se trata de la prueba funcional más extendida y de mayor valor para el diagnóstico de la enfermedad pues nos indica la función de las fibras nerviosas. El *campo visual* se define como el área de visión que es percibida por un ojo cuando se encuentra en estado de fijación. Traquair propuso el concepto de “*una isla de visión rodeada por un mar de oscuridad*”. La visión del paciente es más sensible en la fovea y disminuye a medida que nos alejamos hacia la periferia. La mancha ciega sería un pozo profundo en esta isla; se trata de un defecto absoluto del campo visual provocado por la papila óptica.

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

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

- **Fijación:** es la parte de CV que se corresponde con la fovea central.

También nos referimos como *fijación* a la hora de valorar el grado de

colaboración del paciente para mantener sus ojos dirigidos al centro del aparato. Si la fijación no es buena, los resultados de la prueba pueden ser engañosos y poco valorables.

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

Previamente a la introducción de la realización de perimetría computarizada, la realización de los campos visuales se llevaba a cabo de forma manual, este método producía unos resultados muy influenciados por la experiencia y capacidades del examinador, y para que un CV sea útil en el glaucoma, la prueba debe ser no solo sensible sino también reproducible.

Clásicamente se distinguen dos tipos de perimetría:

PERIMETRÍA CINÉTICA MANUAL.

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

Con estímulos brillantes y grandes se puede explorar todo el campo de visión pero con estímulos más pequeños y oscuros solo nos permite explorar la fóvea. El perímetro más utilizado es el Perímetro de Goldmann que dispone de una gran cantidad de tamaños e intensidades de estímulo. Las principales ventajas de este tipo de perimetría es que es más cómoda para el paciente, su curva de aprendizaje es menor y es preferible para pacientes con patología terminal o con lesiones muy periféricas dentro del CV.

Como desventajas, requiere perimetristas altamente cualificados y entrenados, no es reproducible entre centros, no proporciona datos numéricos para comparar al paciente con los datos normativos ni tampoco para comparar entre exámenes del mismo paciente.

PERIMETRÍA ESTÁTICA AUTOMATIZADA.

Se ha convertido en la técnica más empleada en la clínica para la exploración del CV. Resulta más sensible que la perimetría cinética sobre todo en los defectos leves de

campo, dispone de distintas estrategia de exploración que se pueden adecuar a cada paciente dependiendo de sus circunstancias, es altamente precisa y reproducible, dispone de datos numéricos que permiten la interpretación estadística y la comparación con normales y, por último, requiere menos entrenamiento y habilidad del perimetrista.

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

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

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

El perímetro automatizado mide la capacidad del ojo para detectar la diferencia de contraste entre el estímulo diana y la luminosidad de la pantalla de fondo. La equivalencia de los valores de luminosidad (asb) respecto a los de sensibilidad (dB) es diferente en el modelo Octopus y en el Humphrey. En esta Tesis Doctoral nos referiremos siempre a Humphrey (figura 7), ya que ha sido la técnica que usamos en nuestro centro y la empleada para el desarrollo de este estudio, además de ser el campímetro más universalmente utilizado.

A) Tipos de estrategias campimétricas en perimetría estática:

La zona del CV que se estudia más frecuentemente es la acotada entre los 24 o los 30° centrales, dado que es el perímetro que nos aporta más información. Así, las estrategias más comúnmente utilizadas, 24-2 y la 30-2, estudian la integridad del CV presentando estímulos separados por 6°, ya que es difícil el desarrollo de un defecto tan focal que afecte a una extensión menor de 6°, y respetando los meridianos verticales y horizontales utilizando un tamaño de estímulo tipo III. Dentro de estas condiciones estándar, el estímulo luminoso se puede presentar en secuencias diferentes, que son las diferentes estrategias campimétricas (25).

Existen distintas estrategias de medida de CV con Humphrey:

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

posteriormente se reduce de 2 en 2 dB para determinar el umbral definitivo. Durante la prueba, no se está examinando continuamente el mismo punto, sino que se analizan otros puntos de forma consecutiva volviendo al mismo punto con un estímulo más brillante o más débil. Esto impide que el paciente cambie la fijación hacia la zona que se está estudiando.

Existen tres tipos de estrategia umbral: umbral completo, umbral completo con datos previos y umbral con estrategia rápida. Las pruebas se realizan corrigiendo el error refractivo y en condiciones mesopicas.

- En umbral completo se emplea el umbral determinado en 4 puntos concretos que inician el examen y, a través de la sensibilidad de dichos puntos se determina el umbral de los puntos vecinos y, así, sucesivamente. En la prueba clásica “30-2” determina de forma rápida la sensibilidad de 76 puntos en los 30° centrales de visión.
- En umbral completo con datos previos se realiza igual pero se inicia con una luz 2dB más brillante que el umbral determinado en el examen previo del paciente.
- En la estrategia rápida de Umbral (FASTPAC) se realiza el examen a partir de los datos previos pero siempre con intensidades de 2dB más brillantes que los valores previos. Solo los puntos que tienen menos sensibilidad que en el test previo son evaluados.

2. **Estrategia SITA** (Swedish Interactive Thresholding Algorithm).

En un intento de conseguir acortar el tiempo de examen manteniendo una buena sensibilidad y reproducibilidad se ha desarrollado una estrategia denominada **SITA**. Consiste en presentar inicialmente una intensidad de

estímulo que es la que tiene más posibilidades de ser vista en un individuo de la misma edad. Dependiendo de la respuesta al primer estímulo, las intensidades siguientes son modificadas en los puntos vecinos. Reduce el tiempo del test a la mitad sin perder sensibilidad. Dentro de esta estrategia existen dos variantes, SITA Standard y SITA Fast, teniendo una menor variabilidad la primera, por lo que es la de elección salvo en casos de pacientes que se fatiguen rápido o muy mayores.

En los campímetros Octopus existe una estrategia similar que es la estrategia TOP (Tendency-Oriented Perimeter).

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

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

B) Fiabilidad de las pruebas:

Para ayudar a evaluar la fiabilidad de la prueba, hay distintos datos del CV que hay que evaluar. Según los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma²⁶⁰, dichos criterios son los siguientes (95):

- *Pérdidas de fijación*: El instrumento proyecta un 5 % de los estímulos en la supuesta ubicación del punto ciego fisiológico y solo si el paciente indica que ve el estímulo lo registrara como una pérdida de fijación. Si las pérdidas de fijación superan el 20 % no se considera un resultado fiable.
- *Errores falsos positivos*: Cuando un paciente responde a los ensayos de reclamo en los que no se ha proyectado ningún estímulo.
- *Errores falsos negativos*: el estímulo se repite con un nivel de brillo mucho mayor que la vez anterior. Si el paciente no responde a este estímulo de prueba, se registra un error falso negativo. Se trata de un índice de baja fiabilidad, pero también son propios de campos con daño glaucomatoso severo.

Errores por encima del 33 % consideran la prueba como no fiable.

C) Gráficas de datos: En el análisis de campo único existen representaciones numéricas y gráficas de símbolos que nos facilitan la interpretación rápida de los resultados. Las más importantes son las dos gráficas de probabilidad de la desviación, total y respecto al patrón.

En el análisis de campo único, de arriba abajo y de izquierda a derecha, se muestran 6 gráficos o mapas (figura 7).

- Gráfica de sensibilidad absoluta: Muestra la sensibilidad absoluta de cada punto explorado en forma numérica.

- Escala de gris: es la representación gráfica de la anterior, asignando una trama más o menos densa a cada punto en función de su sensibilidad. Aporta una información muy general y está influida por la opacidad de medios.
- Gráfica numérica de la desviación total: muestra el déficit de sensibilidad en cada punto respecto a la normal en ese punto para la edad del paciente, tomando como referencia una base de datos construida con exploraciones realizadas en pacientes normales.
- Gráfica numérica de la desviación respecto al patrón: corrige los datos de la gráfica anterior teniendo en cuenta la sensibilidad global de ese ojo y en ese momento. De esta manera, se destacan los puntos con una sensibilidad inferior a la esperada para ese punto de acuerdo con la curva de sensibilidad general del ojo, o sea, se destacan los escotomas frente a los defectos difusos secundarios a cataratas, defectos de refracción, miosis, etc.
- Mapa de probabilidad de la desviación total: Es la representación mediante símbolos de la gráfica numérica de desviación total, según la probabilidad de que el déficit hallado en cada punto sea normal. Esta gráfica pretende destacar aquellos puntos cuya sensibilidad tiene muy baja probabilidad de ser normal. Ya sea por una depresión general o por un daño focal.
- Mapa de probabilidad de la desviación respecto al patrón: Es la representación de la gráfica numérica de desviación respecto al patrón, según la probabilidad de que el déficit hallado en cada punto sea normal. Aquí se destacan los puntos con déficit focal o

escotomas. Esta gráfica es la más importante en aquellas patologías con daño focal, y en especial en el glaucoma. Se considera patológico 3 puntos con sensibilidad reducida, teniendo al menos uno de ellos una probabilidad $<1\%$.

D) Interpretación de los resultados:

Los valores numéricos que aparecen en la parte superior de estos diagramas representan la diferencia en decibelios entre los resultados de la prueba del paciente y los valores normales corregidos en cuanto a edad en cada punto examinado del campo visual. El diagrama de probabilidad de desviación del modelo indica la significación estadística del resultado en cada punto. Finalmente, la impresión muestra los índices globales:

- *Desviación media (DM)*: Es la media de la diferencia entre la sensibilidad media y el valor normal para la edad del paciente en cada punto, es decir, la media de la desviación de la normalidad de los puntos explorados. Una DM importante puede indicar que el paciente tiene una depresión general o que hay una pérdida significativa en una parte del campo y no en otras. Este valores se usa para clasificar el daño en severo, moderado o leve, pero siempre teniendo en cuenta que pudiera ser normal en fases iniciales de esta enfermedad. De tal manera, un campo normal tiene un valor de DM de cerca de 0 dB. En el campímetro de Humphrey se asocia el empeoramiento con valores de DM negativos (-). Un campo perimétricamente ciego presentaría unos valores de DM de entre -27 y -34 dB. (tabla)

- *Desviación estándar del modelo (DSM)*: Es una medida del grado en el que la forma del campo medido del paciente se aparta de la del campo normal de referencia con corrección de edad.

Una DSM baja indica una colina suave de visión. Una DSM alta indica una colina irregular y puede ser debido a la variabilidad en la respuesta del paciente o a irregularidades del campo. Este valor tiende a aumentar en estadios iniciales, pero llega al máximo en fases relativamente tempranas, y luego vuelve a descender a medida que los defectos se extienden, ya que cuando existe un daño focal muy extenso, este es interpretado como un daño difuso, y deja de marcarse las diferencias entre los puntos con daño focal y difuso.

- *Índice de función visual (VFI)*: Solo aparece en los campímetros con programa GPA2. Indica el grado global de deterioros del campo visual, teniendo en cuenta la localización de los defectos (mayor alteración si son centrales que si son periféricos), y se expresa en forma de porcentaje, siendo el 100% el máximo (normal) y el 0% el mínimo (ceguera total).
- *Prueba de hemicampo de glaucoma (PHG)*: Compara cinco zonas de localización equivalente en el hemicampo superior respecto al inferior. El resultado puede ser:
 - *Fuera de los límites normales*: si la diferencia de sensibilidad en al menos una zona es significativa con una $p < 0,1\%$.
 - *Caso dudoso*: si existe diferencia de sensibilidad significativa con una $p < 0,3\%$.
 - *Depresión generalizada de la sensibilidad*: Si ambos hemicampos presentan un déficit de sensibilidad normal solo para el 0,5% de la población.

- *Sensibilidad anormalmente alta*: si ambos hemisferios presentan un aumento de sensibilidad normal solo para el 0,5% de la población
- *Normal*: si no se cumple ninguna de las condiciones anteriores.

DEFECTOS CAMPIMÉTRICOS EN GLAUCOMA(96,97).

- **Depresión Generalizada.** Puede tratarse de un signo temprano de glaucoma pero no es nada específico de la enfermedad y puede verse en miopes, afáquicos y otros procesos que ocasionan opacidad de medios como la catarata. Los perímetros automatizados emplean un índice denominado DM (Defecto Medio) para representar esta pérdida de sensibilidad,

- **Escalón Nasal.** La porción nasal del CV es frecuentemente la primera que se ve afectada por la enfermedad glaucomatosa y los defectos pueden persistir hasta el final¹¹⁵. El escalón nasal es una depresión relativa de la sensibilidad de un hemisferio comparado con el otro a nivel del rafe horizontal por afectación asimétrica de las fibras nerviosas temporales.

- **Escalón Temporal.** Más que un hallazgo precoz, suele encontrarse en etapas tardías¹¹⁶. Es un defecto en forma de cuña que se extiende desde la mancha ciega hacia el cuadrante temporal. Representa la lesión de las fibras nasales y no respeta la línea media.

- **Aumento de la Mancha Ciega.** Es un cambio no específico que puede ocurrir en pacientes sin glaucoma. Si el aumento tiene forma arqueada se denomina *escotoma de Seidel* y puede ser representado en glaucomas iniciales.

- **Escotoma Paracentral.** Se trata de defectos pequeños, que no contactan con la mancha ciega y que se han encontrado hasta en el 20% de los campos glaucomatosos¹¹⁷. Si el glaucoma progresa, los defectos aumentan, se profundizan y pueden juntarse para

formar un **defecto arciforme o arqueado**. Como la distancia entre los puntos examinados con perimetría estática suele ser de 6°, escotomas más pequeños se pueden perder y no ser localizados en el examen campimétrico.

- **Escotoma Arciforme o de Bjerrum**. Representa un defecto completo de un haz de fibras nerviosas. El escotoma se inicia en la mancha ciega, rodea de forma arqueada la fijación y termina en el rafe horizontal en el lado nasal. En las últimas etapas, puede completarse ocasionando un defecto verdaderamente altitudinal.

- **Islote Central y Temporal**. Constituyen los defectos campimétricos del glaucoma en sus estadios finales, donde solo el haz papilomacular y algunas fibras nasales se mantienen. El islote central puede ocasionar una amenaza para la fijación si solo la mitad de las fibras del haz papilomacular permanecen.

PERIMETRÍAS Y DIAGNÓSTICO PRECOZ.

En un intento por mejorar el diagnóstico precoz del Glaucoma se siguen diseñando nuevas pruebas que nos ayuden en este objetivo. El descubrimiento de subpoblaciones de células ganglionares, cada una de las cuales procesa información distinta acerca de la función visual, ha llevado al desarrollo de distintas perimetrías cuyo objetivo es el poder analizar separadamente dichas funciones visuales. Estas nuevas perimetrías se han desarrollado para el análisis selectivo de determinados grupos de células ganglionares.

Entre ellas destacaremos las siguientes, a pesar de que algunas de ellas se utilizan poco en clínica:

PERIMETRÍA AZUL-AMARILLO O DE LONGITUD DE ONDA CORTA (SWAP – “Short Wavelength Automated Perimetry”).

La visión del color es una función principalmente foveal, aunque la retina periférica también posee receptores para el color. La percepción del color parece estar afectada en el glaucoma. Los autores que defienden la afectación precoz de la percepción del color en el glaucoma (98), se basan en el hecho de que, aunque la mayoría de las células de color son parvocelulares, las que se encargan de la visión del color para azul/amarillo son muy grandes (aunque no tanto como las magnocelulares).

El glaucoma lleva a una pérdida de la percepción del color que es mayor en el eje azul/amarillo del espectro que en el rojo/verde, pero la correlación entre la pérdida de la visión del color, la magnitud de la excavación y los defectos de campo visual es extremadamente variable.

La técnica SWAP (Short Wavelength Automated Perimetry) (99,100) de Humphrey pretende aislar los mecanismos sensitivos al color de onda-corta (azul) (101–104). Emplea estímulo violeta-azul de 440nm y tamaño V de Goldmann, con un tiempo de presentación de 220 milisegundos, proyectado sobre un fondo fotópico luminoso de color amarillo (315 asb y 530 nm). Es decir, permite el análisis aislado del sistema koniocelular (formado fundamentalmente por conos azules) anulando la respuesta del resto de las células ganglionares fotópicas (conos verdes y rojos) mediante un fondo amarillo intenso. El umbral para estos estímulos puede ser determinado en los 30 grados centrales del campo visual. No permite el análisis de la retina periférica,

dadas las características de las poblaciones que estudia. Algunos autores afirman que la técnica es más precoz en la detección de escotomas glaucomatosos que la perimetría convencional, que los defectos detectados son más amplios y que se puede predecir qué hipertensos oculares van a desarrollar glaucoma. Sin embargo, resulta una prueba menos reproducible que aquélla, con mayor fluctuación a corto plazo (99), y en ocasiones la escala de grises es difícil de interpretar dado que puede parecer más anormal de lo que realmente es. Además es muy dependiente del estado del cristalino, dado que éste absorbe más azules que amarillos a medida que envejece, y posee un menor rango dinámico que la perimetría convencional. También es conocido que la variabilidad interindividual es algo mayor que en perimetría convencional (105), lo que dificulta la interpretación de los resultados. Son estos inconvenientes los que hacen dudar a algunos autores sobre su verdadera utilidad clínica (74). Sin embargo, otros autores son partidarios de su uso para el diagnóstico de glaucoma en las fases tempranas de la enfermedad (75,106–108).

PERIMETRÍA DE DOBLE FRECUENCIA: PDF.

Emplea un estímulo consistente en una rejilla sinusoidal, con series de bandas blancas y negras alternativas con muy baja frecuencia espacial pero muy alta frecuencia temporal óptima para estimular a las células ganglionares tipo M, que son las de los axones más largos y de más rápida conducción. Detectan el movimiento y un subgrupo dentro de ellas tienen respuesta no lineal al contraste. Se cree que son muy sensibles para detectar daño glaucomatoso. Examina 17 áreas dentro de los 20° centrales del CV. Puede utilizar estrategias de umbral y de screening. Tarda aproximadamente 6 minutos en completar el estudio (109).

PERIMETRÍA DE MOVIMIENTO: “MOTION AND DISPLACEMENT THRESHOLD PERIMETRY”.

La percepción del movimiento es otra función espacial en la que además existe desplazamiento espacial del estímulo. También parece estar mediada por el sistema magnocelular. Han sido numerosas las técnicas desarrolladas para medir los umbrales de detección y reconocimiento del movimiento en el campo visual. Algunos ejemplos son la perimetría de puntos aleatorios (Random Dots Perimetry o RDP)(110), los umbrales de detección de movimiento (Motion Detection Thresholds o MDT)(111), la perimetría de umbral de desplazamiento (Displacement Thresholds Perimetry o DTP)(112) y los umbrales de detección de contraste de patrones móviles (Contrast Detection Thresholds of Moving Patterns o CDTMP)(113). Son dos las formas más extendidas para valorar el umbral de sensibilidad al movimiento:

- La primera de ellas fue utilizada por Flitzke y colaboradores (114) y evalúa la capacidad para detectar la dirección del movimiento de un pequeño punto o a lo largo del campo visual: determina el desplazamiento mínimo del objeto necesario para detectar movimiento en cada punto de la retina. Se ha visto que los umbrales de detección de movimiento están elevados en pacientes con glaucoma y con riesgo de glaucoma en localizaciones que son normales por perimetría convencional.

- La segunda forma consiste en la emisión una serie de estímulos que se presentan de forma continua y uno de los elementos se mueve aleatoriamente hacia la derecha o izquierda para medir los umbrales de detección de movimiento (MDT). Parece ser que el sistema detecta defectos más amplios y profundos que la perimetría convencional en glaucomas incipientes (112), y defectos inexistentes con la perimetría convencional en pacientes hipertensos oculares (115,116).
- La perimetría de movimiento posee algunas ventajas: el movimiento es fácil de detectar, incluso para la retina periférica, lo que la convierte en una prueba sencilla de realizar para los pacientes. Además, al igual que la perimetría Flicker, se ve menos afectada que la perimetría convencional por fenómenos que inducen “visión borrosa”, y no se ve afectada por el tamaño pupilar o por la iluminación ambiental. Sin embargo, todavía no se ha comercializado ninguna unidad.

PERIMETRÍA DE ANILLOS: “HIGH-PASS RESOLUTION PERIMETRY”.

Existen numerosas discrepancias acerca de la superioridad de este tipo de perimetría con respecto a la convencional para el diagnóstico precoz del glaucoma, puesto que explora el sistema parvocelular. Es un instrumento que mide el umbral, en 50 localizaciones de los 30 grados centrales del campo visual, en aproximadamente 6 minutos. Se presentan anillos de tamaño variable y contraste constante en una pantalla de alta resolución, con una intensidad de fondo de 20 cd/m². El estímulo consiste en un anillo central ancho, de color blanco, delimitado por otros dos anillos (uno interior y otro exterior) oscuros

que se manifiestan tras la aplicación de un filtro de paso alto. Para este tipo de estímulo los umbrales de detección y resolución son equivalentes (el estímulo es resuelto con el mismo tamaño que es detectado). El diseño del estímulo se basa en la suposición de que es óptimo para estudiar la organización centro-periferia de los campos receptivos de las células ganglionares de la retina. Su objetivo es determinar el tamaño mínimo de anillo que la retina es capaz de discriminar en distintas localizaciones: realmente es un sistema que mide la agudeza visual periférica, siendo sus resultados proporcionales a la separación de las células ganglionares (117,118). Produce resultados estables, es rápido, no parece estar condicionado por factores como el efecto fatiga y permite el seguimiento de cambios en el campo visual durante la enfermedad. La sensibilidad del método es de un 82,5% y su especificidad del 85%. La reproducibilidad es buena y la fluctuación no parece ser dependiente de la profundidad del defecto. El método no consigue detectar defectos pequeños ni examinar los 5 grados centrales. Sin embargo su utilidad radica en que es una estrategia mucho más rápida que la perimetría convencional, más fácil de realizar, y por tanto preferida por los pacientes. Además posee una variabilidad test-retest más baja que la perimetría convencional(119), lo que permite diagnosticar la existencia de progresión más rápida y fácilmente que la perimetría convencional: Chauhan (120) encontró que en la mayoría de los pacientes en los que se demostraba progresión de enfermedad tanto con perimetría convencional como con perimetría de anillos, la progresión era detectada con una antelación media de un año y medio con la perimetría de anillos con respecto a que la perimetría convencional. Por tanto, a pesar de que su uso está muy poco extendido, la perimetría de anillos es un

sistema tan eficaz o más para el diagnóstico de glaucoma, y es mejor aceptada por los pacientes que la perimetría convencional.

PERIMETRÍA “FLICKER” O DE DESTELLOS.

Uno de los procedimientos alternativos a la perimetría de umbral luminoso blanco-blanco para el diagnóstico del glaucoma ha sido la perimetría Flicker. Se basa en el principio de evaluar la función de la retina y de la vía óptica por medio de la frecuencia crítica de fusión, es decir el momento en que un estímulo parpadeante se percibe como continuo. La frecuencia crítica de fusión es la frecuencia temporal máxima a la que el movimiento de parpadeo puede ser detectado por el paciente. Como la media de luminancia del estímulo es igual a la del fondo, aquellos estímulos con una frecuencia por encima de la frecuencia crítica de fusión no serán detectados. De esta manera se puede medir la frecuencia crítica de fusión para un número determinado de localizaciones del campo visual. Se trata de un tipo de perimetría que utiliza estímulos de duración y diámetro constantes pero con frecuencias de parpadeo variables.

La capacidad de detectar un estímulo parpadeante rápido se cree que está mediado por las células de la vía magnocelular. Se ha afirmado que esta función se altera precozmente en el glaucoma o incluso en la hipertensión ocular experimental y que el defecto podría ser incluso reversible durante las fases iniciales, cuando se controla la presión. Por este motivo la perimetría Flicker es un procedimiento adecuado para el diagnóstico precoz de glaucoma.(121,122).

Hay diferentes técnicas para realizar una perimetría Flicker. Una de ellas ha sido desarrollada y validada por Lachenmayr (123), y permite la determinación automática de la frecuencia crítica de fusión (FCF) en cada punto del campo visual para un determinado contraste. La FCF es la capacidad para interpretar como continuo un estímulo intermitente, de frecuencia variable, que es mostrado en los diferentes puntos del campo visual (siendo en general la FCF normal de unos 35 ó 40 ciclos por segundo). Este tipo de perimetría utiliza LEDs (diodos emisores de luz) que tienen la misma luminancia que el fondo de 50 cd/m², parpadeando a un nivel de contraste del 100%. El paciente debe apretar el botón de respuesta si detecta el parpadeo. La frecuencia temporal del parpadeo varía para determinar el mayor valor al que el estímulo puede ser detectado. Al ser la luminancia del estímulo igual que la del fondo, aquellos estímulos que parpadean por encima de la FCF darán la impresión de que no hay parpadeo. Lachenmayr ha demostrado que este procedimiento es más sensible que la perimetría automatizada convencional en la detección del daño glaucomatoso y se correlaciona mejor con los parámetros de espesor de capa de fibras nerviosas y con las medidas del anillo neuroretiniano del nervio óptico.

La perimetría de modulación temporal (PMT) es otro modo de realizar la perimetría Flicker. Usa un estímulo con una frecuencia fija de parpadeo y lo que varía es el contraste o modulación del estímulo. Al igual que la perimetría de FCF el estímulo tiene una luminancia igual a la del fondo y sufre un movimiento de parpadeo por encima y por debajo del fondo pero la luminancia se mantiene constante. Esta perimetría mide el umbral de contraste para una determinada

frecuencia de parpadeo, al contrario que la perimetría FCF en la que el estímulo tiene un contraste fijo y una frecuencia variable.

Yoshiyama y col (124) comparan la perimetría Flicker de modulación temporal (PMT) y la de frecuencia crítica de fusión (FCF) encontrando que ambas perimetrías permiten distinguir pacientes glaucomatosos de normales.

Sin embargo la PMT resulta más efectiva, sugiriendo que este sería el procedimiento de elección para detectar precozmente el daño glaucomatoso.

Por último, una tercer método de realizar esta perimetría, es aquella en la que el estímulo tiene frecuencia y un nivel de contraste fijos y lo que varía es la luminancia (125,126). Esta perimetría es similar a una convencional en la que se determina el umbral de luminancia con la diferencia de que el paciente tiene que apretar el pulsador sólo cuando el estímulo parpadea, en vez de pulsar siempre que ve el estímulo. Este procedimiento se ha hecho realidad en el perímetro Medmont M600 (Medmont Pty. Ltd., Camberwell, Victoria, Australia) y se ha utilizado para estudiar variedad de patologías oculares. Al contrario que las otras dos perimetrías en las que sólo una característica del estímulo cambia, en la M600 la frecuencia de parpadeo y la luminancia cambian simultáneamente. Como el paciente tiene que pulsar sólo cuando el estímulo parpadea, puede resultar confuso para algunos pacientes, especialmente cuando han realizado habitualmente perimetría automatizada convencional, aumentando el número de falsos positivos (127).

La perimetría Flicker tiene algunas ventajas frente a la perimetría convencional, existen evidencias de que la perimetría Flicker está menos influenciada que la convencional por la degradación de la imagen retiniana producida por distintos fenómenos²⁴⁸ que pudieran dar lugar a visión borrosa (defectos de refracción, cataratas...), y los cambios fisiológicos debidos a la edad aparecen de forma más gradual que en perimetría convencional (128).

Las diferentes perimetrías citadas han demostrado ser efectivas no sólo en la detección precoz de la pérdida de función visual. En contrapartida, se sabe que su utilidad para el seguimiento de la enfermedad es escasa, dado que se trata de una función que se deteriora mucho más rápidamente que la perimetría convencional de umbral luminoso, a medida que progresa la enfermedad.

Sin embargo, al paciente se le pide que reconozca si el estímulo presentado parpadea o no, lo que exige un alto grado de colaboración y comprensión que no todas las personas alcanzan y que limita su utilidad en cierto tipo de pacientes. Este es el principal problema de este tipo de perimetría: la necesidad de un alto grado de colaboración por parte del paciente, ya que tiene que decidir si los estímulos parpadean o no, es decir, se trata de estudiar un umbral de reconocimiento y no de simple detección.

1.10.4. B. PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS.

La electrofisiología ocular (EFO) ha ocupado, en el pasado, un papel más dirigido a la vía de la investigación que a la práctica clínica. Con el tiempo, los avances tecnológicos han mejorado la calidad de los registros y se han establecido protocolos

internacionales de procedimiento para las distintas pruebas. Esto ha facilitado la incorporación de las técnicas electrofisiológicas a la práctica clínica diaria en el estudio de enfermedades tan distintas como alteraciones retinianas, patología glaucomatosa y enfermedades neurológicas. Las diferentes técnicas electrofisiológicas nos permiten hacer un estudio selectivo de los distintos elementos neuronales que componen la vía visual, desde las estructuras de recepción (conos y bastones) a los elementos de transmisión como la célula bipolar, la célula ganglionar y la célula diencefalo-cortical que permiten la llegada del estímulo visual a las estructuras de percepción situadas en la corteza occipital. Con el EOG sensorial valoramos la funcionalidad del complejo epitelio pigmentario (EPR)- segmento externo de fotorreceptor y con el ERG difuso la de fotorreceptores y células bipolares, siendo ambas pruebas registros de actividad global de la retina que no permiten el diagnóstico de afecciones sectoriales como las maculopatías. La incorporación del ERG multifocal (EFGm) ha permitido realizar un mapa de respuestas eléctricas de la retina central de los mismos elementos neuronales que el ERG difuso. Por último, los PEV van a registrar la actividad eléctrica generada en la corteza occipital en respuesta a un estímulo visual, por lo que se verán alterados por anomalías en cualquier punto de la vía visual.

Aunque en el diagnóstico de glaucoma se han registrado alteraciones en varias pruebas electrofisiológicas como los potenciales evocados visuales (PEV), la técnica que más expectación ha creado es el **Pattern Electroretinograma (PERG)** que se genera con una estimulación morfoscópica que registra la actividad de células ganglionares y axones.

Estas pruebas electrofisiológicas son capaces de registrar alteraciones funcionales en fases muy precoces de la enfermedad. Además son objetivas y no

estando influenciadas por factores cognitivos o de habilidad del sujeto. También proporcionan resultados cuantitativos, tienen una gran especificidad anatómica y sensibilidad. Si bien es cierto, no son específicas de cada etiología y, normalmente, son empleadas como técnicas complementarias de otras pruebas estructurales o psicofísicas para ayudar al diagnóstico. En estas pruebas es muy importante utilizar las condiciones técnicas adecuadas, siguiendo las pautas de estimulación y registro estandarizadas.

Así, los objetivos que ha de tener la electrofisiología en el glaucoma son 3: permitir establecer un diagnóstico precoz, seguimiento del curso de la enfermedad y permitir comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que lo producen.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES ANATOMO-FISIOLÓGICOS DE LA ELECTROFIFISIOLOGÍA OCULAR.

Para llevar a cabo nuestro estudio consideramos imprescindible revisar someramente los fundamentos anatómicos (descrito ya en apartados anteriores de esta Tesis), electrofisiológicos y psicofisiológicos de las vías ópticas, puesto que en ellos se basa toda la Electrofisiología Ocular referida a este trabajo.

Los mecanismos fisiológicos que intervienen para hacer llegar el mensaje luminoso desde el receptor periférico visual hasta las áreas de percepción tienen su base principalmente en fenómenos bioquímicos y eléctricos, siendo estos últimos los que esencialmente nos interesan, puesto que en cierta medida son perceptibles y objetivables “in vivo” en el hombre.

A) Electrofisiología de la fibra nerviosa aislada.

La fibra nerviosa está caracterizada por la existencia de un potencial de reposo. Bajo la influencia de una estimulación, y cuando se alcanza un cierto umbral, se produce un potencial de acción. La amplitud de este potencial es máxima de entrada, no dependiendo de la intensidad del estímulo: la fibra nerviosa responde con arreglo a la ley del todo o nada. Por otra parte el potencial de acción se propaga sin atenuación a todo lo largo de la fibra. Su morfología (*registro monotópico*) presenta tres accidentes como puede observarse en la figura 8:

- Prepotencial. Es un fenómeno local, de amplitud graduada en función de la intensidad del estímulo.
- Punta. Es el accidente esencial que se propaga a todo lo largo de la fibra. Su amplitud de entrada es máxima. Su forma es un triángulo en el que la fase ascendente es más breve que la descendente. Corresponde al periodo refractario absoluto, durante el cual toda nueva estimulación es ineficaz, cualquiera que sea su intensidad.
- Postpotencial. Es de amplitud graduada y corresponde a los procesos de restauración metabólica necesarios para el consumo energético del accidente precedente. Es, como el prepotencial, un fenómeno local.

Así pues el prepotencial y el postpotencial no se propagan, quien lo hace es la punta.

Los axones yuxtapuestos en un nervio, como el óptico, son numerosos y de diámetros diferentes, existiendo disparidad entre la fisiología del mismo nervio y la de una fibra aislada. En el nervio existe un potencial de acción global, aparentemente graduado.

Así cuando la intensidad de los estímulos aumente, el número de fibras excitadas se acrecienta: este es el fenómeno de la sumación espacial de los potenciales elementales. Por tanto, en el curso de la propagación del potencial de acción global, tendremos una modificación de su morfología con individualización de ondas correspondientes a los diferentes grupos de fibras.

B) Electrofisiología de la retina.

La retina posee un potencial de reposo. Esto es en realidad una diferencia de potencial entre la superficie interna (*positiva*) de la retina y su superficie externa (*negativa*). Los potenciales retinianos positivos se propagan a la córnea y a la esclerótica, haciéndolo los potenciales negativos a los tejidos periorbitarios. Es posible registrar las variaciones globales del potencial retiniano por la medida de los potenciales corneales y periorbitarios, colocando a su nivel electrodos conectados a un amplificador que permita objetivar las variaciones de potencial inducidas por los movimientos oculares, siendo la amplitud máxima de estas variaciones proporcional al potencial de reposo. Esta técnica constituye hoy día la *electro-oculografía*, que traduce la acción del epitelio pigmentario y capa externa de los fotorreceptores (figura 1).

Si se provoca una estimulación luminosa breve del ojo, se registra entre un electrodo corneal y un electrodo indiferente modificaciones del potencial de reposo. Esta respuesta polifásica constituye el potencial de acción retiniano o Electro-Retinograma (ERG). El ERG es un fenómeno retiniano dependiente esencialmente del estado ocular y se cree que independiente de la transmisión del influjo nervioso. Todos sus componentes encuentran su biogénesis a nivel de las células visuales o de las células bipolares, donde a nivel de sus articulaciones sinápticas se producirían los fenómenos de despolarización.

C) Electrofisiología de las áreas visuales corticales.

La llegada del influjo nervioso aferente a nivel de las áreas corticales visuales entraña una variación de su potencial eléctrico. A esta variación de potencial se le denomina *Potencial Evocado Visual* (PEV).

Los potenciales evocados occipitales pueden ser obtenidos, bien por estimulación directa de las vías de transmisión específicas, bien por intermedio de receptores periféricos visuales. El aspecto de las respuestas es sensiblemente idéntico.

La aparición de PEV significa la llegada del influjo sensorial a nivel de la corteza occipital, siendo así posible evaluar la calidad del sistema de percepción occipital y la conductividad de las vías de transmisión o vías ópticas desde la célula ganglionar retiniana hasta la corteza occipital.

A continuación nos centraremos en las dos técnicas electrofisiológicas empleadas en esta Tesis doctoral.

POTENCIALES EVOCADO VISUALES A ESTÍMULOS ESTRUCTURADOS (PEV PATTERN).

La llegada de un influjo nervioso aferente a nivel de las áreas corticales visuales entraña una variación en su potencial eléctrico. A esta variación de su potencial se le denomina Potencial Evocado Visual (PEV), que no es otra cosa que la respuesta eléctrica a nivel de la corteza provocada por un estímulo visual. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores (especialmente del área central) hasta el córtex occipital, pasando por las células bipolares y las células ganglionares.

En la práctica clínica habitual se obtienen básicamente tres tipos de registros:

- Los PEV tipo flash en los que el estímulo es una fuente de luz.
- Los estructurados tipo “onset /offset” en los que el estímulo no alterna sino que aparece y desaparece manteniendo la luminancia constante.
- Los PEV estructurados reversibles o “pattern reversal”: en los que el estímulo es un damero que alterna de blanco al negro con luminancia constante.

En el caso de los estímulos estructurados, el damero subtende un ángulo visual variable que depende del tamaño de los cuadros. Así se utilizan dos tamaños:

- El más pequeño evalúa el área foveal.
- El más grande la región parafoveal.

Se aconseja hacer dos registros con distintos ángulos visuales.

El examen debe realizarse con la pupila en estado natural, con la corrección óptica adecuada a la distancia de estimulación. Así se coloca un electrodo activo en la región occipital, 2 cm por encima del inion, en la posición Oz; un electrodo de masa en la frente (Fz) y un electrodo indiferente en los lóbulos de las orejas (Figura 9). El registro se efectuara comprobando siempre la buena conducción de los electrodos y su impedancia antes de comenzar la estimulación. El paciente, con oclusión monocular, debe situarse frente a la pantalla de estimulación. Dicha pantalla debe tener un punto de fijación central.

Los registros de los PEV tipo pattern reversal se representan en gráficas donde el eje de las ordenadas corresponde a la amplitud del fenómeno eléctrico expresado en microvoltios (μV), y el eje de abscisas, al tiempo de aparición del mismo medido en milisegundos (ms). El origen del eje corresponde con el momento de la presentación del estímulo. Así el tiempo que tarde en aparecer el registro del PEV se denomina “latencia”. Los registros obtenidos consisten en una onda trifásica con tres componentes (figura 10):

-N75: onda negativa algo inconstante que aparece hacia los 75 ms.

-P100: onda positiva que aparece hacia los 100 ms. Es la onda más homogénea, de conformación más regular y estable.

-N135: onda negativa hacia los 135 ms.

El tiempo de *latencia* del componente positivo es el que presenta menos variación tanto en un mismo individuo como interpoblacional y se consideran patológicas diferencias superiores a 10 ms. Si somos estrictos con la terminología, la latencia es el tiempo en milisegundos que transcurre desde la aplicación del estímulo a la aparición de la onda. Dada la dificultad de medir el inicio de la onda en los registros reales, se mide tiempos de culminación aunque se hable de latencias.

La *amplitud* componente positivo es más variable ya que depende de la colaboración del paciente, aunque suele ser bastante similar entre los dos ojos del mismo sujeto.

Los primeros estudios con este tipo de PEV en el diagnóstico del glaucoma, se realizaron en la década de los 70 (Cappin 1975, Abe 1976) (129,130). Posteriormente se han realizado numerosos estudios en sospechosos de glaucoma (Atkin 1983; Fernández

1994; Motolko 1982; Towel 1983; Benítez del Castillo 1996)(131–134). En el PEV se estima que el 80% de la onda P100 es generada por los 8° centrales de la retina, es decir, por las células ganglionares parvocelulares. En el 20% restante, la contribución del hemisferio inferior es mucho mayor que la del hemisferio superior, debido a las proyecciones retinoscópicas de la corteza occipital. Sin embargo, *las lesiones glaucomatosas incipientes* afectan en mayor medida al hemisferio superior (135), por lo que pueden pasar enmascaradas dentro de los PEV.

Benítez del Castillo y colaboradores realizaron un estudio de casos - controles analizando la correlación entre los índices del CV y los PEV para evaluar la utilidad de esta técnica electrofisiológica en el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto. Así encontraron una correlación significativa entre los índices de Desviación Estándar sobre el Modelo (DSM) y la Desviación Estándar sobre el Modelo Corregida (DSMC), obtenidos ambos mediante la estrategia 30-2 del campímetro Humphrey, y la latencia de las ondas P100 de estimulación por damero. Sin embargo, el índice de Defecto Medio (DM) no mostro correlación significativa con ninguno de los valores de los PEV. Los autores explicaron estos resultados considerando que tanto el DSM como el DSMC son índices de defectos localizados en el campo visual, por lo que estos escotomas, más o menos centrales, pueden llegar a afectar la correcta percepción del estímulo estructurado (136).

También se han realizado estudios con PEV multifocales con los cuales se encontró el mismo rendimiento diagnóstico que con la perimetría en pacientes con glaucoma (137).

ELECTRORRETINOGRAMA PATRÓN O PATTERN (PERG).

El PERG es un biopotencial evocado visual retiniano que puede ser registrado en la córnea del ojo humano cuando se utilizan las condiciones apropiadas de estimulación y de registro (138). El término “patter” es un anglicismo aceptado universalmente para designar este tipo de estimulación morfoscóptica, ya que no tiene una traducción literal (patrón, modelo, estructurado). Fue descrito por primera vez por Riggs y col. en 1964, quienes demostraron que este potencial retiniano refleja la sensibilidad de la retina central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna un damero blanco y negro. Su utilización en la clínica se generalizó en la clínica con el desarrollo del electrodo de lámina de oro diseñado por Arden en 1979.

Durante años, el lugar exacto en el que se genera el PERG fue controvertido, pero tras varios estudios incluyendo análisis de densidad de la fuente con microelectrodos penetrantes (139), estudios de sintonización espacial y temporal de la respuesta (140), estudios histológicos postmortem en primates (141), análisis de sistemas no lineales (93) e investigaciones de las características de los componentes del PERG (142) llegaron a la conclusión de que el origen del PERG se halla en la actividad ganglionar estimulada por el contraste, aunque es imprescindible que las capas retinianas que la preceden no estén alteradas.

Por tanto el PERG estaría compuesto por:

- Una respuesta generada por los cambios locales de luminosidad (lineal) y originada por la mismas células del clásico Flash ERG; que se corresponde con el componente P50 del PERG transient. Hasta un 70% de la onda P50 procede de las células ganglionares y además intervienen

capas más externas de la retina con participación de los fotorreceptores maculares, por lo que esta onda se considera un índice de la función macular.

- Otra respuesta “pattern específica” (no lineal) generada por las células ganglionares (143). Este componente “patter específico” se corresponde con el componente N95 del PERG transient. Su ausencia refleja pues una alteración funcional de las células ganglionares que detectan la sensibilidad al contraste (células ganglionares tipo A o magnocelulares (motivo de estudio de esta prueba en el glaucoma).

Esto la hace ser una prueba muy interesante puesto que permite la diferenciación electrofisiológica entre maculopatías y neuropatías y facilita la interpretación de los potenciales evocados visuales, ya que parece que en las maculopatías el componente más afectado suele ser la onda P50, mientras que en las neuropatías es el componente N95. Si bien es cierto, en estadios avanzados de neuropatías ópticas finalmente también se ve afectado el componente P50 no solo en la disminución de la amplitud sino también en la alteración de su latencia (144). En general en las neuropatías ópticas el componente P50 es normal mientras que el N95 está alterado.

Centrándonos en la realización de esta prueba, cuando la frecuencia de alternancia del estímulo es menos de 8 ciclos por segundo, obtendremos el PERG transitorio o “transient”. Si el proceso de inversión superior a 8-10 ciclos por segundo, la respuesta aparece a modo de ondas sinusoidales denominándose PERG regular o “steady-state response”.

La respuesta que obtenemos mediante el pERG transitorio consiste en componentes (figura 11):

- Una onda negativa inicial (N35) que habitualmente no se estudia.
- Una onda positiva alrededor de los 50 milisegundos (P50), que se considera asociada con la iluminación del estímulo.
- Una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos (N95), que está estrechamente relacionada con el contraste.

En estas ondas se mide tanto la amplitud como la latencia. La amplitud de la onda P50 se mide desde el pico precedente a pico de la onda a medir (es decir desde pico de onda N35 a pico de la onda P50), sin embargo, hay dos maneras de medir la amplitud de la onda N95: medir desde el pico de la onda P50 al pico de la onda N95, conocido como índice NP o P50- N95) o desde la línea base hasta el pico de la N95. El tiempo de latencia de la onda P50 se mide desde la aplicación del estímulo hasta la culminación de la onda. Para la onda N95 la latencia es difícil de medir por ser habitualmente esta onda ancha.

Para la realización de esta prueba, la ISCEV (Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión) ha establecido un patrón estándar para el registro del PERG (145).

Se recomienda realizar la prueba binocularmente, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla. Se colocan 2 electrodos activos en la córnea o en la conjuntiva bulbar inferior tipo DTL (Dawson – Trick –Litzkow) (Figura 12) de manera que no interfieran con el eje visual, y se fijan 2 electrodos de referencia

tipo copa (figura 13) en el canto externo de cada ojo, para evitar la contaminación por los PEV corticales generados y un electrodo masa en la frente. (Figura 14). Se sitúa al paciente frente a la pantalla de estimulación que contará con un punto de fijación central. Se recomienda obtener unas 150 a 200 respuestas para aumentar la relación señal-ruido, siendo la duración de la prueba de unos 30 minutos.

Por su reducido tamaño, el PERG puede verse alterado por múltiples artefactos como los movimientos oculares y parpadeos del paciente, alteraciones de la transparencia de medios (121,146,147). Individuos con visiones muy bajas, inferiores a 1/10 en el ojo peor, no pueden ver el estímulo y las respuestas obtenidas no son valorables. De hecho, algunos autores han considerado conveniente solo emplear esta prueba en aquellos sujetos con glaucoma cuya AV sea superior a 0,8 en la escala de Snellen (148).

Electrorretinograma patrón en el glaucoma:

Los objetivos de la electrofisiología en el glaucoma son 3: permitir establecer un diagnóstico precoz, seguimiento del curso de la enfermedad y permitir comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos que lo producen.

El pERG se ha estudiado como método para el diagnóstico precoz del glaucoma ya que hasta el día de hoy, es la prueba electrofisiológica que mejor refleja la actividad de las células ganglionares.

Se ha estudiado su utilidad en el glaucoma modificando las características del estímulo aplicado en el paciente.

El primer factor que podemos modificar es la frecuencia temporal de estimulación: así sabemos que cuando los estímulos estructurados (pattern) se invierten menos de 4 revoluciones por segundo se obtiene un “transient PERG” y si el proceso de inversión del estímulo es superior a los 8 revoluciones por segundo, se obtiene un patrón de registro diferente conocido como “steady – state response”. Existe estudios donde se compararon las diferencias de amplitud entre los valores obtenidos en pacientes con glaucoma tras realizar ambos tipos de estímulo (estacionario vs transitorio) con respecto a un grupo control, y en él se observó que la mayor diferencia de amplitudes entre ambos grupos se registraba con el estímulo estacionario a 16 revoluciones por segundo. Si la frecuencia se elevaba por encima de 18 revoluciones por segundo, se perdía esta eficacia para la discriminación de pacientes normales y pacientes con glaucoma. Existen tres estudios que avalan que el estímulo estacionario con frecuencias temporales altas (10-18 revoluciones por segundo) es más eficaz para discriminar entre pacientes normales o glaucomatosos, y por tanto sería más eficaz a la hora de discriminar pacientes con daño glaucomatosos incipiente (149–152).

Además este estímulo estacionario a altas frecuencias parece tener una serie de ventajas respecto al estímulo a bajas frecuencias como:

- a) Presentar un análisis automático sin requerir realizar análisis de Fourier.
- b) Estar menos influenciado por los movimientos oculares o parpadeo.
- c) No existe onda N95 que medir y por tanto eliminamos el error de medida que pudiera realizarse.

El segundo factor que podemos modificar es la *frecuencia espacial* del estímulo: si el tamaño del estímulo estructurado es pequeño (frecuencia espacial alta) fundamentalmente se estimula la región foveal. Sin embargo con un estímulo mayor (frecuencia espacial baja) alcanzamos a estimular zonas retinianas más periféricas. Se ha visto que los registros del PERG realizados con estímulos de gran tamaño (16°), están relativamente conservados en estadios iniciales del glaucoma y presentan una reducción significativa ya en estadios avanzados del glaucoma, mientras que los recogidos tras aplicar un estímulo de pequeño tamaño (0,8°), se ven reducidos en su amplitud ya desde estadios precoces del glaucoma (151,153,154).

Friburgo et al realizaron un estudio que también demuestra diferencia entre los registros obtenidos según el tamaño del estímulo. En este estudio se cotejó las diferencias de amplitud de los registros del PERG tanto en un grupo de pacientes normales como en un grupo de pacientes con glaucoma, tras variar solo el tamaño del estímulo, pero manteniendo que fuera un estímulo estacionario y a 16 revoluciones por segundo, y se obtenía el siguiente PERG RATIO en cada individuo:

$$\frac{\textit{amplitud del pERG a 0.8° de frecuencia espacial}}{\textit{amplitud del pERG a 16° de frecuencia espacial}}$$

Aquí se vio que existía una alta correlación en pacientes normales entre las amplitudes de los registros con tamaño de 0,8° y 16°, sin embargo esta correlación se desacopla en el glaucoma avanzado (figura 15).

Incluso se aventuraron a establecer una probable curva hipotética que seguiría el glaucoma que estuviera evolucionando, estableciendo, en función de sus resultados, un intervalo de confianza 5-95% de la variabilidad de este RATIO por edad y determinaron

que aquellos pacientes que presentaran un RATIO por debajo de la curva que correspondía al intervalo de confianza 5% podría estar en riesgo de desarrollar glaucoma (155).

Centrándonos en el estímulo transitorio, el realizado en esta Tesis, el registro obtenido consta de 3 ondas:

- Una onda negativa inicial (N35) que habitualmente no se estudia.
- Una onda positiva alrededor de los 50 milisegundos (P50), que se considera asociada con la iluminación del estímulo.
- Una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos (N95), que está estrechamente relacionada con el contraste.

En el glaucoma establecido son diversos los estudios que han demostrado alteraciones en el PERG (tabla 1). Los datos que más se repiten en los estudios en pacientes con glaucoma establecido describen con mayor frecuencia la presencia de una reducción en las amplitudes del PERG, tanto en el componente P50 como en el N95, sin afectación de sus latencias (137). Viswanathan (156) por su parte sostuvo una mayor reducción en el componente P50 (reducción del 60%) que en el N95 (reducción del 23%), sin afectación de sus latencias. También se ha observado que el ratio N95/P50 se mantiene estable con respecto a los sujetos sanos, por lo que estos estudios indican que ambos componentes sufren una reducción similar (Hood 2005). Sin embargo los resultados deben ser evaluados con precaución, ya que en los casos avanzados de glaucoma el ratio N95/P50 pierde valor como marcador diagnóstico de enfermedad.

TABLA 1

En 2010 un estudio publicado por Ali Trafeshi y cols. (157) se estudiaban 83 ojos sanos y 92 ojos con glaucoma donde se comparaba la eficacia diagnóstica del PERG en comparación con la perimetría automatizada estándar, concluyó que la eficacia diagnóstica de la amplitud del PERG era similar a las dos primeras perimetrías.

Sin embargo, los estudios realizados en pacientes hipertensos oculares con el objetivo de establecer su utilidad para el diagnóstico precoz de glaucoma, son menores por el hecho de que requieren un tiempo de estudio largo. Hood (156) observó que en pacientes con glaucoma, el ratio N95/P50 se mantiene estable con respecto a los sujetos sanos. Por otro lado, Bach en contraposición, observó una sensibilidad y especificidad aceptables al emplear el ratio N95/P50 como biomarcador de riesgo de progresión del estado de hipertensión ocular al estado de glaucoma manifiesto (75,174,177). También se ha corroborado que pacientes hipertensos oculares que en un futuro desarrollaron defectos en sus campimetrías, presentaban un PERG anormal 2 años antes (178,179), lo que nos sugiere que el PERG es capaz de detectar el daño difuso de células ganglionares antes que el daño pueda ser objetivable a nivel del campo visual.

El grupo de Freiburg et al estudiaron un total de 29 ojo de 18 individuos con alto riesgo de presentar glaucoma, como el presentar antecedente de glaucoma en el ojo contralateral o antecedentes familiares positivos para glaucoma, con un periodo de seguimiento entre 1-3 años. Inicialmente 12 de los ojos que presentaron un registro de PERG anormal y 5 de estos ojos finalmente presentaron defectos glaucomatosos en su campo visual.

También ha sido reciente los estudios realizados con el Láser PERG, que utiliza como estímulo la interferencia del láser helion-neón, los bordes de los cuadrados mejoran en definición, por lo que se obtiene una mejor respuesta. Esto ha permitido los estudios de topografía funcional de las células ganglionares al estimular áreas retinianas muy pequeñas (180–182) . Se ha demostrado que el área retiniana temporal inferior es la más sensible a los defectos glaucomatosos (Horn 1995) y que los defectos locales del campo visual se relacionan con reducciones de amplitud del PERG en el correspondiente hemisferio (Graham 1994) o cuadrante (Horn 1995). En la actualidad la aplicación clínica del modelo de láser-PERG todavía se encuentra en estudio, ya que se ha observado que la amplitud registrada con el láser PERG es menor que la que se obtiene con los sistemas mecánicos, cuando las luminancias son altas.

Con objeto de registrar la actividad ganglionar del sistema parvocelular se ha utilizado el PERG de contraste de colores, que emplea unos monitores con contraste de colores (azul-amarillo y rojo-verde) con isoluminancia (183,184). Los registros obtenidos han sido de muy bajo voltaje: sólo pequeñas respuestas negativas fueron registradas para el rojo-verde; mientras que no existió respuesta para el estímulo azul-amarillo, posiblemente porque sólo el 5-10% del total de las células ganglionares responden a la oposición azul-amarillo. El PERG obtenido mostró reducción únicamente en fases tardías, posteriores al diagnóstico papilométrico.

Recientemente se han publicado estudios con una modalidad de PERG denominada PERGLA que consiste en PERG tipo steady-state response donde no se emplean electrodos activos de contacto corneales, si no electrodos cutáneos en los párpados inferiores, para mejorar la relación señal/ruido. Ventura y Porciatti

(155,157,166,175) demostraron la utilidad del PERGLA en el glaucoma y en la detección de alteraciones precoces, pero no encontraron cambios significativos con respecto al clásico PERG.

ELECTRORRETINOGRAMA GANZFELD O DE CAMPO COMPLETO

También se ha dado un enfoque en el diagnóstico del glaucoma al **ERG Ganzfeld** de campo completo. El ERG ha demostrado ser inservible para detectar anomalías en estadios precoces del glaucoma, ya que no valora células ganglionares (185,186). Este registro consta de 2 ondas: la onda “a” que representa a los fotorreceptores, y la onda “b” originada en las células bipolares.

Sin embargo, algunos estudios con el ERG de campo completo adaptado a la oscuridad concluyen que la respuesta a un estímulo muy tenue, cerca del umbral psicofísico escotópico, refleja la actividad de la retina interna en estudios experimentales (187–192) y en humanos (193). Esta prueba de ERG se ha llamado «respuesta de umbral escotópico» (scotopic threshold response: STR). Pero si bien es cierto se han medido psicofísicamente umbrales escotópicos elevados en pacientes con glaucoma en fases tempranas (194), no se han encontrado anomalías selectivas del STR para esta enfermedad (182). Otro componente del ERG de campo completo, que parece más prometedor en el glaucoma, es la respuesta fotópica negativa (photopic negative response, PhNR) que es un componente más lento negativo que sigue normalmente al pico de la onda b (195). La PhNR parece bastante más fácil de obtener que la STR tanto para el clínico como para el paciente y las evidencias sugieren que la PhNR depende de la integridad funcional de las células ganglionares retinianas por lo que es susceptible de verse alterada en el glaucoma (figura 1) (196,197).

Este tipo de ERG se basa en la existencia de diferentes tipos de conos: S, L y M. Los conos S son los primeros en mostrar alteraciones funcionales por GPAA, ya que estos tienen membranas más permeables, requerimientos metabólicos más altos y son más sensibles a la hipoxia y a la isquemia (195).

El ERG Ganzfeld es obtenido usando la técnica de sustitución silente y adaptación a la luz. Alternando estímulos de luz azul y verde sobre un fondo de luz roja a 33 Hz, se origina un balance fotométrico, que permite registrar conos L y M, ya que los conos S no responden a frecuencias de 33 Hz. Esta respuesta es conocida como ERG conos L&M. Cuando la frecuencia temporal de este estímulo balanceado es reducido a frecuencias de 1-2 Hz, los conos S responden de forma intensa y los conos M quedan silenciados, por lo que la respuesta se denomina ERG conos S. Collotto y col. refieren que esta técnica es útil en el diagnóstico de pacientes con glaucoma e hipertensos oculares, si bien resulta menos sensible que el PERG (198). Drasdo y col. concluyen que el ERG conos S es sensible para el diagnóstico del GPAA en estadios precoces, lo que guardaría relación con el daño funcional difuso de conos S, células ganglionares pequeñas biestratificadas y otras neuronas proximales (199,200).

En los últimos estudios, North y col. Describen también una reducción de la respuesta ERG conos L&M en los pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular; lo que refleja la existencia de daño a nivel de las células bipolares de la retina distal y guarda relación con los hallazgos de los estudios histológicos realizados por Lei y col.(201).

Si bien es cierto algún estudio sugiere que el componente negativo tardío del ERG, ya fuera fotópico o escotópico, no diferencia entre controles y glaucoma en humanos (137,202), otros investigadores encuentran que la PhNR se correlaciona con la disminución en el PERG (198) y que incluso las respuesta s-cono PhNR es más sensible para el diagnóstico de esta enfermedad que el PERG (200).

Existen varios estudios donde se señalan la fuerte correlación del componente N95 del PERG con el ERG PhNR, lo que sugiere un origen común de estos potenciales (figura 17)(145,195,196,200,201,203). Estos estudios también describen una correlación significativa entre parámetros de imagen, amplitud del PERG y PhNR, lo que implica una relación reproducible entre tomografía de nervio óptico y función retiniana. Sin embargo, respecto al coeficiente de correlación se ha observado que los sujetos con hipertensión ocular o estadios precoces de GPAA muestran un coeficiente bajo, lo que indica que la correlación no es lineal (195,204). Por el contrario, Parisi y col. y Harwerth y col. encuentran un alto coeficiente de correlación en pacientes con glaucoma que presentan una mayor pérdida del campo visual (205,206). North y col. señalan que el bajo coeficiente de correlación entre ERG y parámetros de imagen en hipertensos oculares indica una depresión de la función retiniana en ausencia de cambios significativos en la tomografía de nervio óptico (195). Falsini y col. refieren que estos cambios en la función retiniana son causados por la disfunción de células ganglionares más que por la muerte celular; es decir, pueden ser registrados en el PERG cuando todavía existe una preservación de los axones de células ganglionares (207).

Estos datos apoyan la hipótesis de que los cambios estructurales en la cabeza del nervio óptico y la atenuación de los parámetros del PERG ocurren en diferentes puntos

del proceso patológico, y de que la disfunción de las células ganglionares precede a su muerte.

1.10.5. PRUEBAS ESTRUCTURALES.

La evaluación de la CFN y la papila es fundamental en el diagnóstico y manejo del glaucoma. En los últimos años ha habido un importante avance en el estudio de ambas estructuras. Los avances en la tecnología de la imagen digital ha permitido la reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico y la retina, permitiendo un análisis no invasivo y objetivo de los cambios producidos en el nervio óptico y la retina.

La mayoría de los estudios sobre estas tecnologías se han centrado en estudios transversales para la clasificación clínica del nervio óptico glaucomatoso y la CFN. Estos procedimientos precisan un desarrollo pero tienen un importante potencial en cuanto a su capacidad para detectar y monitorizar los cambios en la cabeza del nervio óptico. Las nuevas técnicas que posteriormente desarrollaremos son capaces de documentar y cuantificar estos cambios, lo que permite una valoración objetiva y reproducible del daño, a diferencia de las pruebas campimétricas que aportan una gran subjetividad en su realización. La cuantificación del daño puede conducirnos a importantes decisiones clínicas sobre todo en lo referente al tratamiento.

Sin embargo, debido a la amplia variabilidad interindividual de la morfología de la papila en personas sanas, ni siquiera los procedimientos más avanzados en imagen pueden llegar a ser capaces de detectar precozmente el glaucoma. Los estudios más recientes parecen centrarse más en la capacidad de estos aparatos en el diagnóstico precoz así como en el manejo de glaucomas avanzados y estudio de la progresión de la enfermedad. Se hablará a continuación de los procedimientos más representativos.

Los cambios estructurales más clínicamente reconocibles incluyen el adelgazamiento localizado o generalizado del anillo neuroretiniano, la profundización de la excavación fisiológica del nervio óptico, la presencia de hemorragias a nivel del disco óptico, el incremento de la atrofia peripapilar y la pérdida de fibras nerviosas detectable con varias técnicas de imagen.

Las principales técnicas de exploración diagnóstica que nos permiten evaluar el daño estructural son las siguientes:

1.10.5. A. OFTALMOSCOPIA

A pesar de la aparición de las nuevas técnicas de imagen computarizadas, la Oftalmoscopia Directa continua siendo un método esencial del que dispone todo Oftalmólogo aun no siendo glaucomatólogo. Su principal desventaja es la subjetividad del explorador en la observación del daño (208).

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

- Definir el Anillo Neuroretiniano poniendo especial atención a la existencia de defectos del mismo, muescas o “notch” sobre todo a nivel de los polos superior e inferior. Normalmente el anillo neuroretiniano es más grueso a nivel del polo inferior del disco, seguido del polo superior, nasal y temporal. Cualquier alteración de esta graduación es sospechosa de Glaucoma. Airaksinen y Drance han encontrado que la localización de los defectos de la CFN se correlacionan

con las muescas del anillo neuroretiniano así como la atrofia coriorretiniana peripapilar (209).

- El Tamaño del disco óptico: la media del tamaño del disco en la raza caucásica es de 2,1 a 2,8 mm², siendo mayor en los individuos de raza negra. Es independiente de la edad desde la primera década de vida. El tamaño del disco es importante a la hora de evaluar la excavación, pues discos grandes tienen excavaciones grandes y discos pequeños excavaciones pequeñas. Normalmente, los hipermetropes altos, por encima de 5 dioptrías muestran discos más pequeños y los altos miopes discos más grandes.

- La Forma del disco óptico: el disco normal tiene una forma ovalada con un diámetro vertical 7-10% mayor que el horizontal. La forma solo se correlaciona con el astigmatismo corneal.

- Appreciar el Color del Anillo, distinguiendo entre palidez y excavación. Cuando la palidez supera la excavación es posible que la existencia de una Neuropatía Óptica No Glaucomatosa esté presente.

- Valorar el Curso de los Vasos Sanguíneos, que nos ayudan en la evaluación de la excavación. La observación de vasos denudados (que han perdido su sostén neuronal) o “en bayoneta” hace sospechar una excavación patológica.

- Evaluar la lámina cribosa y la visibilidad de sus poros.

- Apreciar hemorragias en el interior del disco, que normalmente son signo de isquemia y precedente de la aparición de una muesca en el anillo neuroretiniano. Aparecen más frecuentemente en el Glaucoma de Tensión Normal y son signo de progresión. Las hemorragias en astilla en la papila parecen preceder al desarrollo y progresión del daño glaucomatoso y predecir su localización. Airaksinen demostró que la mayoría de los defectos de la CFN aparecen en los puntos en los hubo hemorragias en astilla de 6 a 8 semanas antes (210). En pacientes hipertensos oculares Airaksinen observó cambios en la CFN como única alteración presente en el 46% de los ojos con hemorragias peripapilares y en el 26% de los ojos sin hemorragias peripapilares (211).

- Evaluar la atrofia coroidea peripapilar, que en ocasiones acompaña a un disco óptico que progresa en su daño glaucomatoso. Oftalmoscópicamente, existe una zona más periférica denominada *zona alfa* que se caracteriza por una hipo e hiperpigmentación irregular con adelgazamiento de la coriorretina a ese nivel y una *zona beta* más próxima al disco que deja ver a la esclera y a los grandes vasos coroideos. Cuando la zona beta rodea completamente el disco se denomina *halo glaucomatoso*. Aunque no hay acuerdo en la relación PIO/atrofia peripapilar, otros han asociado la presencia de una pronunciada atrofia peripapilar con dos subtipos de glaucoma: el Glaucoma de Presión Normal y el Glaucoma Primario de Angulo Abierto Esclerótico Senil (212,213).

Son varios los trabajos que hemos encontrado en nuestra revisión bibliográfica que manifiestan un gran componente genético en la forma y tamaño del nervio óptico y, por tanto, en el cociente copa/disco entre hermanos muy por encima de los niveles de

PIO (214–216). Así, hermanos de enfermos glaucomatosos tienen mayor PIO y mayor excavación papilar que hermanos de pacientes no glaucomatosos (217).

1.10.5. B. ESTUDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.

Con la luz blanca del oftalmoscopio las fibras nerviosas sanas se aprecian ligeramente opacas, con estriaciones orientadas radialmente cubriendo los vasos, mientras que la atrofia de la CFN se aprecia como una zona roja más oscura en la que la visibilidad de la estriación normal está reducida o ausente. Pero los defectos de la CFN se pueden apreciar mejor con luz verde o azul.

La luz de onda corta no penetra la CFN y se refleja desde las capas superficiales de la retina excepto en áreas donde la CFN haya sido destruida y la luz sea absorbida por el epitelio pigmentario subyacente. La oscuridad del epitelio pigmentario proporciona el contraste entre las zonas normales y las dañadas. Las áreas con defectos en la CFN se muestran más oscuras que las zonas sanas. La luz monocromática fue introducida en oftalmología por Behrendt y Wilson (218). Airaksinen (219) observó una detección más fácil de los defectos en la CFN usando una película en blanco y negro y con un filtro de interferencia con una banda estrecha azul de 495 nanómetros.

Para detectar las zonas dañadas de la CFN es muy útil la toma de fotografías. Para obtener buenos resultados se debe enfocar en los vasos aproximadamente a la mitad de un diámetro papilar de la salida desde la cabeza del nervio óptico. Si se enfoca

directamente sobre la papila la CFN puede salir desenfocada ya que la papila está en un plano más profundo que el resto del fondo de ojo.

A pesar de que cualquier defecto visible clínicamente se puede demostrar con fotografías de fondo de ojo, este procedimiento tiene limitaciones. La opacidad del cristalino puede dificultar mucho la visibilidad. Por otro lado la calidad de la fotografía también depende de cómo la luz azul es absorbida por el epitelio pigmentario de la retina. Por ejemplo en ojos miopes y aquellos con anomalías en la pigmentación del fondo puede que no sea posible evaluar la CFN con la fotografía. En la actualidad, se emplean el filtro verde o azul dependiendo del grado de esclerosis cristalina (220).

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

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

Esta técnica se trata de una prueba de diagnóstico precoz ya que los defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) preceden entre uno y seis años a la aparición de los defectos campimétricos con perimetría estándar.

Parece que el análisis de la CFNR puede proporcionar más información que la evaluación del anillo neuroretiniano. Hay varios estudios que sugieren que el examen de la capa de fibras de hecho es más sensible que el estudio de la papila en la detección de la progresión del daño glaucomatoso incipiente. Caprioli realizó un estudio transversal en el que se demuestra que la altura de la CFN es el mejor de los parámetros estructurales usados para discriminar entre los ojos normales y glaucomatosos (221). En un estudio de 5 años de seguimiento realizado por Quigley comparó el valor de los exámenes seriados de la papila y la CFN en la detección de los cambios progresivos sufrido por los hipertensos oculares hasta convertirse en glaucomatosos y encontró que el examen de la CFN era más sensible en detectar la progresión del daño glaucomatoso (222).

1.10.5. C. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).

1.10.5. C. 1 INTRODUCCIÓN.

La Tomografía de Coherencia Óptica, es un método diagnóstico no invasivo que ha permitido un gran avance tanto en patología retiniana como en patología de nervio óptico al permitir obtener imágenes en cortes transversales de alta resolución tanto del nervio óptico como de la CFNR. Realiza una serie de medidas ópticas longitudinales, construyendo una “falsa imagen” topográfica de la microestructura del tejido estudiado, muy similar a lo que sería un corte histológico del mismo (223–226).

El funcionamiento de esta técnica se basa en la Interferometría de baja Coherencia (820nm), siendo fabricados en 1991 los primeros prototipos. Su funcionamiento es similar a la ecografía salvo que en vez de utilizar ondas sonoras emplea luz, con lo cual penetra menos en el tejido pero tiene mayor resolución (227).

1.10.5. C. 2 BASES FÍSICAS Y FUNCIONAMIENTO.

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

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

1.10.5. C. 3 DISTINTOS TIPOS DE OCT. EVOLUCIÓN TÉCNICA.

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

OCT 3000 o Stratus OCT, que es el utilizado por nosotros, es un modelo más reciente que obtiene los scans-A entre 128 y 512 por segundo con una resolución de 10 μm o menos lo que aporta una mejor calidad de imagen y una discriminación mejor entre ojos sanos y glaucomatosos (228,229).

La mejora en la técnica de recogida de imagen con los nuevos aparatos es importante pues las medidas se han ido acercando cada vez más a las reales, a las que realizaríamos con un corte histológico (230).

Recientes mejoras en la tecnología que proporciona una velocidad de adquisición de scan más alta y una mejor resolución han dado lugar a un prototipo nuevo de OCT que es el hsUHR u OCT de alta velocidad y ultra alta-resolución que promete mejoras en los detalles y en la seguridad de las imágenes. Su resolución axial es de 3 μm y adquiere los scan con una velocidad 60 veces más rápida que Stratus OCT: 2048 scans axiales en menos de un segundo. Todo ello hace que minimice la distorsión de las imágenes causada por el movimiento involuntario de los ojos. Ha mejorado el prototipo de UHR OCT que ya mejoraba la visualización de la CFNR (231,232). Se está probando otro prototipo, todavía sin publicarse ningún resultado, cuya velocidad de adquisición de scan es de 24.000 por segundo, lo que mejoraría aún más esta técnica (233).

La introducción de la OCT de dominio espectral supera, a nivel de imagen, todas las expectativas, con una magnífica resolución y un descenso importante en el tiempo de adquisición del scan, lo que mejoraría, en potencia, la capacidad de diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Recientemente se ha publicado (234) algún estudio con RTVue OCT (Optovue Inc, Fremont, California, USA) de dominio espectral con

resolución de 29000 scan/segundo que usa un espectrómetro como detector y disminuye en gran medida los artefactos, como los movimientos involuntarios oculares, con buena correlación con Stratus OCT.

Otra de las novedades técnicas es la OCT Tridimensional u OCT “enface” que se puede utilizar para medir la estructura de la cabeza del nervio óptico (235). A diferencia del OCT convencional que explora longitudinalmente, este explora transversalmente produciendo un gran número de imágenes cada una en una profundidad específica. Cuando se alinean estas imágenes se forma una imagen tridimensional, parecida a la imagen del HRT. Ejemplo de esta técnica sería Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA) y Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany). Este último, incluso, puede comprarse en un aparato que permite realizar OCT y HRT.

1.10.5. C. 4 UTILIDADES DE OCT.

- SEGMENTO ANTERIOR.

El empleo de OCT para evaluar las estructuras angulares se inicia en 2001 (236). Las imágenes son similares a las obtenidas con Biomicroscopía Ultrasónica (BMU) pero como ventaja es que podemos apreciar el segmento anterior completo. El láser es de 1300 nm para poder producir imágenes claras penetrando la esclera con una resolución entre 10 y 20 μm . Obtiene 4000 imágenes por segundo. A nivel de la córnea se ha usado para determinar el espesor corneal (237), sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a las medidas obtenidas por paquimetría ultrasónica.

- **RETINA.**

La utilización de la OCT para obtener imágenes retinianas, es posiblemente la función más utilizada por su gran precisión y versatilidad para detectar numerosas patologías retinianas (238).

- **GLAUCOMA.**

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

1.10.5. C. 5 FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA ADQUISICIÓN DE IMÁGENES Y EN SU FIABILIDAD.

- **TAMAÑO PUPILAR.** Dilatar la pupila es opcional pero resulta útil para obtener imágenes mejores. Por debajo de un tamaño pupilar de 3 mm, la dilatación es prácticamente obligada y por encima de 3 mm el tamaño pupilar afecta poco a la hora de medir el grosor de la CFNR (239,240). Los cuadrantes nasales son los más afectados cuando comparamos la adquisición de imágenes con y sin dilatación pupilar.
- **OPACIDAD DE MEDIOS.** Cualquier alteración corneal central puede impedir la realización de una OCT. La presencia de catarata y el grado de la misma influyen significativamente en el grosor de la CFNR medido con OCT pudiendo disminuir el grosor entre un 4 y un 12% (239).

- **FUERZA DE LA SEÑAL.** Actualmente, todos los trabajos publicados con OCT requieren una fuerza de señal de 6 o más para considerar fiable la imagen adquirida.
- **MÉTODO DE FIJACIÓN.** OCT permite realizar la toma de imágenes tanto con fijación interna como externa por parte del paciente. La fijación interna es más reproducible y, por ello, es el método preferido. La fijación externa está indicada cuando la agudeza visual del ojo a examinar es demasiado deficiente para proporcionar una fijación estable.
- **VARIACIONES EN LA PIO.** Como luego desarrollaremos, OCT es una técnica diagnóstica con una reproducibilidad alta. En ocasiones se ha publicado que descensos de la PIO después de una cirugía filtrante podía producir un aumento en el grosor de la CFNR con polarimetría láser (241) pero algún trabajo con OCT no ha confirmado estos datos.
- **TAMAÑO DEL DISCO ÓPTICO.** Se ha publicado que la medida del espesor de la CFNR con OCT se incrementa significativamente con el aumento del tamaño del disco óptico bien porque los discos grandes tengan una mayor CFNR o como artefacto al acortar la distancia entre el scan y el extremo del disco (242). Posteriormente, es relevante un trabajo publicado en 2007 donde se apreciaba que, manteniendo constante la distancia entre el scan y el extremo del disco, los discos grandes presentaban una CFNR más delgada lo que podría explicar una mayor vulnerabilidad de estos discos (243).
- **EDAD.** Como el resto de las técnicas de imagen desarrolladas anteriormente, la base de datos de OCT incluye pacientes con edades por encima de los 18 años y, en su mayoría, de raza caucásica. Un artículo publicado en 2006 demostraba un mayor grosor en la CFNR en la población pediátrica entre 4 y 17 años, con un

grosor medio de 107 μm , siendo ligeramente mayor en hipermétropes (244). Igualmente, se ha encontrado una diferencia similar entre niños y adultos en el espesor de CFNR y en el grosor macular entre sanos y glaucomatosos (245). Existen múltiples estudios donde se demuestra un descenso en el espesor de la CFNR con la edad, sobre todo a partir de los 50 años con una media de entre 2 y 3 μm por década (246–248).

REPRODUCIBILIDAD DE LA PRUEBA.

Diversos trabajos (249–253) han confirmado una reproducibilidad excelente de OCT tanto en ojos normales como en glaucomatoso, lo que aporta un grado de seguridad alto en las medidas y en los análisis que se desprenden en los estudios realizados con esta técnica. No hay grandes diferencias independientemente del protocolo empleado para la medida, con una variabilidad entre test de 3,5 μm . El cuadrante nasal parece ser que es el que mayor variabilidad tiene en distintas medidas, pudiendo llegar a diferencias entre las medidas de 13,8 μm .

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

En un estudio realizado en España (254) encontraron mejores valores de reproducibilidad con el espesor medio de la CFNR. Con respecto a los parámetros papilares, los cocientes excavación disco vertical, horizontal y el cociente área de excavación/papila mostraron los mejores coeficientes.

La exploración de la papila y de la mácula se realiza a través de 6 haces de barrido con un patrón radial centrado en la cabeza del nervio óptico o en el centro de la

fóvea con una separación de 30°. Para llenar los espacios vacíos entre los radios OCT utiliza extrapolación de la información. Cada haz de barrido obtiene 512 puntos por línea alrededor del nervio óptico salvo en los protocolos Fast Scan que llegan hasta 768, abarcando un diámetro de 3,4 mm que ha demostrado los datos de reproducibilidad mencionados en el punto anterior. Este barrido es lo suficientemente extenso como para evitar el borde de la papila y la atrofia peripapilar en la mayoría de los casos. Los datos son presentados por horas de reloj, por cuadrantes o en su totalidad (promedio o averages).

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

PROTOSCOLOS DE ADQUISICIÓN DE IMAGEN.

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

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

- Fast Optic Disc (Rápido de disco óptico).
- Fast RNFL Thickness (3, 4) (Grosor RNFL rápido 3, 4).
- Fast RNFL Map (Mapa RNFL rápido).

3.6.6.8 PROTOCOLOS DE ANÁLISIS CUANTITATIVO.

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

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

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

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

El protocolo de análisis es el espesor medio de la CFNR (**RNFL Thickness Average Análisis Report**) (figura 18). Este analizador proporciona las medidas medias del espesor de la CFNR basadas en un círculo horario dividido en 12 sectores iguales de 30° y medias basadas en cuadrantes (Temporal, Superior,

Nasal e Inferior). Todos los resultados son comparados con una base de datos de pacientes normales de la misma edad y compara los dos ojos del mismo paciente. En la zona superior izquierda del informe se observan 3 gráficos: el superior corresponde a los grosores de la CFNR del ojo derecho (OD), el intermedio al del ojo izquierdo (OI) y el inferior, en blanco y negro, representa ambos ojos, por lo que es útil para detectar asimetrías. En la zona superior derecha se observan dos diagramas circulares que expresan los valores en micras de los grosores de CFNR divididos en franjas horarias y cuadrantes. Cada franja o cuadrante puede tener 4 colores diferentes: blanco, verde, amarillo y rojo. El verde indica normalidad de acuerdo a la base de datos de un paciente normal de su misma edad, el amarillo indica valores borderline y el rojo patológicos. Los sectores con color blanco indicarían resultados por encima de lo esperado en esa edad. La probabilidad de dichos valores en la población normal son para el color verde el 90%, amarillos y blancos en un 5% y rojo en menos del 1% de la población normal. Por último, en la zona inferior derecha aparece una Tabla con diferentes índices calculados para cada ojo y la diferencia entre ambos (Figura 18). Se realizaban 3 pruebas en cada ojo y posteriormente se recogían los datos de la prueba con mejor índice de señal y con mejor centrado del scan. Los datos aportados en la prueba son los siguientes:

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

4. **I_{max}/T_{avg}** (cociente entre el punto de grosor inferior máximo y la media del cuadrante temporal).

5. **S_{max}/N_{avg}** (cociente entre el punto de grosor superior máximo y la media del cuadrante nasal).

6. **Max-Min** (Diferencia entre el valor de máximo grosor y el de mínimo grosor en cualquier cuadrante).

7. **S_{max}** (Valor de grosor máximo en el cuadrante superior).

8. **I_{max}** (Valor de grosor máximo en el cuadrante inferior).

9. **S_{avg}** (Valor del grosor promedio en el cuadrante superior).
Normalmente supera los 97 μm .

10. **I_{avg}** (Valor del grosor promedio en el cuadrante inferior).
Normalmente supera los 97 μm .

11. **Avg. Thick** (Valor del grosor medio de todos los sectores). En un ojo sano normalmente es superior a 82 μm .

- ✓ **PROTOCOLO FAST OPTIC DISC:** en este protocolo la longitud del scan es de 4.0 mm. Se realizaban 3 pruebas en cada ojo y posteriormente se recogían los datos de la prueba con mejor índice de señal y con mejor centrado del scan. Los datos aportados en la prueba son los siguientes:

1. **Vert. Integrated Rim Area (VIRA o Volumen del Anillo):** se trata de la estimación del volumen del anillo neuroretiniano, calculado multiplicando el promedio del área del rim individual por la circunferencia del disco. Los valores normales oscilan entre 0,36 \pm 0,08 mm³

2. **Horiz. Integrated Rim Widht (HIRW) o Ancho Horizontal Integrado del Anillo (AHIA):** se trata de la estimación del área total del anillo, calculado multiplicando el promedio del ancho del anillo individual por la circunferencia del disco. Sus valores normales oscilan entre 1,68+/- 0,22 mm².
3. **Disk Area (Area del disco óptico en mm²):** es el área incluida en el interior de la línea roja en el mapa topográfico.
4. **Cup Area (Area de la Copa o excavación del disco óptico en mm²):** es el área incluida dentro del contorno verde en el mapa topográfico.
5. **Rim Area (Area del anillo neuroretiniano en mm²):** se trata de la diferencia entre el área del disco y el área de la copa.
6. **Cup/Disk Area Ratio:** Cociente entre el área de la Copa o excavación y el área total del Disco Óptico.
7. **Cup/Disk Horiz. Ratio:** Cociente entre el diámetro horizontal mayor que cruza la copa y el diámetro horizontal mayor que cruza el disco.
8. **Cup/Disk Vert. Ratio** (Cociente entre el diámetro vertical mayor que cruza la copa y el diámetro horizontal mayor que cruza el disco.

El Análisis de la cabeza del nervio óptico nos da un análisis individual en la parte superior derecha basado en un solo scan individual que se representa como una línea amarilla en el mapa topográfico. Es mucho más útil el *Análisis de Resultados de la cabeza del nervio óptico* de la parte inferior derecha y que está basado en todos los

scans radiales y la interpolación entre ellos y que nos aportan las 8 medidas comentadas anteriormente.

Todos estos parámetros pueden ser obtenidos con un scan aislado (normal) o bien la medida de tres scans rápidos (fast), sin que exista diferencias en la detección de glaucoma en el uso de uno u otro sistema (Hougaard 2).

Parece que de todos los valores analizados en diversas zonas de la capa de fibra nerviosas, la que presenta una mejor curva ROC (relación sensibilidad-especificidad) es el cuadrante inferior (al sector correspondiente a las 7 horas) y el valor medio global de la capa de fibras, y la que presenta menor sensibilidad – especificidad es el cuadrante nasal (255).

3.6.6.10. ESTUDIO DE LA PAPILA.

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

Los parámetros del nervio óptico que se analizan son:

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

- Copa/Disco Horizontal Ratio (Relación Horizontal Copa/Disco).
- Copa/Disco Vertical Ratio (Relación Vertical Copa/Disco).
-

Los parámetros más sensibles para el diagnóstico varían según los estudios (255–257) y se han destacado el C/D área ratio, el C/D vertical ratio, el área del rim, el VIRA y el HIRW.

3.6.6.11 ESTUDIO DE LA MÁCULA.

Aunque menos utilizado, el estudio macular realizado con OCT puede tener utilidad en Glaucoma. Se ha comprobado que existe una reducción del grosor de CFNR macular en pacientes glaucomatosos (258,259). En cualquiera de los casos es estudio de CFNR y de cabeza del nervio óptico proporcionan una mejor discriminación para distinguir entre pacientes sanos y glaucomatoso comparado con los parámetros maculares (256) siendo lo ideal poder combinar ambos para mejor certeza diagnóstica (257).

3.6.6.12 OCT EN DISTINTOS ESTADIOS Y TIPOS DE GLAUCOMA.

Aunque hemos mencionado anteriormente, que el protocolo de RNFL aportaba mayor sensibilidad en el sector horario de las 7 horas en el diagnóstico del Glaucoma, cuando estamos en estadios muy precoces de sospecha de Glaucoma o de Glaucoma preperimétrico el mejor parámetro se encuentra en el cuadrante superior, en el sector de las 11 horas (260,261) mostrando moderada sensibilidad y alta especificidad (262–264).

La existencia de diferencias en el grosor de CFNR entre sujetos normales e hipertensos oculares es contradictoria. Algunos autores no han encontrado diferencias

significativas (265) pero otros si, destacando las medidas de RNFL inferior y superior (266). Entre hipertensos oculares y glaucomatosos, estos últimos autores resaltan los parámetros de Promedio medio e Inferior. Cuando el glaucoma es muy severo, en ojos ciegos por glaucoma, la medida del grosor de RNFL por OCT no tiene relación con la función visual, mostrando un descenso de solo el 43% con respecto al valor normal en ojos con no percepción de luz (267).

No se han encontrado muchas diferencias en la afectación de la CFNR entre Glaucomas Hiperbáricos y Glaucomas de Presión Normal en los trabajos revisados mostrando daño difuso superior e inferior y daño localizado inferotemporal en los dos grupos (268,269). A la vista de estos resultados, parecería que ambos Glaucomas se comportan de forma similar sufriendo una misma evolución independientemente del valor de la presión.

Igualmente, tampoco se han encontrado diferencias significativas comparando el defecto de fibras en pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto y con Glaucoma por Cierre Angular Primario, aun con defectos de campo visual más difusos en el último grupo (270).

3.6.6.13 CORRELACIÓN OCT Y CAMPO VISUAL.

Los datos obtenidos del grosor de CFNR con OCT presentan una fuerte correlación con los defectos e índices campimétricos obtenidos con Humphrey, SWAP y FDT, mostrando una mayor correlación de OCT con MD que con fotografía de capa de fibras y una magnífica correlación en los defectos más focales, lo que permite estrechar el margen entre estructura y función (271–280).

En cualquiera de los casos, parece aconsejable, por su sensibilidad, emplear el grosor de CFNR como medida en los estadios precoces de la enfermedad y la perimetría para estadios intermedios y avanzados (281).

Entre los métodos de diagnóstico objetivo que pretenden conseguir un diagnóstico precoz del glaucoma se encuentra la Polarimetría láser y la Tomografía retiniana de Heidelberg (HRT), pero no entraremos en detalle en qué consisten éstos, ya que no son estudiados en nuestra Tesis.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

2.1 JUSTIFICACIÓN.

El glaucoma crónico primario de ángulo abierto es la segunda causa de ceguera en el mundo (Benstsson 1981) y la causa del 12,5% de las cegueras de España (18,282). En estos pacientes, se produce una pérdida lenta progresiva de células ganglionares que, cuando es superior al 40-50% de los axones del nervio óptico, produce defectos irreversibles en el campo visual (58,150). Además, tenemos que contar con la prueba irrefutable de que el tratamiento de la tensión ocular en estos pacientes, continua siendo hoy por hoy el único factor sobre el que podemos actuar.

Ante esta evidencia científica, en las últimas décadas diversos autores han reivindicado la utilidad de diversos sistemas que investigan los defectos anatómicos producidos por el glaucoma con el propósito de detectar precozmente la enfermedad. Claro ejemplo de estas investigaciones es la evaluación de la excavación papilar y del espesor de la capa de fibras nerviosas, etc. Pero resulta poco verosímil estudiar los cambios anatómicos precoces provocados por la muerte de celular, sin pensar en una previa disfunción de dichas células ganglionares (Sample 1994). Por ello, resulta razonable y ha sido objetivo en los últimos años, intentar encontrar pruebas que detecten esas alteraciones funcionales en dichas células para poder establecer un tratamiento eficaz a tiempo cuando el daño aún resulta reversible, antes de que se produzca la muerte celular. El método ideal debería ser capaz de detectar aquellos pacientes hipertensos oculares con defectos funcionales incipientes en estas células ganglionares antes de que se produzca el daño neurológico propio del GPAA.

Numerosos autores coinciden en que el PERG, objeto de este trabajo, es la técnica electrofisiológica más sensible para detectar dichas alteraciones funcionales en las células ganglionares (Hood 2005, Ruben 1994) (272). Si bien es cierto el PERG es habitualmente anormal en el glaucoma, en algunos estudios no se encuentra una adecuada correlación con los defectos del CV. Esta falta de correlación encontrada entre ambas pruebas, sugiere la necesidad de realizar más estudios prospectivos a largo plazo para evaluar su posible utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad. (Holder 2001; Fishman 2001; Benítez del Castillo 2002) (136,283,284).

Teniendo en cuenta todo esto, y que un tratamiento en fases más iniciales de la enfermedad sería más eficaz, las mejoras tanto en el diagnóstico precoz como en su seguimiento conllevarían una disminución en el número de pacientes con ceguera legal y en los gastos derivados de su tratamiento.

2.2 OBJETIVOS.

Así los objetivos de esta tesis son:

- 1) Determinar si el PERG es una técnica diagnóstica reproducible en pacientes normales (grupo control) y establecer puntos de corte en los valores de los parámetros del PERG que nos permitiera diferenciar entre pacientes normales y pacientes con daño glaucomatoso establecido.
- 2) Determinar si el PERG es una técnica electrofisiológica capaz de detectar daño glaucomatoso incipiente, y por tanto la existencia de un sufrimiento en

las CGR, en pacientes hipertensos oculares antes de que se establezca un daño estructural irreversible.

- 3) Valorar si el PERG sería una herramienta útil para establecer y adecuar el tratamiento hipotensor en pacientes HTO.

- 4) Valorar la existencia de correlación entre los parámetros obtenidos en el PERG y los índices globales de daño perimétrico DM (defecto difuso) y DSM (defecto focal) de la perimetría blanco – blanco, así como entre los parámetros obtenidos en el PERG y los índices obtenidos en la OCT de CFN, en pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral se realizó un estudio prospectivo, transversal en el que se incluyeron de forma consecutiva un total de 280 ojos de 147 pacientes, de los cuales se perdieron 10 ojos como consecuencia de que los pacientes a estudio no acudieron a sus revisiones o finalmente no cumplían los criterios estipulados para el estudio. Así, para la elaboración de esta tesis partimos de un total de 270 ojos de 143 pacientes los cuales se distribuyeron: 48 ojos de 24 pacientes en el grupo control, 149 ojos de 80 pacientes en el grupo de pacientes hipertensos oculares, grupo que se subdividió a su vez en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico (80 ojos de 40 pacientes), y en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento médico (69 ojos de 40 pacientes), y 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de GCAA.

Todos los datos aportados en esta Tesis fueron recogidos por un solo explorador, en este caso, el doctorando. Los estudios llevados a cabo en esta tesis no han tenido ningún patrocinio económico ni por parte del doctorando ni de los directores de la misma.

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes participantes en el estudio fueron informados de las pruebas que se les iba a realizar y expresaron su conformidad con las mismas firmando un consentimiento informado.

La metodología empleada viene desarrollada en los siguientes puntos.

3.1. POBLACIÓN MUESTRAL.

Los pacientes incluidos en esta tesis doctoral fueron seleccionados entre los pacientes que acudieron al Hospital de Sanitas de La Zarzuela (Madrid) entre Enero del 2013 y Junio del 2014.

El número total de pacientes a estudio fue de 270 ojos de un total de 141 pacientes, divididos en 3 grupos: grupo control, grupo de hipertensos oculares y grupo de pacientes con GPAA.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

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

Grupo 0: Controles.

-Criterios de inclusión:

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. No presentar historia de patología oftalmológica.
- c. Defecto refractivo inferior o igual a 3 dp esféricas e inferior o igual a 1,5 dp astigmáticas.
- d. Catarata nuclear inferior o igual a estadio 2. No presentar cataratas corticales ni subcapsulares.
- e. Pseudofáquicos que llevaran implantada lente monocular sin filtro y sin opacidades capsulares posteriores significativas.
- f. Agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 0,8 de lejos y cerca.

- g. OCT CFN dentro de los límites normales y fiables (con un valor de señal superior a 6).
- h. Perimetría blanco – blanco dentro de los límites normales y fiable.
- i. $PIO < \text{ó} = 21$ mmHg.
- j. Papila fisiológica con excavación $< \text{ó} = a 0,4$ con regla ISNT conservada.
- k. Presentar examen gonioscópico sin alteraciones con un ángulo abierto en los 360°.

-Criterios de exclusión:

- a. Pacientes menores de 18 años.
- b. Presentar antecedentes familiares de glaucoma.
- c. Presentar historia de patología oftalmológica previa (herpes, uveítis...)
- d. Defecto refractivo superior a 3 dp esférico o a 1,5 dp astigmáticas.
- e. Signos de glaucomas secundarios (Pseudoexfoliación, síndrome de dispersión pigmentaria...).
- f. Agudeza visual mejor corregida $< a 0,8$.
- g. Catarata nuclear superior o igual a estadio 3, cataratas corticales o subcapsulares.
- h. Pseudofáquicos que llevaran implantada lentes con filtro o presentaran opacidades capsulares significativas.
- i. CV no fiable.
- j. OCT de CFN con un valor de señal por debajo de 6.
- k. $PIO > 21$ mmHg.
- l. Papila fisiológica con excavación $> a 0,4$.
- m. Presentar en el examen gonioscópico un ángulo ocluíble.

- n. Opacidades corneales.
- o. Patología del nervio óptico (drusas, neuropatía óptica isquémica anterior,...), alteración de la forma del nervio óptico (disco descrito como oblicuo) o importante atrofia peripapilar (igual o superior a 1,7 mm, la zona explorada por la OCT).
- p. Retinopatías (diabética, hipertensiva...) o maculopatías.

Grupo 1: *Sujetos diagnosticados de hipertensión ocular*, entendiendo como tales aquellos con valor de presión intraocular superior a 21 mm Hg en al menos dos medidas realizadas en la consulta con el tonómetro de aplanación de Goldmann, sin defecto de nervio óptico (como un aumento global de la excavación, defectos localizados en el área del anillo neural con pérdida focal, palidez, etc.), OCT de CFN normal y sin defecto glaucomatoso en el campo visual estudiado mediante perimetría automatizada tipo Humphrey SITA 24-2.

-Criterios de inclusión:

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. No presentar historia de patología oftalmológica.
- c. Defecto refractivo inferior o igual a 3 dp esférico e inferior o igual a 1,5 dp astigmáticas.
- d. Agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 0,8 de lejos y cerca.
- e. Catarata nuclear inferior o igual a estadio 2. No cataratas corticales ni subcapsulares.

- f. Pseudofáquicos que llevaran implantada lente monocular sin filtro y sin opacidades capsulares significativas.
- q. OCT CFN dentro de los límites normales con un valor de señal superior a 6.
- g. Al menos dos perimetrías blanco-blanco normales y fiable.
- h. PIO > 21 mmHg.
- i. Papila con ISNT conservado.

-Criterios de exclusión:

- a. Pacientes menores de 18 años.
- b. Presentar historia de patología oftalmológica previa (herpes, uveítis...)
- c. Defecto refractivo mayor de 3 dp esféricas o de 1,5 dp astigmáticas.
- d. Signos de glaucomas secundarios (Pseudoexfoliación, síndrome de dispersión pigmentaria...).
- e. Glaucoma diagnosticado en el ojo contralateral.
- f. Agudeza visual mejor corregida inferior a 0,8.
- g. Catarata nuclear superior o igual a estadio 3, cataratas corticales o subcapsulares.
- h. Pseudofáquicos que llevaran implantada con filtro o presentaran opacidades capsulares significativas.
- i. Perimetría blanco-blanco no fiable.
- j. OCT de CFN con un valor de señal por debajo de 6.
- k. Patología del nervio óptico (drusas, neuropatía óptica isquémica anterior,...), alteración de la forma del nervio óptico (disco descrito

como oblicuo) o importante atrofia peripapilar (igual o superior a 1,7 mm, la zona explorada por la OCT).

1. Opacidades corneales, retinopatías (diabética, hipertensiva...) o maculopatías.

Grupo 2: *Sujetos diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto:*

entendiendo como tales aquellos con valor de presión intraocular en cualquier rango medida con tonómetro de aplanación de Goldmann, con defecto de campo visual glaucomatoso estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey SITA 24-2 y OCT CFN alterada.

-Criterios de inclusión:

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. No presentar historia de patología oftalmológica (herpética, uveítis...).
- c. Defecto refractivo inferior o igual a 3 dp esférico e inferior o igual a 1,5 dp astigmáticas.
- d. Pseudofáquicos que llevaran implantada lente monocular sin filtro y sin opacidades capsulares significativas.
- e. Agudeza visual mejor corregida $> \text{ó} = \text{a } 0,8$.
- f. Catarata nuclear inferior o igual a estadio 2. No cataratas corticales ni subcapsulares.
- g. OCT CFN alterada.
- h. CV fiable con defecto glaucomatoso confirmado: Se utilizaron los siguientes criterios para daño mínimo campimétrico:

- a. Prueba de hemicampo para glaucoma fuera de límites normales en al menos dos campos consecutivos;
- b. o un grupo de tres o más puntos en una localización típica de glaucoma, todos los cuales se encuentran deprimidos en la desviación del patrón con una $p < 5\%$ y un punto el cual se encuentra deprimido con una $p < 1\%$ en dos campos consecutivos;
- c. o un valor de la desviación estándar de la media corregida que ocurre en menos de 5% de los campos visuales normales, en dos campos consecutivos.

-Criterios de exclusión:

- a. Pacientes menores de 18 años.
- b. Presentar historia de patología oftalmológica previa (herpes, uveítis...).
- c. Defecto refractivo superior a 3 dp esférico o superior a 1,5 dp astigmáticas.
- d. Signos de glaucomas secundarios (Pseudoexfoliación, síndrome de dispersión pigmentaria...).
- e. Agudeza visual mejor corregida inferior a 0,8.
- f. Perimetría blanco-blanco no fiable.
- g. Catarata nuclear superior o igual a estadio 3, cataratas corticales o subcapsulares.
- h. Opacidades corneales.
- i. Patología del nervio óptico (drusas, neuropatía óptica isquémica anterior,...), alteración de la forma del nervio óptico (disco descrito

como oblicuo) o importante atrofia peripapilar (igual o superior a 1,7 mm, la zona explorada por la OCT).

j. Retinopatías (diabética, hipertensiva...) o maculopatías.

En todos los casos se llevó a cabo una anamnesis detallada, registrando la edad, el sexo y antecedentes oculares tanto personales como familiares, así como una exploración cuidadosa del segmento anterior ocular, llevada a cabo mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, con el fin de detectar cualquier alteración que pudiera ser responsable del aumento de la PIO así como falta de transparencias de medios que pudieran alterar los valores obtenidos. Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración funduscópica con oftalmoscopia, así como biomicroscopía con lente precorneal, para evaluar la existencia de signos glaucomatosos en la CFNR o en el disco óptico. La exploración funduscópica de todos los pacientes, fue realizada por un único observador experto en el diagnóstico de patología glaucomatosa.

Los criterios diagnósticos de Glaucoma fueron la existencia de daño glaucomatoso en disco óptico y capa de fibras nerviosas y presencia de defecto campimétrico mediante exploración con perímetro computerizado Humphrey (modelo HFA II), utilizando una estrategia SITA 24-2 con un estímulo III de Goldmann. En el examen se utilizó siempre la graduación apropiada en relación con la distancia de la prueba y la edad del paciente. Sólo se recogieron los resultados de los CV con una fiabilidad aceptable (Pérdidas de fijación menores de 20%, errores falsos positivos menores de 33%, errores falsos negativos menores de 33% (285). La medida de la PIO, se llevó a cabo mediante tonometría de aplanación con un tonómetro tipo Goldmann, siendo realizadas todas las medidas por un mismo facultativo en todos los pacientes

para evitar en lo posible la subjetividad en el seguimiento de los cambios tensionales a lo largo del tiempo.

En los pacientes del grupo de hipertensos oculares se recogía como primera medida la presión intraocular basal, es decir, la que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico. Todos los pacientes fueron sometidos a exploración gonioscópica para identificar el grado de amplitud angular e identificar signos que pudiesen descartar la entrada de algún paciente en los grupos de estudio.

3.3. GRUPOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO Y PROTOCOLOS DEL ESTUDIO.

Para el desarrollo de esta tesis doctoral hemos empleado un total de 270 ojos de 143 pacientes de los cuales se distribuyeron en los siguientes grupos:

3.3.1 Grupo 0 (grupo control o pacientes sanos): 48 ojos de 24 pacientes, los cuales presentaban un aspecto del nervio óptico dentro de los límites normales, así como PIO, OCT DE CFN, CV y PEV fiables y normales. En ellos se realizó en el momento de inclusión del estudio:

- Anamnesis detallada:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Antecedentes médicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, patología neurológica...).

- Antecedentes familiares de Glaucoma.
 - Antecedentes oftalmológicos: cirugías, patología del polo anterior o posterior...
 - Medicación oftalmológica.
- Exploración oftalmológica completa valorando:
- Estado de la córnea (leucomas...).
 - Presión intraocular.
 - Estado del cristalino – catarata – lente intraocular, opacidad capsular.
 - Exploración del ángulo.
 - Fondo de ojo: valorando estado de la retina, estado de la papila valorando excavación, hemorragias peripapilares y muescas del anillo neuroretiniano, estado de la mácula.
- OCT de CFN.
- CV.
- Paquimetría.
- PERG.

En estos pacientes además, se les volvió a repetir el PERG 6 meses después para valorar la reproducibilidad de esta prueba.

3.3.2 Grupo (grupo de pacientes hipertensos oculares): con un total de 149 ojos de 80 pacientes. En él se incluyeron pacientes los cuales presentaban un aspecto del

nervio óptico dentro de los límites normales, así como OCT DE CFN y CV fiables y normales. Sin embargo estos pacientes presentaban una PIO elevada. Este grupo que se subdividió a su vez en:

-El grupo de pacientes que SI recibieron tratamiento médico para controlar su tensión ocular (80 ojos de 40 pacientes).

-El grupo de pacientes que NO recibieron tratamiento médico y se observó evolución (69 ojos de 40 pacientes).

En estos pacientes se realizó en el momento de inclusión del estudio:

- Anamnesis detallada:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Antecedentes médicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, patología neurológica...).
 - Antecedentes familiares de Glaucoma.
 - Antecedentes oftalmológicos: cirugías, patología del polo anterior o posterior...
 - Medicación oftalmológica.

- Exploración oftalmológica completa valorando:
 - AV mejor corregida.
 - Estado de la córnea (leucomas...).
 - Presión intraocular basal sin tratamiento.
 - Estado del cristalino – catarata – lente intraocular, opacidad capsular.

- Exploración del ángulo.
 - Fondo de ojo: estado de la papila valorando excavación, hemorragias peripapilares y muescas del anillo neuroretiniano, estado de la mácula.
- OCT de CFN.
 - CV.
 - Paquimetría.
 - PERG.

Estos pacientes, independientemente del subgrupo al que pertenecieran, fueron reevaluados 6-8 meses después con las siguientes pruebas:

- Exploración oftalmológica
 - AV mejor corregida.
 - Estado de la córnea (leucomas...).
 - Presión intraocular con o sin tratamiento según el subgrupo en el que habían sido incluidos.
 - Estado del cristalino – catarata – lente intraocular, opacidad capsular.
 - Fondo de ojo valorando estado de la papila (excavación, hemorragias peripapilares y muescas del anillo neuroretiniano).
- OCT de CFN.
- CV.
- PERG.

3.3.3 Grupo 2 (grupo de pacientes con GPAA): En el contamos con 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de GCAA. En estos pacientes se realizó en el momento de inclusión del estudio:

- Anamnesis detallada:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Antecedentes médicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, patología neurológica...).
 - Antecedentes familiares de Glaucoma.
 - Antecedentes oftalmológicos: cirugías, patología del polo anterior o posterior...
 - Medicación oftalmológica.

- Exploración oftalmológica completa valorando:
 - AV mejor corregida.
 - Estado de la córnea (leucomas...).
 - Presión intraocular.
 - Estado del cristalino – catarata – lente intraocular, opacidad capsular.
 - Exploración del ángulo.
 - Fondo de ojo: estado de la papila valorando excavación, hemorragias peripapilares y muescas del anillo neuroretiniano, estado de la mácula.

- OCT de CFN.
- CV.
- Paquimetría.
- PERG.

3.4. TÉCNICAS REALIZADAS EN EL ESTUDIO.

Las técnicas exploratorias empleadas en nuestros pacientes a estudio fueron:

3.4.1 REFRACCIÓN.

La refracción ocular se realizó a todos los pacientes determinando la agudeza visual lejana, sin corrección o con la corrección que portase el paciente en ese momento, mediante optotipos con letras utilizándose un proyector modelo TOPCON ACP-7. Si la Agudeza Visual era susceptible de mejora a cada paciente se realizaba una graduación definitiva mediante retinoscopio tipo Heine beta 200 y autorrefractómetro modelo NIKON NR-5100.

3.4.2 MEDIDA DE LA PIO.

La medida de la PIO se llevó a cabo con un Tonómetro de aplanación tipo Goldmann 900/870® (AG, Bern, Switzerland) cuya calibración se realizaba con periodicidad. La medida de la PIO se realizó por un oftalmólogo (el doctorando) previa administración de una gota de anestésico tópico (Colircusí Anestésico doble□. Alcon Cusí, S.A. Barcelona) descartándose la posibilidad de alergias conocidas a medicamentos por el paciente y, la aplicación de fluoresceína en tiras (Fluorescein Paper Papier. Haag- Streit AG, CH-3098-Köniz, Switzerland).

3.4.3. PAQUIMETRÍA ULTRASÓNICA.

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

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

3.4.4. GONIOSCOPIA.

A los pacientes de esta tesis se les realizó gonioscopia con lente de Volk three mirror ANF. Diagnostic/Laser Lens. Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA, utilizando Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, F—07104 Annonay, France) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa.

3.4.5. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA HUMPHREY BLANCO BLANCO.

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

Solamente se incluyeron en nuestro estudio pacientes con campos visuales con índices de fiabilidad aceptables según los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma, es decir:

- Las **pérdidas de fijación** no deben superar el 20% una vez sea localizada correctamente la mancha ciega al inicio de la prueba.
- Los **falsos positivos**, no debe superar el 33%.
- Los **falsos negativos** tampoco deben superar el 33%.

El campo visual se realizaba en los dos ojos de cada paciente. Los datos recogidos de las campimetrías incluyen:

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

3.4.6 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT).

Todos las exploraciones con OCT Stratus™ 3.0 versión 0052 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublín, California).

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

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

A todos los pacientes en cada uno de los grupos se les realizó un estudio del grosor de la Capa de Fibras Nerviosa mediante el protocolo **Fast RNFL Thickness (3.4)** y un estudio del disco óptico con el protocolo **Fast Optic Disk**. Los datos recogidos a lo largo de la tesis son los siguientes:

- Savg (Valor del grosor promedio en el cuadrante superior).
- Iavg (Valor del grosor promedio en el cuadrante inferior).
- Avg. Thick (Valor del grosor medio de todos los sectores).
- Area del disco (mm²).
- Cociente área copa/disco.
- Cociente copa/disco horizontal.
- Cociente copa/ disco vertical.
- Grosor promedio de la Capa de Fibras Nerviosa.

3.4.7 ELECTORRETINOGRAMA PATRÓN (PERG).

Las medidas en nuestros pacientes fueron realizadas con el Electrorretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon. La técnica empleada en este estudio fue la descrita por Arden y Berninger (1991), con las recomendaciones del Internacional Federation of

Clinical Neurophysiology (IFCN) (Celesia 1993). Las principales características se exponen en la tabla 2.

La estimulación se efectuó en condiciones mesópicas (10 candelas/m²), sin adaptación a la oscuridad. El estímulo utilizado fue el damero acromático compuesto por cuadros luminosos y oscuros alternantes, en un monitor de video de 26x20 centímetros. En cada reversión los cuadros luminosos se convierten en oscuros y viceversa. De esta manera la suma de áreas claras y oscuras de la pantalla es cero.

La estimulación a nuestros pacientes se realizó de manera binocular, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla siguiendo las instrucciones de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la visión (ISCEV) ha establecido como patrón estándar para el registro de PERG transitorio, y que podemos ver recogidas en la tabla 2.

El ángulo visual usado en el estudio es de 14° para registrar el área macular y paramacular. La frecuencia temporal fue de 2 Hz y el tamaño de los cuadros (frecuencia espacial) de 35 minutos de arco.

Se emplearon electrodos situados en la conjuntiva bulbar inferior de ambos ojos tipo DTL, y como electrodos de referencia y de tierra se emplearon electrodos tipo copa de 6 mm, colocados en el canto externo de ambos rebordes orbitarios y en el área frontal respectivamente.

El tiempo de análisis es de 200 milisegundos y se promedian 200 respuestas. La banda de frecuencias se sitúa entre 1 y 60 Hz. Posteriormente la señal es filtrada digitalmente con un programa de análisis de Fourier entre 1 y 40 Hz. Asimismo, se determina una línea de base no lineal de cada trazado con un filtro de paso digital de 1 Hz. La amplificación y análisis de señales se realiza con el equipo anaeuronic sensewitness 4.0.

En todos los pacientes se evaluó el siguiente registro y medidas asociadas:

- N₃₅: onda negativa inicial que habitualmente no se estudia y de pequeña amplitud.

- P₅₀: onda positiva alrededor de los 50 milisegundos que se considera asociada con la iluminación del estímulo. En nuestros pacientes la amplitud de la onda P₅₀ se midió desde el pico precedente a pico de la onda a medir, es decir desde pico de onda N₃₅ a pico de la onda P₅₀. El tiempo de latencia de la onda P₅₀ se midió desde la aplicación del estímulo hasta la culminación de la onda.

- N₉₅: una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos que está estrechamente relacionada con el contraste. Para la medida de la amplitud de esta onda se hizo de dos maneras: la primera medida desde el pico de la onda P₅₀ al pico de la onda N₉₅, conocido como *índice NP* o P₅₀-N₉₅, y la segunda medida desde la línea base hasta el pico de la N₉₅. Para la onda N₉₅ la latencia es difícil de medir por ser habitualmente esta onda ancha, así tomamos como referencia desde el inicio de esta onda hasta su final.

3.4.8. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV):

Con esta prueba se pretende registrar principalmente la actividad de las células ganglionares del área macular (células parvocelulares), como prueba complementaria del PERG.

Para su realización se siguieron las recomendaciones de la Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) (Celesia 1993). Los estímulos se presentan de forma monocular, en forma de damero con una frecuencia de alternancia de 2 Hz. El ángulo visual es de 22° y el tamaño de los cuadros de 1° de arco. Los promedios de luminancia y de contraste son altos, correspondientes a 93 candelas/m² y 80% respectivamente.

El registro se realiza con electrodos de disco tipo copa de 6 mm localizados según la imagen mostrada a continuación (*figura 13*).

La banda de frecuencia se sitúa entre 1- 250 Hz y se promedian 128 respuestas. Se realizan un mínimo de dos pruebas para cada ojo, y se confirma la reproductibilidad del componente P100 mediante la superposición de las señales. Se considera no valorable cuando no se puede identificar la amplitud y latencia de la onda P100.

4. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS.

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CONTROL (O SANOS).

En este grupo se incluyeron 48 ojos de 24 pacientes. Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, ojo estudiado, la medida de la PIO, el

grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.

- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.

- **Grosor de CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

- **Índices Electrofisiológicos del PERG:** la media en amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 y el índice NP recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizada con el Electroretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon.

4.2. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DEL PERG EN PACIENTES CONTROL O NORMALES.

En este estudio se incluyeron 48 ojos de 24 pacientes sanos de diferentes edades comprendidas entre 18 y 70 años. En él se estudiaba si existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 y el índice NP, siendo estos valores comparados con los obtenidos 6 meses después en los mismos pacientes.

En todos ellos se realizó la estimulación de manera binocular, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla siguiendo las instrucciones de la

Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la visión (ISCEV) ha establecido como patrón estándar para el registro de PERG transitorio, mediante el Electrorretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon. En todos ellos la prueba fue fiable sin superar el límite de artefactos estipulados por el sistema. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental.

Estas pruebas fueron realizadas siempre por un mismo examinador.

4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GPAA.

Se incluyeron en el estudio 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de GCAA.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, la medida de la PIO con tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y la media del grosor medio de la CFN de la retina, así como el Savg, el Iavg y el índice copa - disco.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo**: frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.
- **Edad**: la media de edad de los pacientes estudiados.
- **PIO con tratamiento**: la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio con su tratamiento hipotensor.
- **Grosor Corneal Central**: la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.

- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.

- **Estudio de la CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm , así como el Avg Thick, Savg, el Iavg y el índice copa disco en el momento de ser incluidos en el estudio, medido con OCT Stratus, Modelo 3000.

- **Índices Electrofisiológicos del PERG:** la media en amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 e índice NP recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizado con el Electroretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon.

4.4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSÓN OCULAR.

Se incluyeron en el estudio un total de 149 ojos de 78 pacientes.

Los datos incluidos en el análisis epidemiológico eran el sexo, la edad, la medida de la PIO sin tratamiento, el grosor corneal central medido por paquimetría ultrasónica, el valor de los índices campimétricos MD y DSM y el grosor medio de la CFN de la retina, así como los valores de amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 y el índice NP obtenidos en el PERG.

Los resultados estadísticos para cada dato analizado fueron los siguientes:

- **Sexo:** frecuencia y porcentaje de cada sexo en los pacientes incluidos en el estudio.

- **Edad:** la media de edad de los pacientes estudiados.
- **Antecedentes familiares:** frecuencia y porcentaje.
- **PIO basal:** la media de los valores de PIO que presentaban los pacientes incluidos en el estudio antes de ser sometidos a cualquier tipo de tratamiento hipotensor.
- **Grosor Corneal Central:** la media de los valores del grosor corneal central en μm medidos por paquimetría ultrasónica.
- **Índices Campimétricos:** la media de los valores de MD y DSM recogidos en la prueba perimétrica blanco-blanco realizada con perímetro tipo Humphrey.
- **Estudio de la CFN de la retina:** la media del grosor promedio de la CFN de la retina en μm , así como la excavación vertical y la horizontal y el índice copa disco en el momento del diagnóstico, medido con OCT Stratus, Modelo 3000.
- **Índices Electrofisiológicos del PERG:** la media en amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizada con el Electroretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon.

4.5. ESTUDIO DE RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PIO Y LOS VALORES ELECTROFISIOLOGICOS OBTENIDOS EN EL PERG EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HTO.

El estudio se realizó sobre un total de 149 ojos de 80 pacientes, valorando si existía relación entre los valores de PIO basal que presentaban nuestros pacientes incluidos en el grupo de HTO en su totalidad (149 ojos) y los valores electrofisiológicos N35, P50, N95 e índice NP que presentaban en el momento de ser incluidos en el estudio, mediante el análisis estadístico de Rho de Spearman.

4.6. ESTUDIO DE CORRELACIÓN EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES ENTRE PARÁMETROS DEL PERG Y VARIACIONES EN LA PIO.

El estudio se realizó sobre un total de 149 ojos de 80 pacientes. En ellos se estudió la relación entre los valores de los parámetros de las ondas N35, P50, N95 e índice NP del PERG en función del valor de PIO basal que presentaba el paciente en el momento del diagnóstico de HTO.

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

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

A todos los pacientes se les realizaba la prueba pERG siendo la estimulación de manera binocular, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla, siguiendo las instrucciones que la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la visión (ISCEV) ha establecido como patrón estándar para el registro de pERG transitorio, mediante el modelo Electroretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon. En todos ellos la prueba fue fiable sin superar el límite de artefactos estipulados por el sistema. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental.

Estas pruebas fueron realizadas siempre por un mismo examinador.

Una vez realizadas estas pruebas, los pacientes fueron divididos en 2 grupos:

-Grupo de pacientes en los que se instauró tratamiento médico hipotensor, usando una monoterapia como tratamiento inicial (B-bloqueante, prostaglandina). La monoterapia varió en función de las características del paciente y de su respuesta de tratamiento al mes de iniciarlo, pudiendo cambiar de una a otra o incluso a doble terapia si el efecto obtenido no era el deseado (reducir un 10% el valor de la PIO inicial) (80 ojos de 40 pacientes).

-Grupo de pacientes en los que se decidió observar evolución SIN recibir tratamiento médico (69 ojos de 40 pacientes).

Ambos grupos fueron revisados entre los 6-8 meses siguientes, volviendo a repetirse las pruebas iniciales: medida de PIO con o sin tratamiento dependiendo del subgrupo de estudio del que formaran parte, exploración oftalmoscópica, OCT CFN, Perimetría blanco – blanco y PERG. Se estudió de nuevo en ambos subgrupos si existían variaciones en los valores del PERG entre la exploración inicial y la tomada a los 6-8 meses.

4.7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS DE LOS VALORES OBTENIDOS EN EL PERG.

Con este estudio intentamos establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en el PERG (para N35, P50, N95 e índice NP) entre los grupos de pacientes que constituyen esta Tesis doctoral (controles o sanos frente grupo de pacientes con HTO, controles o sanos frente grupo de pacientes con glaucoma y pacientes con HTO frente grupo de pacientes con diagnóstico de GPAA establecido). Para ello usamos estadístico de contrastes con la prueba no paramétrica de U- Mann-Whitney.

4.8. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC), SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

Se realiza el estudio mediante curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) entre los grupos control o normales y el grupo con diagnóstico GPAA, con el objetivo de establecer aquellos valores críticos de normalidad para las amplitudes de las ondas N35,

P50, N95 y el índice NP, que nos permitieran discernir claramente entre un grupo y otro.

Una vez establecidos estos valores, determinamos en el grupo de pacientes HTO, cuáles de estos valores (N35, P50, N95 y NP) presentaban una mayor alteración. También estudiamos si el pertenecer al subgrupo de pacientes HTO tratados o no tratados, suponía alguna modificación en la cantidad de valores alterados entre la exploración inicial y la realizada 6-8 meses después.

4.9. ESTUDIO DE DISTRIBUCIÓN DE VALORES ELECTROFISIOLOGICOS DEL PERG ALTERADOS EN PACIENTES CON HTO.

Una vez que quedan establecidos en nuestro estudio los valores electrofisiológicos de corte entre pacientes normales y patológicos, nos centramos en el grupo de pacientes con HTO valorando la exploración inicial del PERG, intentando establecer en ellos qué valores electrofisiológicos (P50 μ v1, N95 μ v1 y NP μ v1) se presentaban más frecuentemente alterados, y el número total de valores electrofisiológicos alterados por paciente. Posteriormente, realizamos esta misma valoración pero ahora por subgrupos (grupo de pacientes en los que se instauró tratamiento médico hipotensor, 80 ojos de 40 pacientes, o grupo de pacientes en los que se decidió observar evolución sin recibir tratamiento médico, 69 ojos de 40 pacientes), valorando los cambios que se producían entre la exploración inicial del PERG y la obtenida a los 6-8 meses, estudiando este cambio mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

4.10. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE DAÑO FUNCIONAL, PARAMETROS DE OCT DE CFN Y PARÁMETROS DEL PERG EN PACIENTES CON GPAA.

Se incluyeron en el estudio 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de GPAA.

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

El campo visual se realizaba en los dos ojos de cada paciente. Los datos recogidos de las campimetrías como indicadores de daño glaucomatoso fueron el valor MD y el valor DSM. En todos ellos se realizaron por un mismo examinador mediciones de distintos parámetros de la cabeza del nervio óptico mediante Fast Optic Disc, presentando una buena calidad y con una señal por encima de 6. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental, siendo necesaria la midriasis sólo en aquellos pacientes en los que fue imposible conseguir una buena entrada a través de la pupila sin dilatar. Las imágenes fueron analizadas de acuerdo a la base de datos que incorpora OCT Stratus™.

Los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico analizados fueron: Savg, Iavg, Avg. Thick, cociente área copa/disco y área del disco (mm²).

A todos los pacientes se les realizó la prueba PERG siendo la estimulación de manera binocular, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla, siguiendo las instrucciones de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la visión (ISCEV) ha establecido como patrón estándar para el registro de PERG transitorio, mediante el Electrorretinógrafo Retiport Roland Consult de Topcon. En todos ellos la prueba fue fiable sin superar el límite de artefactos estipulados por el sistema. Todas las medidas se realizaron en las mismas condiciones de luminosidad ambiental.

Estas pruebas fueron realizadas siempre por un mismo examinador.

Los índices Electrofisiológicos del PERG estudiados fueron la media en amplitud y latencia de las ondas N35, P50, N95 y el índice NP.

Así se compararon los valores obtenidos en el PERG con los parámetros de daño funcional obtenidos en la perimetría, estableciendo si había relación entre ellos.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizará con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se considerarán como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

Los resultados de las variables continuas se presentarán mediante su media y desviación típica, mientras que para las variables categóricas, los resultados se mostrarán en frecuencias y porcentajes. Aquellas variables numéricas cuya distribución no sea normal, se presentarán mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75), usando para el análisis de normalidad la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para estudiar la diferencias de medias entre 2 o más grupos, se utilizarán pruebas paramétricas (t de student o ANOVA) o pruebas no paramétricas (Mann-Witney o Kruskal-Wallis) utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo, y en caso de muestras relacionadas, utilizaremos la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para comparar sus medianas y determinar si existen diferencias entre ellas.

A la hora de estudiar la asociación entre variables, en el caso de que sean cualitativas, se estudiará mediante la prueba Ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher, usando para medir la fuerza de la asociación, el cálculo de los odds ratios con sus correspondientes intervalos de confianza. Para estudiar la asociación entre variables cuantitativas, se calculará el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

También se estimaron en esta tesis las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) para determinar el punto discriminativo (para una sensibilidad y especificidad en equilibrio) entre valores patológicos y normales del PERG.

4. RESULTADOS.

4. RESULTADOS.

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CONTROL (O SANOS).

En el estudio se registraron un total de 48 ojos de 24 pacientes sanos. La distribución por sexos fue de un 54,2 % para varones (13 pacientes) y un 45,8 % para mujeres (11 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de $55,63 \pm 10,88$ años. En cuanto al ojo estudiado, un 52 % eran ojos derechos (25 ojos), mientras que un 48% correspondía a ojos izquierdos (23 ojos). La media de la PIO basal en estos pacientes fue de $16,3 \pm 2,7$ con una paquimetría media central fue de $551 \pm 30,2$ micras.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, el valor medio para DM fue de $-0,1691 \pm 1,02$ y un valor medio de DSM de $0,8 \pm 0,56$.

En el estudio de la CFN de la retina medido con OCT Stratus para este grupo fue una media del grosor promedio de la CFN de la retina de $89,74 \pm 8 \mu\text{m}$, así como una media del índice copa - disco de $0,43 \pm 0,17$.

En lo referente a los valores de amplitudes (μV1) y latencias (ms1) de las ondas N35, P50, N95 recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizado al inicio del estudio, se resume en la siguiente tabla:

Tabla de estadística descriptiva del grupo control al inicio del estudio:

<i>Valores del PERG</i>	N		Percentiles		
	Válidos	Mediana	25%	50%	75%
N35ms1	48	30,000	29,000	30,000	32,000
P50ms1	48	51,500	50,000	51,500	53,750
P50 μ V1	48	2,8100	2,5125	2,8100	3,4025
N95ms1	48	93,500	88,000	93,500	97,750
N95 μ V1	48	1,2500	1,1000	1,2500	1,7475
NP μ V1	48	4,8350	4,2250	4,8350	5,5600

4.2. ESTUDIO DE REPRODUCIBILIDAD DEL PERG EN PACIENTES NORMALES.

Para este estudio, repetimos en el grupo control el PERG 6 meses después de la prueba inicial y recogimos los valores obtenidos tanto de las amplitudes como de las latencias (μ V2 y ms2) de las ondas N35, P50, N95 y NP. Los valores obtenidos en esta segunda exploración se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla de estadística descriptiva de los valores del PERG del grupo control a los 6 meses.

<i>Valores del PERG</i>	N		Percentiles		
	Válidos	Mediana	25%	50%	75%
N35ms2	48	30,00	29,25	30,00	32,00
P50ms2	48	52,00	50,00	52,00	53,00
P50 μ V2	48	2,8800	2,5575	2,8800	3,4550
N95ms2	48	95,00	91,25	95,00	100,75
N95 μ V2	48	1,31000	1,10250	1,31000	1,72500
NP μ V2	48	4,8450	4,2300	4,8450	5,5850

Posteriormente comparamos los valores obtenidos entre ambas exploraciones (1 y 2) en pacientes sanos mediante pruebas de rangos con signos de Wilcoxon con el objetivo de valorar si nuestra prueba electrofisiológica (PERG) era reproducible en estos pacientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Tabla de prueba de rangos con signo Wilcoxon del grupo control entre la exploración al inicio del estudio (1) y la realizada a los 6 meses (2):

Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon		N	Rango promedio	Suma de rangos
N35ms2 - N35ms1	Rangos negativos	12	15,46	185,50
	Rangos positivos	18	15,53	279,50
	Empates	18		
	Total	48		
P50ms2 - P50ms1	Rangos negativos	13	20,38	265,00
	Rangos positivos	16	10,63	170,00
	Empates	19		
	Total	48		
P50 μ V2 - P50 μ V1	Rangos negativos	24	16,35	392,50
	Rangos positivos	18	28,36	510,50
	Empates	6		
	Total	48		
N95ms2 - N95ms1	Rangos negativos	14	16,57	232,00
	Rangos positivos	23	20,48	471,00
	Empates	11		
	Total	48		
N95 μ V2 - N95 μ V1	Rangos negativos	19	19,21	365,00
	Rangos positivos	21	21,67	455,00
	Empates	8		
	Total	48		
NP μ V2 - NP μ V1	Rangos negativos	25	21,32	533,00
	Rangos positivos	22	27,05	595,00
	Empates	1		
	Total	48		

Estadísticos de contraste	N35ms2 - N35ms1	P50ms2 - P50ms1	P50 μ V2 - P50 μ V1	N95ms2 - N95ms1	N95 μ V2 - N95 μ V1	NP μ V2 – NP μ V1
Z	-0,975	-1,034	-0,738	-1,807	-0,606	-0,339
Sig. asintót. (bilateral)	0,329	0,301	0,460	0,071	0,545	0,735

4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSÓN OCULAR AL INICIO DEL ESTUDIO.

En este estudio se incluyeron en el estudio un total de 149 ojos de 80 pacientes diagnosticados de HTO. La distribución por sexos fue de un 53,8 % para varones (43 pacientes) y un 46,2 % para mujeres (37 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de $58,70 \pm 10,6$ años. En cuanto al ojo estudiado, un 50,3% eran ojos derechos (75 ojos derechos), mientras que un 49,7% correspondía a ojos izquierdos (74 ojos izquierdos). Un 69,1% no presentaba antecedentes familiares de glaucoma mientras que el 30,9% sí. La media de la PIO basal en estos pacientes fue de $24,28 \pm 1,43$ mmHg y su paquimetría media central fue de $541 \pm 30,2$ micras.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, el valor medio para DM fue de $-1,1691 \pm 1,28$ y un valor medio de DSM de $1,8 \pm 0,57$.

En el estudio de la CFN de la retina medido con OCT Stratus para este grupo fue una media del grosor promedio de la CFN de la retina de $88,72 \pm 8$ μ m, así como una media del índice copa - disco de $0,43 \pm 0,17$.

En lo referente a los valores de amplitudes ($\mu V1$) y latencias (ms1) de las ondas N35, P50, N95 y NP recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizado en momento de inclusión de los pacientes en el estudio, se resume en la siguiente tabla:

Tabla de estadística descriptiva de los valores del PERG del grupo HTO al inicio del estudio:

<i>Grupo HTO</i>	N Válidos	Mediana	Percentiles		
			25%	50%	75%
N35ms1	149	30,000	26,000	30,000	33,000
N95ms1	149	92,000	83,000	92,000	100,000
N95 $\mu V1$	149	0,7720	0,5640	0,7720	1,0550
P50ms1	149	53,000	50,500	53,000	56,000
P50 $\mu V1$	149	1,6900	1,3000	1,6900	2,1300
NP $\mu V1$	149	2,7200	2,1100	2,7200	3,5150

Posteriormente nuestro grupo de pacientes HTO fue dividido en 2 subgrupos:

- **Subgrupo 0:** grupo de pacientes en los que NO se instauró tratamiento médico hipotensor (69 ojos de 40 pacientes).

- **Subgrupo 1:** grupo de pacientes en los que se tratamiento médico hipotensor (80 ojos de 40 pacientes).

La estadística descriptiva por subgrupos fue:

1) Subgrupo 0:

La distribución por sexos fue de un 52,5 % para varones (21 pacientes) y un 47,5 % para mujeres (19 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de $58,88 \pm 8,879$ años. En cuanto al ojo estudiado, un 49,3 % eran ojos

derechos, mientras que un 50,7% correspondía a ojos izquierdos. En lo referente al porcentaje de pacientes que presentaban antecedentes familiares de glaucoma, en este subgrupo correspondía a un 29 %. La media de la PIO basal en estos pacientes fue de 23,88, \pm 1 mmHg y su paquimetría media central fue de 536,26 \pm 25,47 micras.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, el valor medio para DM fue de -1,28 \pm 1,21 y un valor medio de DSM de 1,86 \pm 0,61.

En el estudio de la CFN de la retina medido con OCT Stratus para este grupo fue una media del grosor promedio de la CFN de la retina de 87,75 \pm 6,2 μ m, así como una media del índice copa - disco de 0,41 \pm 0,19.

1) Subgrupo 1:

La distribución por sexos fue de un 55 % para varones (22 pacientes) y un 45,0 % para mujeres (18 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de 58,53 \pm 12,17 años. En cuanto al ojo estudiado, un 51,3% eran ojos derechos mientras que un 48,8 % correspondía a ojos izquierdos. En lo referente al porcentaje de pacientes que presentaban antecedentes familiares de glaucoma, en este subgrupo correspondía a un 32,5%. La media de la PIO basal en estos pacientes fue de 24,63 \pm 1,64 mmHg y su paquimetría media central fue de 549 \pm 32,7 micras.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, el valor medio para DM fue de -1,067 \pm 1,34 y un valor medio de DSM de 1,75 \pm 0,528.

En el estudio de la CFN de la retina medido con OCT Stratus para este grupo fue una media del grosor promedio de la CFN de la retina de 89,55 \pm 9 μ m, así como una media del índice copa - disco de 0,43 \pm 0,17.

En lo referente a los valores de amplitudes (μV1) y latencias (ms1) de las ondas N35, P50, N95 y NP por subgrupos recogidos en la prueba del electroretinograma patrón transitorio inicial, se resume a continuación:

Tabla de estadística descriptiva de los valores del PERG del grupo HTO al inicio del estudio:

TTO		Media	Mediana	Desv. típ.	Percentiles		
					25%	50%	75%
N35ms1	0 No	29,087	30,000	5,4819	26,000	30,000	32,000
	1 Sí	30,038	31,000	5,4644	27,000	31,000	33,000
N95ms1	0 No	91,130	92,000	13,7080	82,000	92,000	99,500
	1 Sí	92,838	94,000	13,2459	86,000	94,000	101,000
N95 μV1	0 No	1,1455	0,9560	0,84756	0,7320	0,9560	1,2200
	1 Sí	0,8009	0,6565	0,51528	0,4883	0,6565	0,8980
P50ms1	0 No	52,188	52,000	3,8051	50,000	52,000	54,000
	1 Sí	55,100	55,000	5,7050	51,000	55,000	58,000
P50 μV1	0 No	2,0593	1,8400	0,82353	1,5850	1,8400	2,2150
	1 Sí	32,8668	1,4400	142,25730	1,1300	1,4400	2,0600
NP μV1	0 No	3,4291	2,9700	1,30338	2,6050	2,9700	4,1550
	1 Sí	2,8398	2,3800	1,80148	1,7300	2,3800	3,0475

Si ahora comparamos estos subgrupos, no observamos diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la presencia de AF+ para glaucoma, ni en lo referente a la edad media, sin embargo si encontramos diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la PIO1 y a la paquimetría.

Tabla de estadística descriptiva por subgrupos entre los pacientes HTO:

TTO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
1) EDAD	0: No	69	58,93	9,092	1,094
	1: S�	80	58,53	12,097	1,352
2) PIO 1	0: No	69	23,88	1,022	0,123
	1: S�	80	24,55	1,457	0,163
3) PAQUIMETRIA	0: No	69	536,26	25,473	3,067
	1: S�	80	549,14	32,746	3,661

Prueba T para la igualdad de medias:

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
EDAD	0,821	0,403	-3,108	3,913
PIO 1	0,002	-0,666	-1,080	-0,252
PAQUIMETRIA	0,009	-12,877	-22,489	-3,264

Tabla de contingencia AF+ * TTO			TTO		Total
			0:No	1: Si	
AF+	0: No	Recuento	49	54	103
		% de TTO	71,0%	67,5%	69,1%
	1: Si	Recuento	20	26	46
		% de TTO	29,0%	32,5%	30,9%
Total		Recuento	69	80	149
		% de TTO	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado	Valor	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,214(b)	0,643
Corrección por continuidad(a)	0,081	0,775
Razón de verosimilitudes	0,215	0,643
Asociación lineal por lineal	0,213	0,644
N de casos válidos	149	

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es 21,30.

Así pues, dada las diferencias encontradas en ambas variables entre los subgrupos de pacientes HTO, decidimos ajustar la variable PIO al inicio del estudio (PIO1) en función de la paquimetría que presentaban los pacientes según los datos de la siguiente (tabla 3) y encontramos que estas diferencias detectadas en la PIO1 pasaban a ser no significativas entre ambos subgrupos.

Tabla de ajuste de la PIO al inicio del estudio en función de la paquimetría:

TTO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
PIO 1 CORREGIDA	1: Si	80	24,25	2,225	0,249
	0: No	69	24,51	1,668	0,201

Prueba T para la igualdad de medias

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
PIO 1 corregida	0,432	-0,257	-0,902	0,388

4.4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEL GRUPO DE PACIENTES CON GPAA.

Se incluyeron en el estudio 73 ojos de 39 pacientes diagnosticados de GCAA.

La distribución por sexos fue de un 53,8 % para varones (21 pacientes) y un 46,2 % para mujeres (18 pacientes). La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de $59,09 \pm 12,5$ años. En cuanto al ojo estudiado, un 53,4% eran ojos derechos (39 ojos derechos), mientras que un 46,6% correspondía a ojos izquierdos (34 ojos izquierdos). La media de la PIO basal en estos pacientes fue de $16 \pm 2,5$ mmHg y su paquimetría media central fue de $520 \pm 33,65$ micras.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, con una mediana del valor DM fue de -2,45 (con -3,62 percentil 25 y -1,81 percentil 75) y una mediana del valor DSM de 2,34 (con -1,64 percentil 25 y -3,4 percentil 75). Clasificando el grado de daño funcional de nuestros pacientes a estudio en función del valor de DM en el CV, nos encontramos que un 93,2 % corresponde a un daño inicial (entre 0 y -6), un 4,1% corresponde a un daño moderado (entre -6 y -12) y un 2,7% corresponde a un daño avanzado (< -12).

En el estudio de la CFN de la retina medido con OCT Stratus para este grupo fue un valor de:

-Avg Thick de $68,37 \pm 18,$

-Savg: $79,8 \pm 19,47,$

-Iavg: $84,61 \pm 32,9,$

-Valor de cup/disk área ratio: $0,66 \pm 0,146.$

En lo referente a los valores de amplitudes ($\mu V1$) y latencias (ms1) de las ondas N35, P50, N95 y NP recogidos en la prueba de electroretinograma patrón transitorio realizado en momento de inclusión de los pacientes en el estudio, se resume en la siguiente tabla:

Tabla de estadística descriptiva del grupo GPAA al inicio del estudio:

	N Válidos	Media	Mediana	Desv. típ.	Percentiles		
					25	50	75
PAQUI	73	520,93	521,00	33,644	509,50	521,00	535,00
PIO1	72	16,00	16,00	3,533	14,25	16,00	18,00
N35ms1	73	29,562	31,000	6,0713	22,000	31,000	34,000
N95ms1	73	90,849	93,000	19,2258	84,000	93,000	102,000
N95 $\mu V1$	73	0,5634	0,5790	0,15658	0,4520	0,5790	0,6395
P50ms1	73	52,260	52,000	7,2763	46,000	52,000	55,500
P50 $\mu V1$	73	1,0088	1,0700	0,36937	0,6750	1,0700	1,2300
NP $\mu V1$	73	1,5439	1,6200	0,41806	1,3100	1,6200	1,9000
Savg	73	79,808	75,000	19,4734	67,500	75,000	88,500
Iavg	73	84,616	91,000	32,9016	58,000	91,000	110,500
Avg Thick	72	68,3735	67,7500	18,08496	53,4600	67,7500	78,3000
DM	73	-3,2153	-2,4500	3,35826	-3,6250	-2,4500	-1,8150
DSM	73	2,7460	2,3400	1,96081	1,6400	2,3400	3,4600

4.5. ESTUDIO DE RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PIO Y LOS VALORES ELECTROFISIOLÓGICOS OBTENIDOS EN EL PERG EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HTO.

En este caso estudiamos si existía relación entre los valores de PIO basal que presentaban nuestros pacientes incluidos en el grupo de HTO en su totalidad (149 ojos) y los valores electrofisiológicos N35, P50, N95 e índice NP, que presentaban en el momento de ser incluidos en el estudio, no observándose asociación estadísticamente significativa entre ambas variables como se observa en la siguiente tabla:

Tabla de correlaciones entre la PIO y los valores electrofisiológicos en pacientes HTO.

			PIO1
Rho de Spearman	N35ms1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-0,032 0,698
	P50ms1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-0,037 0,658
	P50microV1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	0,171 0,078
	N95ms1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-0,065 0,428
	N95microV1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	0,009 0,914
	NPmicroV1	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	0,057 0,492

Posteriormente el grupo de pacientes HTO fue dividido en los 2 subgrupos:

- **Subgrupo 0:** grupo de pacientes en los que NO se instauró tratamiento médico hipotensor (69 ojos de 40 pacientes).

- **Subgrupo 1:** grupo de pacientes en los que se tratamiento médico hipotensor (80 ojos de 40 pacientes).

En el grupo de pacientes HTO tratados se realizó un control tensional al mes del inicio de tratamiento para verificar su cumplimiento y adecuada disminución tensional con el tratamiento. Ambos grupos fueron revisados entre los 6-8 meses siguientes, volviendo a repetirse las pruebas iniciales. En esta segunda exploración, la media de PIO que presentaban por subgrupos fue de $23,75 \pm 1,02$ para el subgrupo de pacientes hipertensos no tratados y de $17,59 \pm 2,017$ para el subgrupo de pacientes hipertensos tratados, encontrando en este último grupo de pacientes tratados, una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,01$ entre la medida de PIO inicial y la que presentaban tras iniciar el tratamiento.

Gráfica de comparación por pares de los valores de la PIO al inicio del estudio frente a los valores de la PIO 6-8 meses después

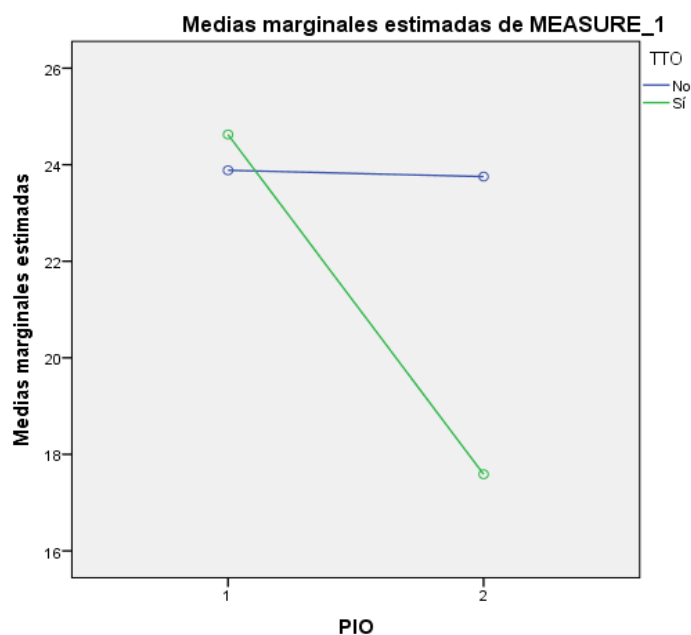


Tabla de comparación por pares de los valores de la PIO al inicio del estudio frente a los valores de la PIO 6-8 meses después

Grupos en función del TTO 1: Exploración inicial 2: Exploración a los 6-8 meses			Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
						Límite inferior	Límite superior
Grupo 0: No	1	2	0,130	0,171	0,447	-0,208	0,468
	2	1	-0,130	0,171	0,447	-0,468	0,208
Grupo 1: Sí	1	2	7,038	0,159	0,000	6,724	7,351
	2	1	-7,038	0,159	0,000	-7,351	-6,724

En lo referente a los valores de amplitudes ($\mu V2$) y latencias (ms2) de las ondas N35, P50, N95 y del índice NP por subgrupos recogidos en esta segunda exploración en la prueba del electroretinograma patrón transitorio, se resume en la tabla siguiente:

Tabla de estadística descriptiva de los valores del PERG del grupo HTO a los 6 meses:

Grupos en función del TTO		N		Media	Desv. típ.	Percentiles		
		Válidos				25%	50%	75%
N35ms2	Grupo 0: No	69		29,81	5,103	27,50	31,00	33,00
	Grupo 1: Sí	80		28,94	5,302	26,00	29,00	32,00
N95ms2	Grupo 0: No	69		91,24	17,331	83,00	94,00	99,50
	Grupo 1: Sí	80		90,93	13,122	85,00	90,50	98,75
N95 μ V2	Grupo 0: No	69		0,90259	0,514130	0,59200	0,75500	1,00000
	Grupo 1: Sí	80		1,04896	0,820459	0,68650	0,83050	1,14500
P50ms2	Grupo 0: No	69		53,12	3,814	51,00	53,00	55,00
	Grupo 1: Sí	80		53,68	5,456	50,00	52,00	55,75
P50 μ V2	Grupo 0: No	69		1,7352	0,67058	1,2850	1,6300	2,1550
	Grupo 1: Sí	80		1,9331	0,73575	1,4525	1,7750	2,1575
NP μ V2	Grupo 0: No	69		2,8762	1,25936	2,1050	2,5000	3,4550
	Grupo 1: Sí	80		3,1043	1,25342	2,2425	2,7900	3,4325

4.6 ESTUDIO DE CORRELACIÓN EN PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES ENTRE PARÁMETROS DEL PERG Y VARIACIONES EN LA PIO.

El estudio se realizó sobre un total de 149 ojos de 80 pacientes HTO dividido en 2 subgrupos:

- **Subgrupo 0:** grupo de pacientes en los que NO se instauró tratamiento médico hipotensor (69 ojos de 40 pacientes).

- **Subgrupo 1:** grupo de pacientes en los que se tratamiento médico hipotensor (80 ojos de 40 pacientes).

Este estudio se basó en comparar las variaciones que experimentaban los valores de los parámetros de las ondas N35, P50, N95 y NP del PERG en función del subgrupo en el que fueran incluidos nuestros pacientes aleatoriamente, de tal manera que recibieran tratamiento médico, produciendo una disminución de su PIO significativa como hemos visto anteriormente, o en función de que los pacientes no recibieran tratamiento y su presión PIO continuara por encima de los valores de normalidad.

Los resultados por subgrupos fueron los siguientes:

- **Subgrupo 0:** Estudiamos mediante la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon, las diferencias encontradas entre los valores recogidos al inicio del estudio (N35¹, P50¹, N95¹ y NP¹) y los obtenidos en la segunda exploración a los 6-8 meses (N35², P50², N95² y NP²).

Tabla de Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon entre los valores del PERG al inicio del estudio (1) y 6-8 meses después (2) en el subgrupo 0 de pacientes HTO:

<i>TTO</i>		N	Rango promedio	Suma de rangos	
No	N35ms 2 - N35ms 1	Rangos negativos	23	29,41	676,50
		Rangos positivos	33	27,86	919,50
		Empates	13		
		Total	69		
	P50 ms2 - P50 ms1	Rangos negativos	19	26,55	504,50
		Rangos positivos	34	27,25	926,50
		Empates	16		
		Total	69		
	P50 μ V2 - P50 μ V1	Rangos negativos	55	34,79	1913,50
		Rangos positivos	11	27,05	297,50
		Empates	3		
		Total	69		
	N95 ms2 - N95 ms1	Rangos negativos	27	30,94	835,50
		Rangos positivos	34	31,04	1055,50
		Empates	8		
		Total	69		
	N95 μ V2 - N95 μ V1	Rangos negativos	58	35,66	2068,00
		Rangos positivos	10	27,80	278,00
		Empates	1		
		Total	69		
	NP μ V2 - NP μ V1	Rangos negativos	63	36,58	2304,50
		Rangos positivos	6	18,42	110,50
		Empates	0		
		Total	69		

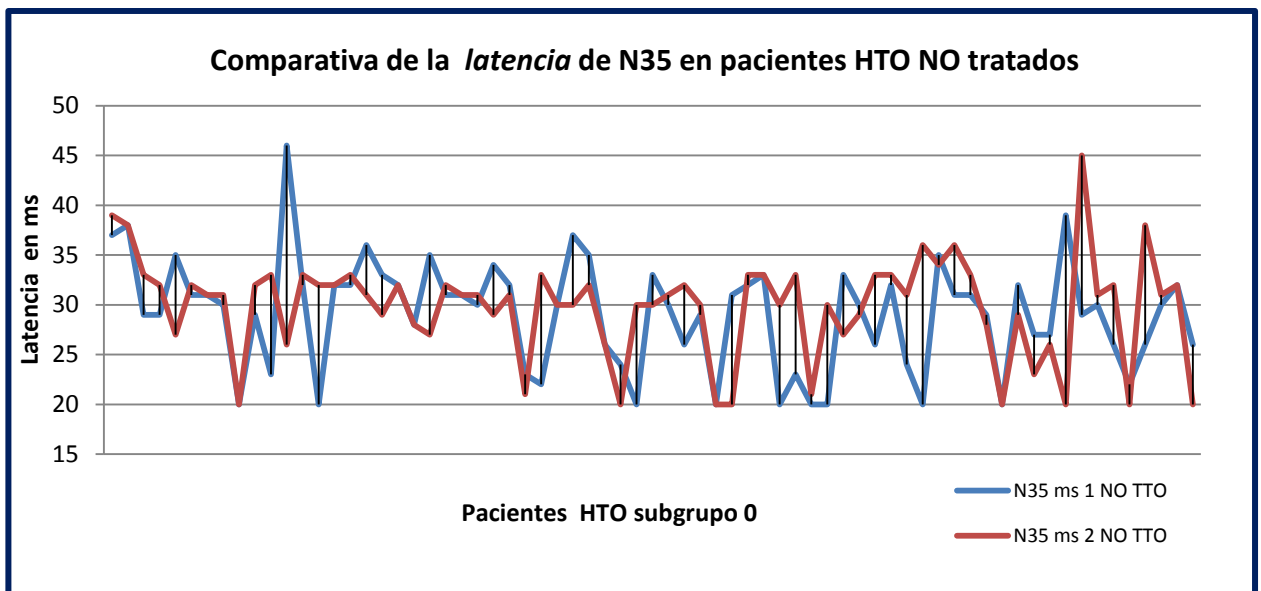
Tabla. Estadísticos de contraste

<i>Subgrupo de pacientes HTO: NO TTO</i>		N35ms 2 - N35ms 1	P50 ms2 - P50 ms1	P50 μ V 2 - P50 μ V 1	N95 ms2 - N95 ms1	N95 μ V 2 - N95 μ V 1	NP μ V 2 - NP μ V 1
No	Z	-0,995	-1,877	-5,162	-0,790	-5,469	-6,559
	Sig. asintót. (bilateral)	0,320	0,060	0,000	0,429	0,000	0,000
	Sig. asintót. (bilateral)	0,136	0,073	0,000	0,406	0,000	0,000

Si nos fijamos en la tabla superior, observamos que el valor electrofisiológico que más frecuentemente empeoraba, era la amplitud del índice NP. Sin embargo, si ajustamos estos cambios a sus diferentes amplitudes, la onda que proporcionalmente experimentaba un mayor empeoramiento medio era la amplitud de la onda N95 (un 21%), seguida del índice NP y de la onda P50 (un 16% respectivamente), como se observa a continuación al analizar los cambios onda por onda:

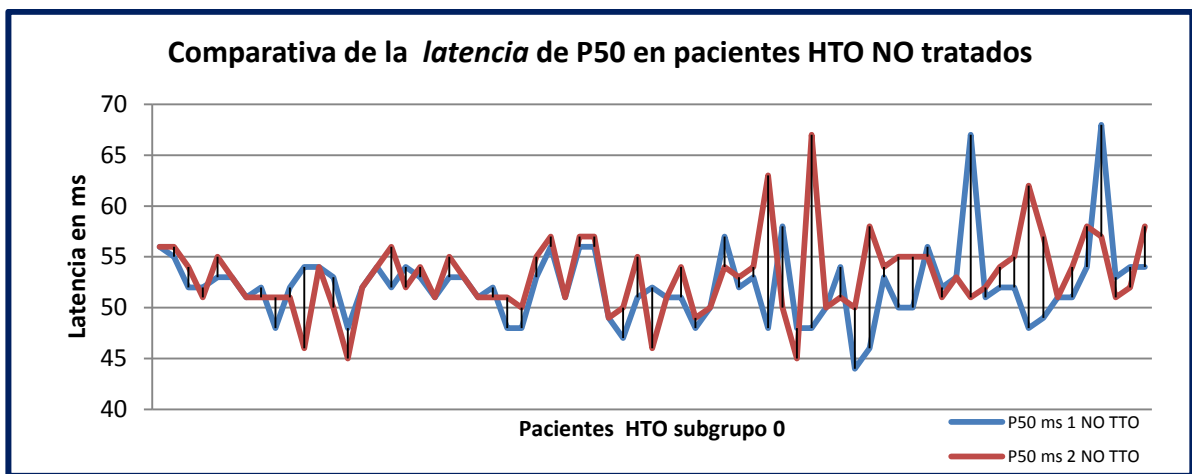
- Modificaciones en la onda N35:

En cuanto a *la latencia* en ms de la onda N35 se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $29,087 \pm 5,5$ a $29,81 \pm 5,1$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

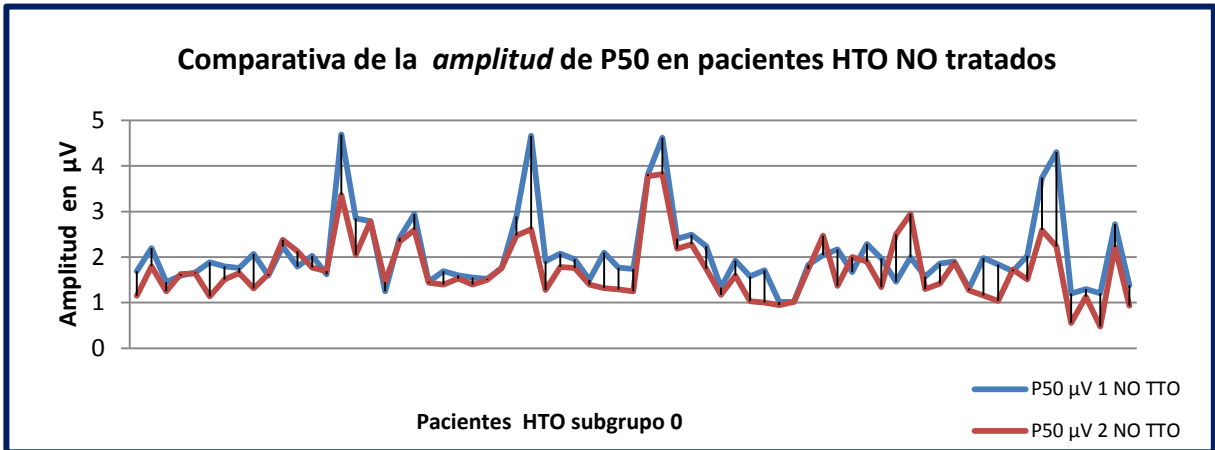


- Modificaciones en la Onda P50:

En cuanto a la *latencia* en ms de la onda P50 se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $52,188 \pm 3,8$ a $53,12 \pm 3,8$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

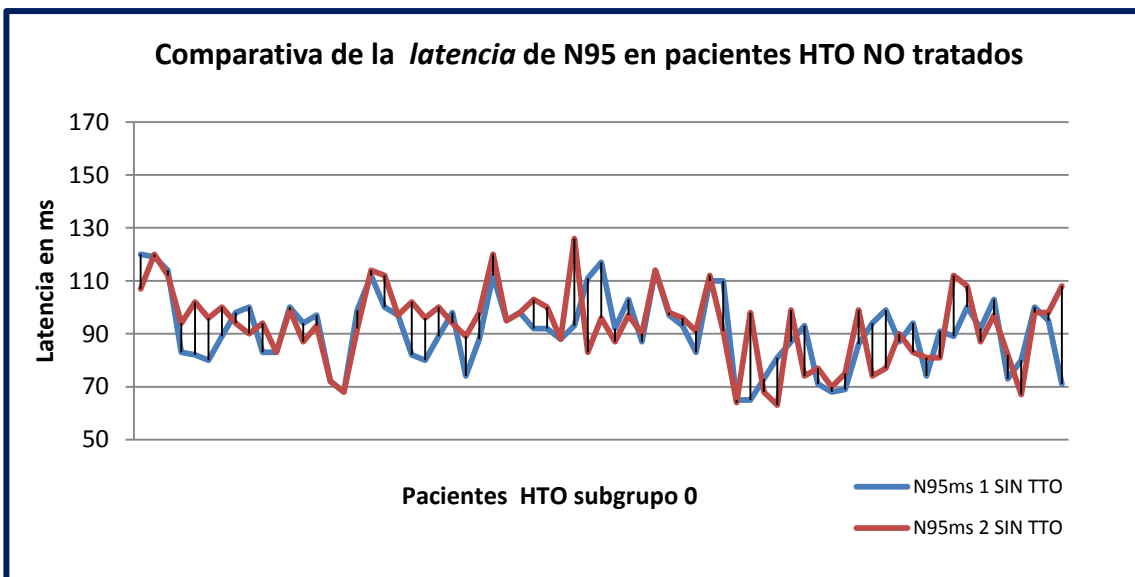


En lo referente a la *amplitud* en μv de la onda P50 se observó una disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $2,06 \pm 0,8$ a $1,73 \pm 0,67$, lo que supone un empeoramiento del 16%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

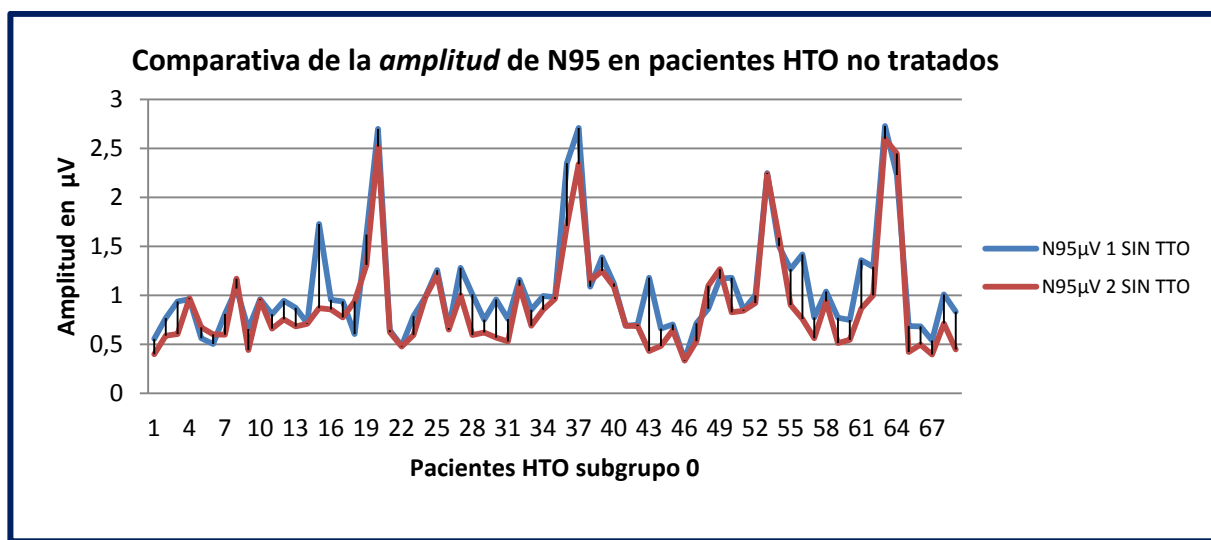


- Modificaciones N95:

En cuanto a *la latencia* en ms de la onda N95 se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $91,13 \pm 13,7$ a $91,24 \pm 17,33$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

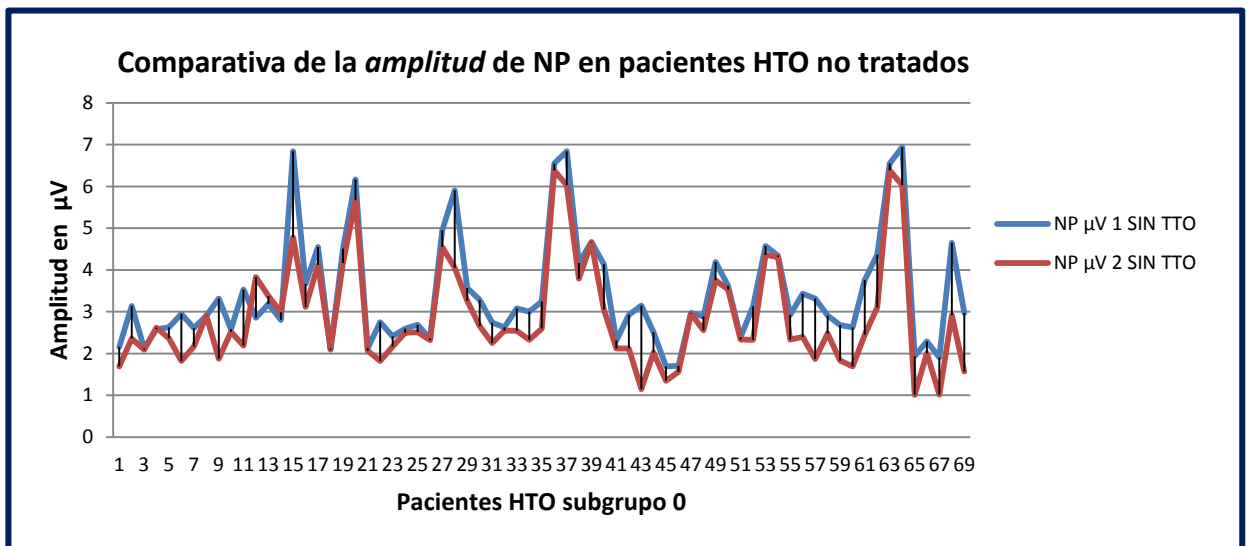


En lo referente a la *amplitud* en μV de la onda N95 se observó globalmente un disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $1,14 \pm 0,84$ a $0,9 \pm 0,51$, lo que supone un empeoramiento del 21%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).



- Modificaciones NP:

En lo referente a la *amplitud* en μV del índice NP se observó globalmente un disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $3,43 \pm 1,3$ a $2,87 \pm 1,26$, lo que supone un empeoramiento del 16,32%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).



Si analizamos cada ojo globalmente, determinando el sumatorio de los valores electrofisiológicos que han empeorado entre la primera y la segunda exploración, observamos que:

- 50 ojos (72,4%) presentaron una empeoramiento de 2 o más valores electrofisiológicos.
- 6 ojos (8,6%) presentaron un empeoramiento de 1 solo valor electrofisiológicos.
- 13 ojos (19%) presentaron una respuesta variable: algunos permanecieron igual, otros incluso mejoraron.

- **Subgrupo 1:** Se realizó el mismo estudio que para el subgrupo 0 comparando mediante pruebas no paramétrica de prueba de rangos con signo de Wilcoxon las diferencias encontradas entre los valores recogidos al inicio del estudio (N35¹, P50¹, N95¹ y NP¹) y los obtenidos en la segunda exploración a los 6-8 meses (N35², P50², N95² y NP²).

Tabla de Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon entre los valores del PERG (1) al inicio del estudio y 6-8 meses después (2) en el subgrupo 1 de pacientes HTO:

<i>TTO</i>		N	Rango promedio	Suma de rangos	
S	N35ms 2 - N35ms 1	Rangos negativos	43	39,69	1706,50
		Rangos positivos	32	35,73	1143,50
		Empates	5		
		Total	80		
	P50 ms2 - P50 ms1	Rangos negativos	41	38,78	1590,00
		Rangos positivos	30	32,20	966,00
		Empates	9		
		Total	80		
	P50 microV2 - P50 microV1	Rangos negativos	9	40,83	367,50
		Rangos positivos	70	39,89	2792,50
		Empates	1		
		Total	80		
	N95 ms2 - N95 ms1	Rangos negativos	41	40,61	1665,00
		Rangos positivos	36	37,17	1338,00
		Empates	3		
		Total	80		
	N95 microV2 - N95 microV1	Rangos negativos	10	40,50	405,00
		Rangos positivos	69	39,93	2755,00
		Empates	1		
		Total	80		
	NP microV2 - NP microV1	Rangos negativos	6	13,75	82,50
		Rangos positivos	73	42,16	3077,50
		Empates	1		
		Total	80		

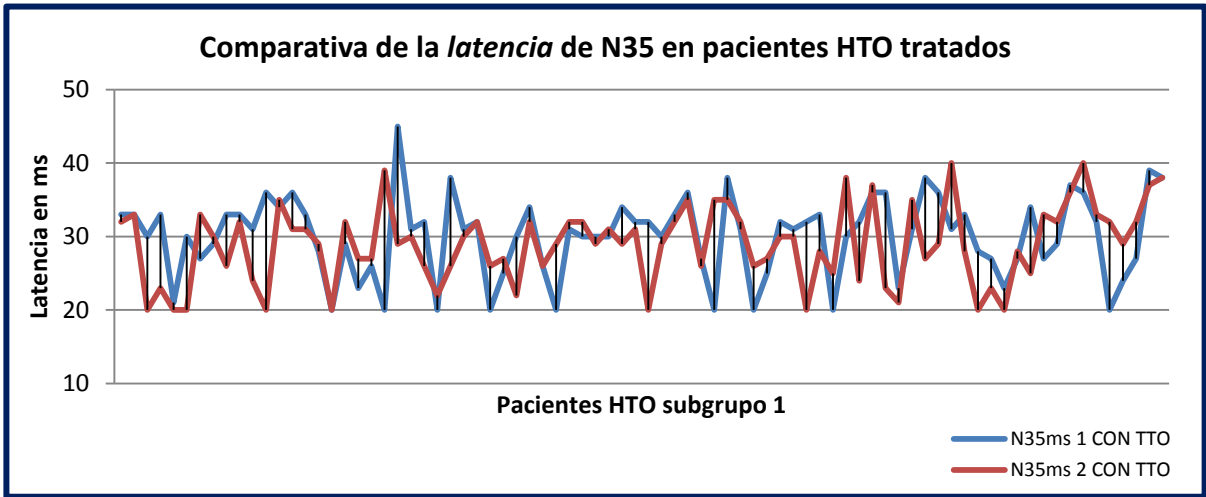
Estadísticos de contraste

<i>Subgrupo de pacientes HTO: SI TTO</i>	N35ms 2 - N35ms 1	P50 ms2 - P50 ms1	P50 μ V 2 - P50 μ V 1	N95 ms2 - N95 ms1	N95 μ V 2 - N95 μ V 1	NP μ V 2 - NP μ V 1
Z	-1,492	-1,792	-5,926	-0,831	-5,742	-7,319
Sí						
Sig. asintót. (bilateral)	0,136	0,073	0,000	0,406	0,000	0,000

Si nos fijamos en la tabla superior, observamos que el valor electrofisiológico que más frecuentemente mejoraba, era la amplitud del índice NP. Sin embargo, si ajustamos estos cambios a sus diferentes amplitudes, la onda que proporcionalmente experimentaba un mayor empeoramiento medio era la amplitud de la onda N95 (un 21%), seguida del índice NP y de la onda P50 (un 16% respectivamente), como se observa a continuación al analizar los cambios onda por onda:

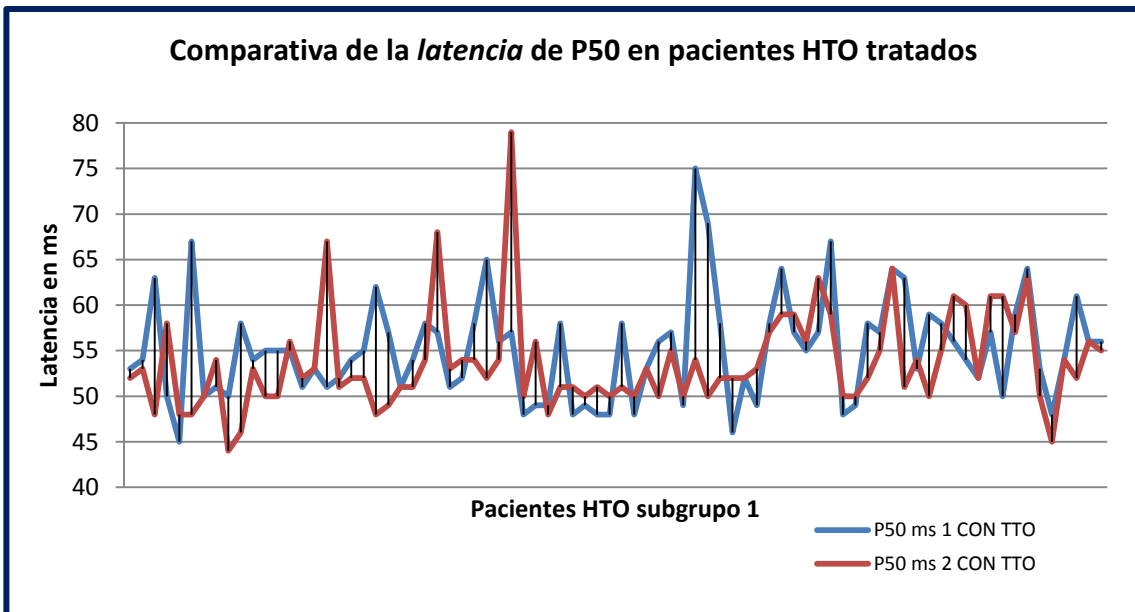
- Modificaciones en la onda N35:

En cuanto a *la latencia* en ms de la onda N35 se observó una disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $30,04 \pm 5,46$ a $28,94 \pm 5,3$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

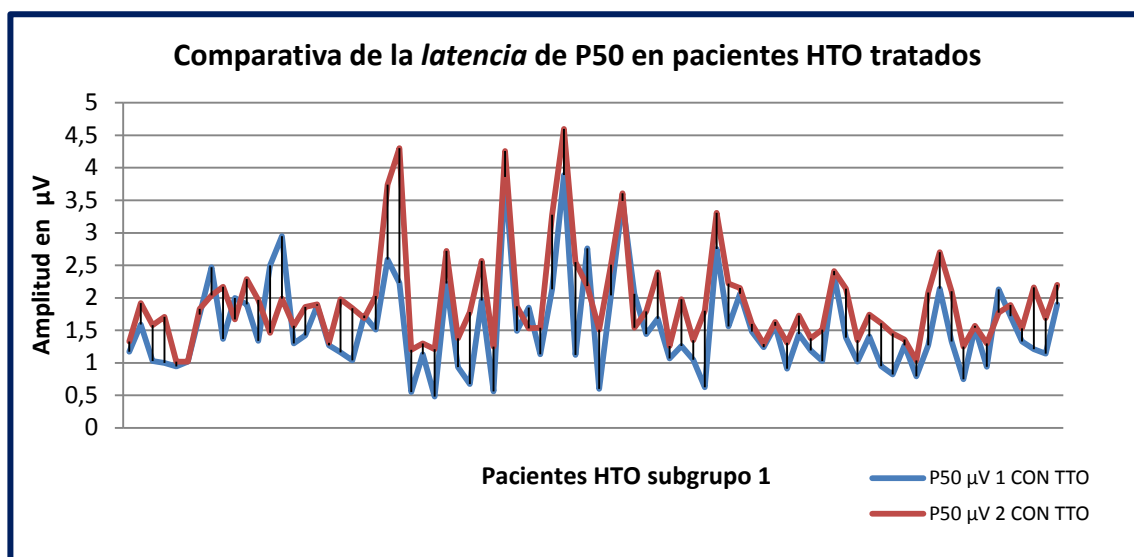


- Modificaciones en la Onda P50:

En cuanto a la *latencia* en ms de la onda P50 se observó una disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $55,10 \pm 5,7$ a $53,68 \pm 5,4$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

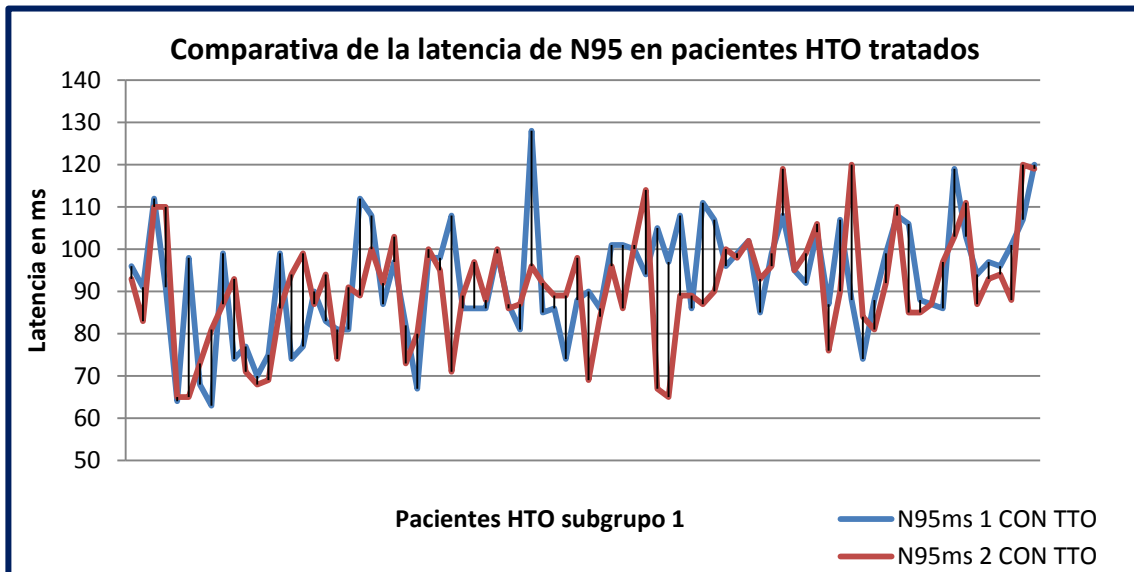


En lo referente a la *amplitud* en μv de la onda P50 se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $1,54 \pm 0,71$ a $1,93 \pm 0,73$, lo que supone una mejoría del 27,8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

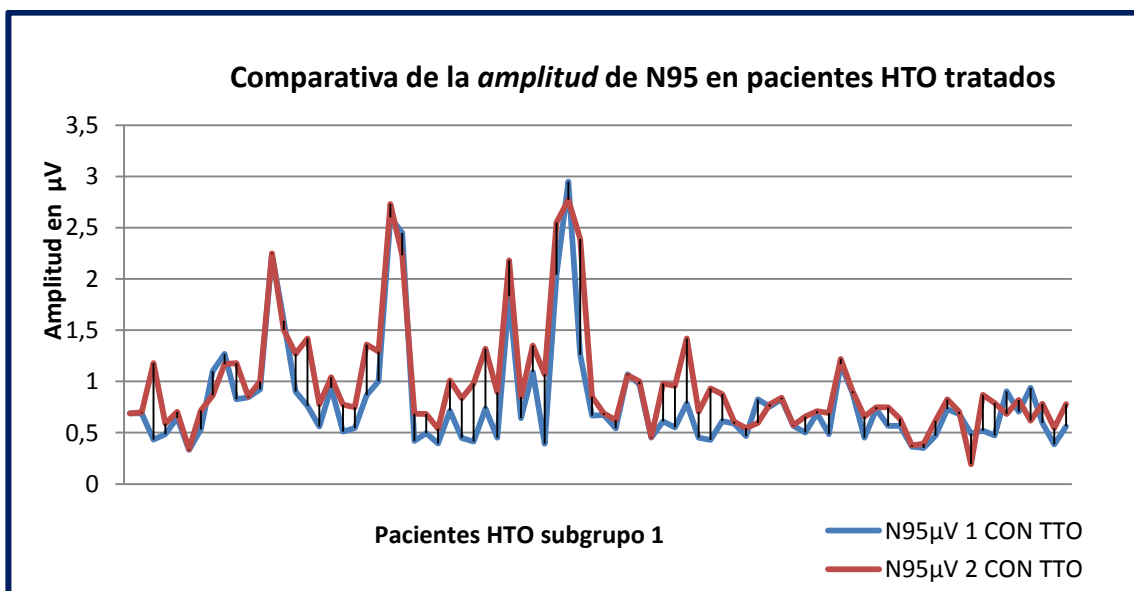


- Modificaciones N95:

En cuanto a la *latencia* en ms de la onda N95 se observó una disminución en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $92,84 \pm 13,24$ a $90,93 \pm 13,12$), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa.

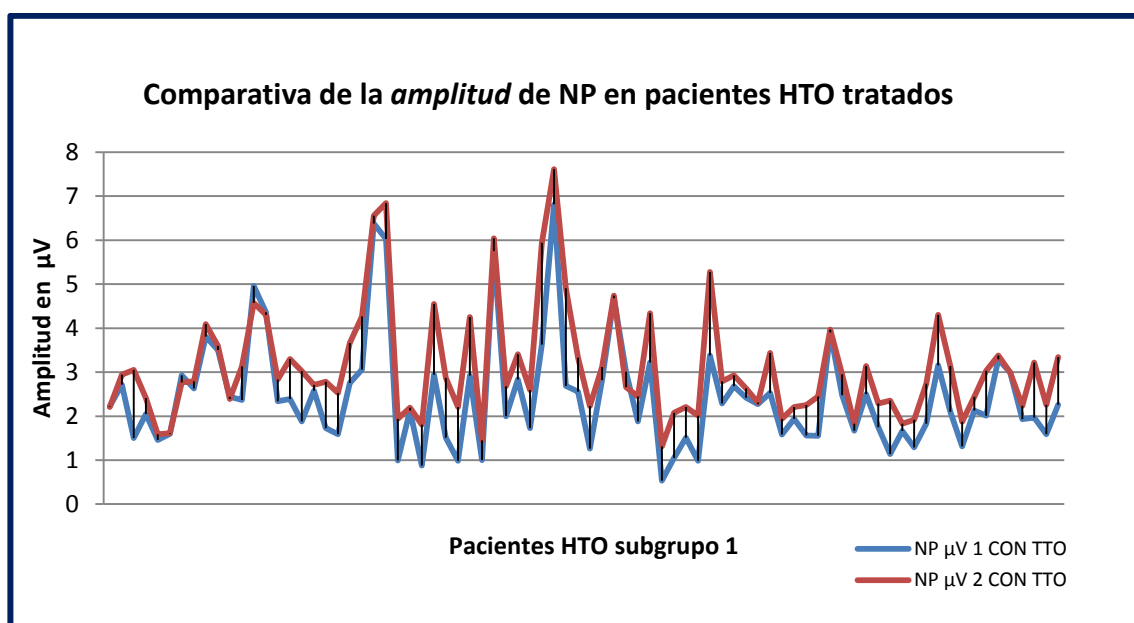


En lo referente a la *amplitud* en μV de la onda N95 se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $0,8 \pm 0,5$ a $1,04 \pm 0,82$, lo que supone una mejoría del 30%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).



- Modificaciones NP:

En lo referente a la *amplitud* en μV del índice NP se observó un aumento en su valor medio en la segunda exploración realizada a los 6 - 8 meses (pasando de $2,46 \pm 1,23$ a $3,1 \pm 1,25$, lo que supone una mejoría del 26%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).



Si analizamos cada ojo globalmente, determinando el sumatorio de los valores electrofisiológicos que han mejorado con la introducción del tratamiento hipotensor, observamos que:

- 63 ojos (78,75%) presentaron una mejoría de 2 o más valores electrofisiológicos.
- 10 ojos (12,5%) presentaron una mejoría de 1 solo valor electrofisiológico.
- 7 ojos (8,75%) presentaron una respuesta variable: algunos permanecieron igual, otros incluso empeoraron.

4.7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS DE LOS VALORES OBTENIDOS EN EL PERG.

Con este estudio intentamos establecer si había diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en el PERG (para N35, P50, N95 Y NP) entre los grupos de pacientes que constituyen esta Tesis doctoral (controles o sanos frente grupo de pacientes con HTO, controles o sanos frente grupo de pacientes con glaucoma y pacientes con HTO frente grupo de pacientes con diagnóstico de GPAA establecido). Se defecto diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en las tres comparativas de grupos para las amplitudes (μV) de las ondas P50, N95 y el índice NP, no encontrándose así una diferencia estadística significativa en lo referente a la latencia de estas ondas, ni en la onda N35. Para ello usamos estadístico de contrastes con la prueba no paramétrica de U- Mann-Whitney.

A continuación se recogen estos resultados:

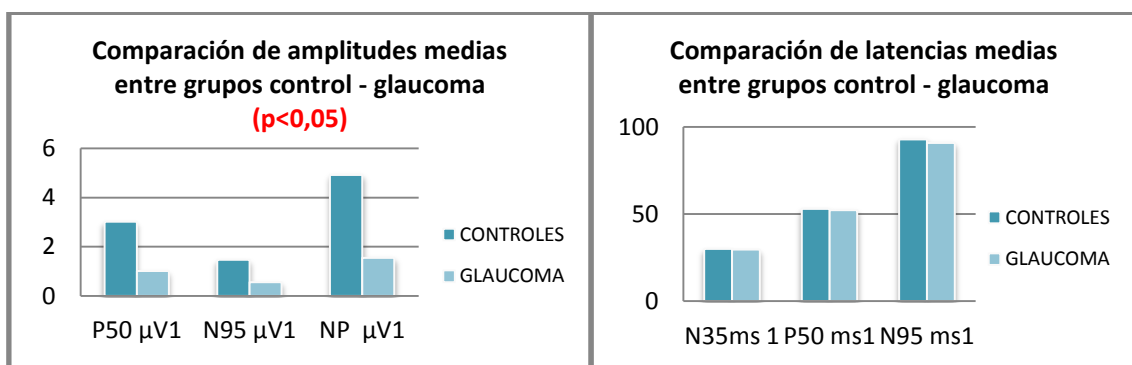
a) Comparativa de grupo control o sanos frente grupo de pacientes con glaucoma.

Tabla de estadísticos de contraste CONTROLES - GLAUCOMA

	N35ms 1	P50 ms1	P50 $\mu V1$	N95 ms1	N95 $\mu V1$	NP $\mu V1$
U de Mann-Whitney	1601,500	1625,500	6,000	1698,500	0,000	0,000
W de Wilcoxon	2777,500	4326,500	2707,000	2874,500	2701,000	2701,000
Z	-0,801	-0,674	-9,251	-0,284	-9,283	-9,283
Sig. asintót. (bilateral)	0,423	0,501	0,000	0,777	0,000	0,000

Tabla: Resumen de estadística descriptiva de los valores del PERG de los grupos Control/Glaucoma

GRUPO	N		Media	Mediana	Desv. típ.	Percentiles			
	Válidos	Perdidos				25	50	75	
N35ms 1	Control	48	0	29,98	30,00	3,056	29,00	30,00	32,00
	Glaucoma	73	0	29,56	31,00	6,071	22,00	31,00	34,00
P50 ms1	Control	48	0	53,04	51,50	6,081	50,00	51,50	53,75
	Glaucoma	73	0	52,26	52,00	7,276	46,00	52,00	55,50
P50 μ V1	Control	48	0	3,01917	2,81000	0,887521	2,51250	2,81000	3,40250
	Glaucoma	73	0	1,00881	1,07000	0,369368	0,67500	1,07000	1,23000
N95 ms1	Control	48	0	92,85	93,50	6,916	88,00	93,50	97,75
	Glaucoma	73	0	90,85	93,00	19,226	84,00	93,00	102,00
N95 μ V1	Control	48	0	1,4696	1,2500	0,48519	1,1000	1,2500	1,7475
	Glaucoma	73	0	0,5634	0,5790	0,15658	0,4520	0,5790	0,6395
NP μ V1	Control	48	0	4,91771	4,83500	1,345448	4,22500	4,83500	5,56000
	Glaucoma	73	0	1,54388	1,62000	0,418062	1,31000	1,62000	1,90000



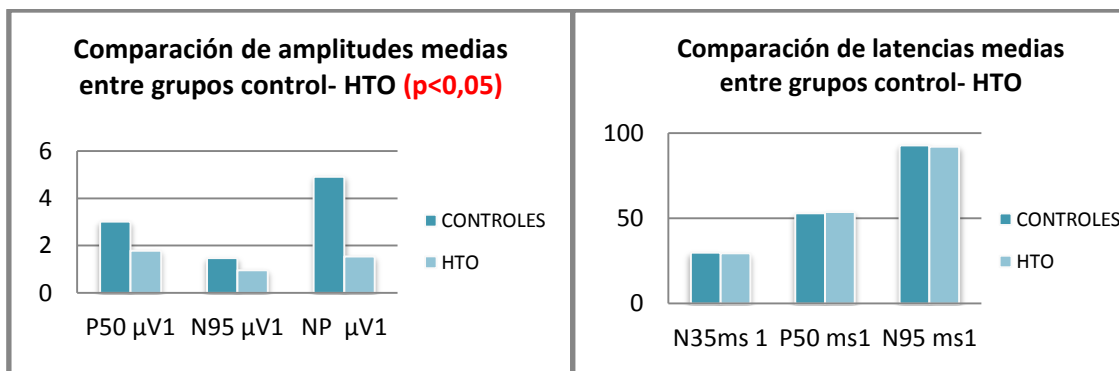
b) Comparativa de grupo control o sanos frente grupo de pacientes con HTO.

Tabla resumen de estadística descriptiva de los valores del PERG de los grupos Control/HTO

GRUPO	N		Media	Mediana	Desv. típ.	Percentiles			
	Válidos	Perdidos				25	50	75	
N35ms 1	Control	48	0	29,98	30,00	3,056	29,00	30,00	32,00
	HTO	149	0	29,60	30,00	5,475	26,00	30,00	33,00
P50 ms1	Control	48	0	53,04	51,50	6,081	50,00	51,50	53,75
	HTO	149	0	53,75	53,00	5,113	50,50	53,00	56,00
P50 μ V1	Control	48	0	3,01917	2,81000	0,887521	2,51250	2,81000	3,40250
	HTO	149	0	1,78483	1,67000	0,804297	1,26500	1,67000	2,06500
N95 ms1	Control	48	0	92,85	93,50	6,916	88,00	93,50	97,75
	HTO	149	0	92,05	92,00	13,443	83,00	92,00	100,00
N95 μ V1	Control	48	0	1,4696	1,2500	0,48519	1,1000	1,2500	1,7475
	HTO	149	0	0,9605	0,7720	0,70817	0,5640	0,7720	1,0550
NP μ V1	Control	48	0	4,91771	4,83500	1,345448	4,22500	4,83500	5,56000
	HTO	149	0	2,90832	2,68000	1,353367	2,00500	2,68000	3,32000

Tabla de estadísticos de contraste CONTROLES - HTO:

	N35ms 1	P50 ms1	P50 μ V1	N95 ms1	N95 μ V1	NP μ V1
U de Mann-Whitney	3560,000	2920,500	854,000	3449,500	1115,000	954,500
W de Wilcoxon	4736,000	4096,500	12029,000	14624,500	12290,000	12129,500
Z	-0,047	-1,916	-7,924	-0,368	-7,164	-7,631
Sig. asintót. (bilateral)	0,963	0,055	0,000	0,713	0,000	0,000



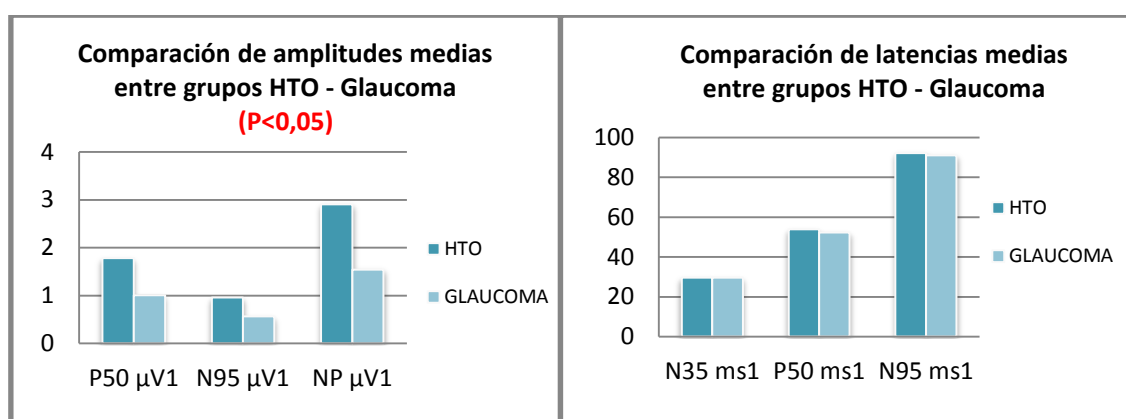
c) Comparativa de grupo de pacientes con HTO frente grupo de pacientes con glaucoma.

Tabla resumen de estadística descriptiva de los valores del PERG de los grupos HTO/Glaucoma.

GRUPO	N		Media	Mediana	Desv. típ.	Percentiles			
	Válidos	Perdidos				25	50	75	
N35ms 1	HTO	149	0	29,60	30,00	5,475	26,00	30,00	33,00
	Glaucoma	73	0	29,56	31,00	6,071	22,00	31,00	34,00
P50 ms1	HTO	149	0	53,75	53,00	5,113	50,50	53,00	56,00
	Glaucoma	73	0	52,26	52,00	7,276	46,00	52,00	55,50
P50 $\mu V1$	HTO	149	0	1,78483	1,67000	0,804297	1,26500	1,67000	2,06500
	Glaucoma	73	0	1,00881	1,07000	0,369368	0,67500	1,07000	1,23000
N95 ms1	HTO	149	0	92,05	92,00	13,443	83,00	92,00	100,00
	Glaucoma	73	0	90,85	93,00	19,226	84,00	93,00	102,00
N95 $\mu V1$	HTO	149	0	0,9605	0,7720	0,70817	0,5640	0,7720	1,0550
	Glaucoma	73	0	0,5634	0,5790	0,15658	0,4520	0,5790	0,6395
NP $\mu V1$	HTO	149	0	2,90832	2,68000	1,353367	2,00500	2,68000	3,32000
	Glaucoma	73	0	1,54388	1,62000	0,418062	1,31000	1,62000	1,90000

Tabla de estadísticos de contraste HTO-GLAUCOMA:

	N35ms 1	P50 ms1	P50 μ V1	N95 ms1	N95 μ V1	NP μ V1
U de Mann-Whitney	5222,500	4371,500	1809,000	5305,000	2676,500	1473,500
W de Wilcoxon	16397,500	7072,500	4510,000	16480,000	5377,500	4174,500
Z	-0,482	-2,380	-8,073	-0,297	-6,143	-8,819
Sig. asintót. (bilateral)	0,630	0,017	0,000	0,766	0,000	0,000

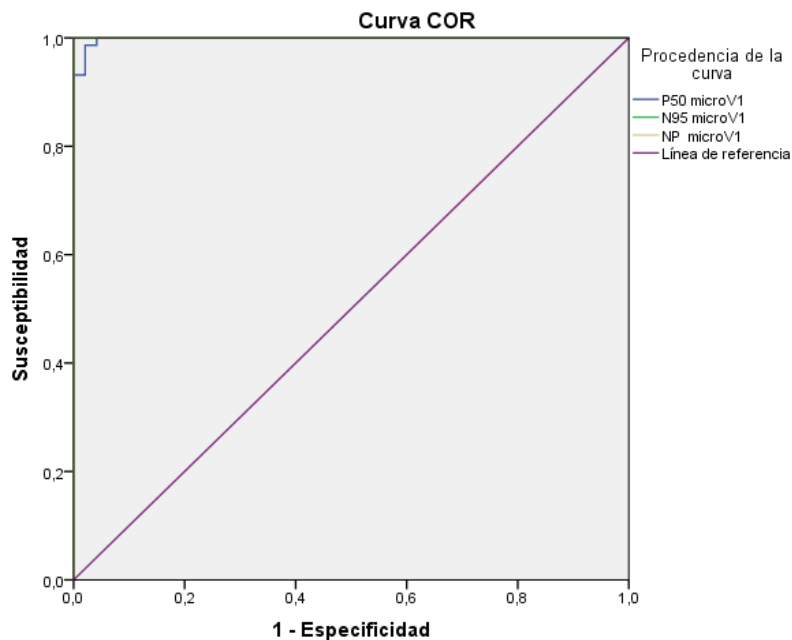


4.8. CURVAS DE RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO (ROC), SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

Como ya hemos mencionado anteriormente en esta tesis, se detectaron diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el grupo de pacientes controles y el grupo de pacientes con glaucoma, para las amplitudes (μ V) de las ondas P50, N95 y el índice NP del PERG, no encontrándose así una diferencia estadística significativa en lo referente a la latencia de estas ondas. Por ello, a continuación se realiza el estudio mediante curvas de rendimiento diagnóstico (ROC: Receiver Operating Characteristic), centrándonos en estos valores estadísticamente significativos, entre los grupos control

o normales y el grupo con diagnóstico GPAA, con el objetivo de establecer aquellos valores críticos de normalidad para las ondas N35, P50, N95 y el índice NP, que mejor nos permitan discernir entre pacientes sanos y pacientes con GPAA.

Se han calculado los puntos de corte buscando obtener una sensibilidad y especificidad >95%. A continuación se muestran los puntos de corte seleccionados y los gráficos de las curvas ROC obtenidas para estos dos grupos.



Área bajo la curva

<i>VARIABLES resultado de contraste</i>	Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
P50 microV1	0,998	0,002	0,000	0,995	1,000
N95 microV1	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000
NP microV1	1,000	0,000	0,000	1,000	1,000

Coordenadas de la curva

<i>Variables resultado de contraste</i>	Positivo si es menor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
P50 μV1	-0,77800	0,000	0,000

	1,60500	0,945	0,021
	1,63000	0,959	0,021
	1,66000	0,986	0,021
...
N95 μV1	-0,7340	0,000	0,000

	0,9600	0,986	0,000
	0,9900	1,000	0,000
	1,0050	1,000	0,021
...
NP μV1	-0,48300	0,000	0,000

	2,06000	0,959	0,000
	2,12500	1,000	0,000

Gráfico: agrupación de valores de P50 μ V para ambos grupos de pacientes.

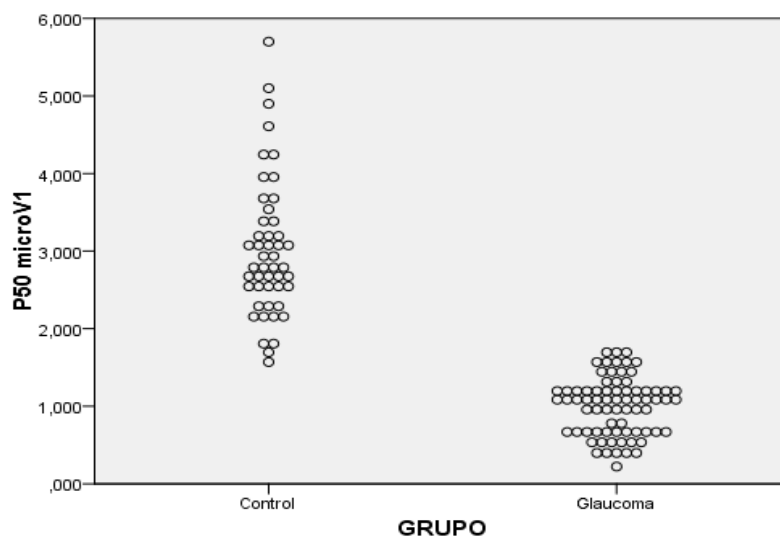


Gráfico: agrupación de valores de N95 μ V para ambos grupos de pacientes.

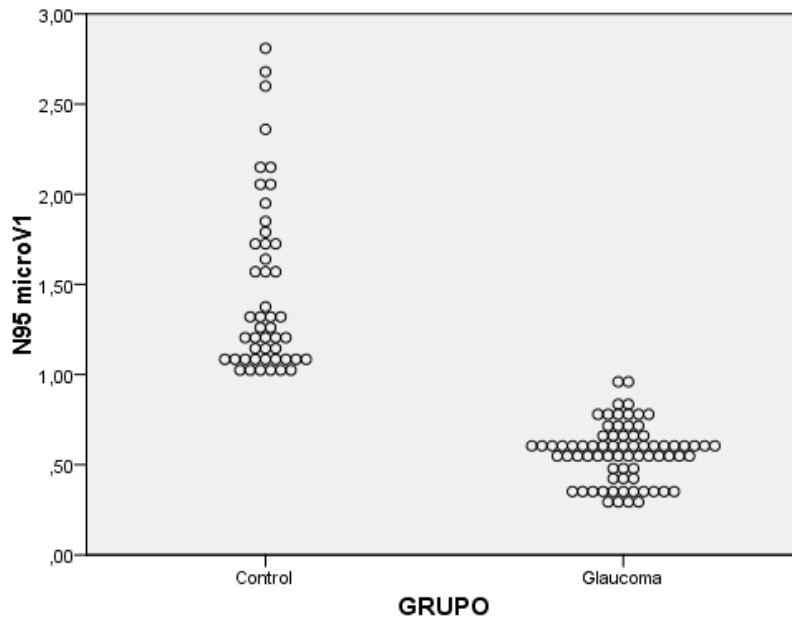
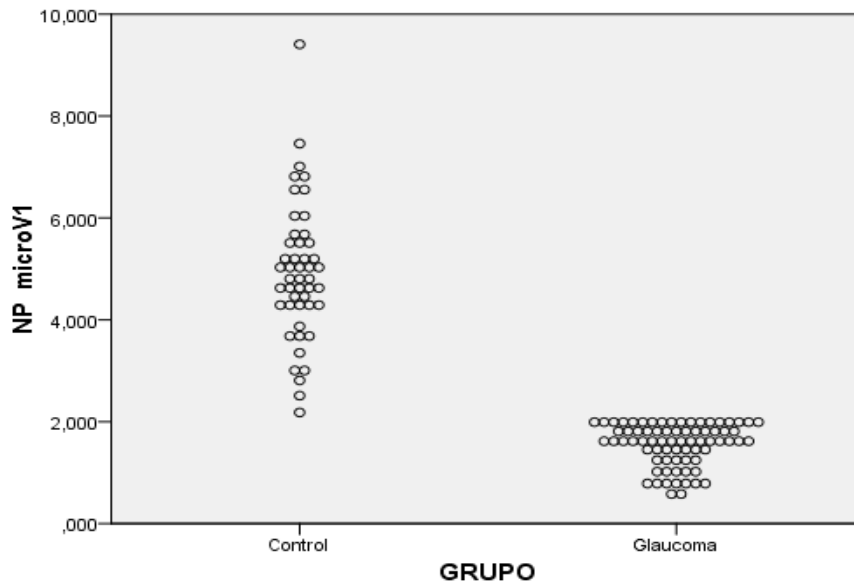


Gráfico: agrupación de valores de NP μ V para ambos grupos de pacientes.



De esta manera establecimos como valores que de corte de normalidad, por la alta sensibilidad y especificidad que les correspondía, y que es necesario en toda prueba que quiera ser empleada para diagnóstico precoz, a:

- una amplitud de P50 de **1,6 μ V1**,
- una amplitud de N95 de **1 μ V1**,
- una amplitud de índice NP de **2,1 μ V1**.
-

4.9. ESTUDIO DE DISTRIBUCIÓN DE VALORES ELECTROFISIOLÓGICOS DEL PERG ALTERADOS EN PACIENTES CON HTO.

Una vez establecidos estos valores de corte mediante las curvas de ROC, nos volvimos a centrar en el grupo de pacientes con HTO, intentando establecer en estos pacientes cuántos y cuáles de estos valores electrofisiológicos (P50 μ v1, N95 μ v1 y NP μ v1) se presentaban más frecuentemente alterados. Así asignamos:

- Para una amplitud de P50:
 - < 1,6 μ V1 le asignamos el valor “1” o alterado,
 - > ó = 1,6 μ V1 le asignamos el valor “0” o normal.
- Para una amplitud de N95:
 - < 1 μ V1 le asignamos el valor “1” o alterado,
 - ó = 1 μ V1 le asignamos el valor “0” o normal.
- Para una amplitud de índice NP:
 - < 2,1 μ V1 le asignamos el valor “1” o alterado,
 - > ó = 2,1 μ V1 le asignamos el valor “0” o normal.

Pues bien, si analizamos en el grupo total de pacientes HTO al inicio del estudio observamos que, de media, solían presentar 1 solo valor electrofisiológico alterado y que ese valor electrofisiológico alterado con más frecuencia correspondía a la amplitud de N95 (como podemos ver en las tablas que se muestran a continuación), manteniéndose sin cambios significativos estos resultados en la exploración realizada a los 6-8 meses.

Tabla descriptiva de valores del PERG alterados en el grupo de pacientes HTO:

<i>Grupo HTO global</i>		P50 μ V1	P50 μ V2	P50 μ V1	P50 μ V2
		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
P50 μ V	0 Normal	78	85	52,3	57,0
	1 Patológico	71	64	47,7	43,0

<i>Grupo HTO global</i>		N95 μ V1	N95 μ V2	N95 μ V1	N95 μ V2
		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
N95 μ V	0 Normal	44	44	29,5	29,5
	1 Patológico	105	105	70,5	70,5

<i>Grupo HTO global</i>		NP μ V1	NP μ V2	NP μ V2	NP μ V2
		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
NP μ V	0 Normal	112	119	75,2	79,9
	1 Patológico	37	30	24,8	20,1

Número de valores electrofisiológicos alterados/paciente		valores alterados1	valores alterados2	valores alterados1	valores alterados2
<i>Grupo HTO global</i>		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
	0	36	32	24,2	21,5
	1	50	63	33,6	42,3
	2	27	27	18,1	18,1
	3	36	27	24,2	18,1

Si ahora analizamos los subgrupos creados en los pacientes HTO en función de que recibieran o no tratamiento, observamos los siguientes resultados:

Tablas descriptivas de valores del PERG alterados en el subgrupo 0 de pacientes HTO:

SUBGRUPO

0: NO TTO

		P50μV1	P50μV2	P50μV1	P50μV2
<i>Grupo HTO NO TTO</i>		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
P50μV	0 Normal	50	35	72,5	50,7
	1 Patológico	19	34	27,5	49,3
	Total	69	69	100,0	100,0

		N95μV1	N95μV2	N95μV1	N95μV2
<i>Grupo HTO NO TTO</i>		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
N95μV	0 Normal	30	18	43,5	26,1
	1 Patológico	39	51	56,5	73,9
	Total	69	69	100,0	100,0

		NPμV1	NPμV2	NPμV2	NPμV2
<i>Grupo HTO NO TTO</i>		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
NPμV	0 Normal	65	52	94,2	74,5
	1 Patológico	4	17	5,8	24,6
	Total	69	69	100,0	100,0

Número de valores electrofisiológicos alterados/paciente		valores alterados 1	valores alterados2	valores alterados1	valores alterados2
<i>Grupo HTO NO TTO</i>		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
valores alterados	0	24	14	34,8%	20,3%
	1	32	24	46,4%	34,8%
	2	9	15	13,0%	21,7%
	3	4	16	5,8%	23,2%
	Total	69	69	100,0%	100,0%

Tabla descriptiva de valores del PERG alterados en el subgrupo 1 de pacientes HTO:

		P50 μ V1	P50 μ V2	P50 μ V1	P50 μ V2
Grupo HTO TTO		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
P50 μ V	0 Normal	28	50	35,0	62,5
	1 Patológico	52	30	65,0	37,5
	Total	80	80	100,0	100,0

		N95 μ V1	N95 μ V2	N95 μ V1	N95 μ V2
Grupo HTO TTO		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
N95 μ V	0 Normal	14	26	17,5	32,5
	1 Patológico	66	54	82,5	67,5
	Total	80	80	100,0	100,0

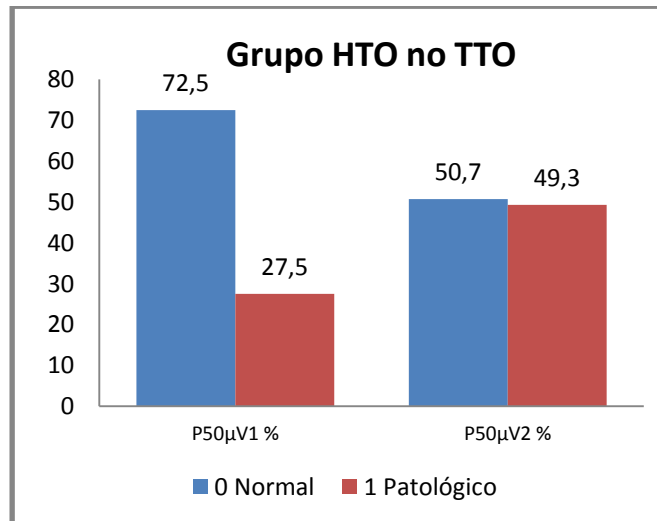
		NP μ V1	NP μ V2	NP μ V2	NP μ V2
Grupo HTO TTO		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
NP μ V	0 Normal	47	67	58,8	83,8
	1 Patológico	33	13	41,3	16,3
	Total	80	80	100,0	100,0

		valores alterados1	valores alterados2	valores alterados1	valores alterados2
Grupo HTO TTO		Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
valores alterados	0	12	18	15,0	22,5
	1	18	39	22,5	48,8
	2	32	12	40,0	15,0
	3	18	11	22,5	13,8
	Total	80	80	100,0	100,0

Para ver estas diferencias de distribución más gráficamente:

a) **SUBGRUPO 0: NO TRATAMIENTO.**

- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados de la onda P50 μ V entre la exploración inicial (P50 μ V1) y la realizada 6 - 8 meses después (P50 μ V2).*

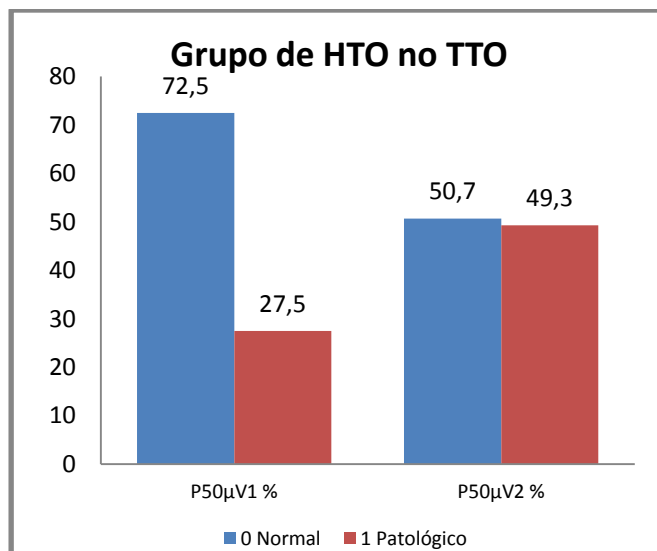


0: normal: valor \geq 1,6 μ V

1: patológico: valor $<$ 1,6 μ V

Existe una tendencia al cambio de valores normales a favor de lo patológicos en la segunda exploración.

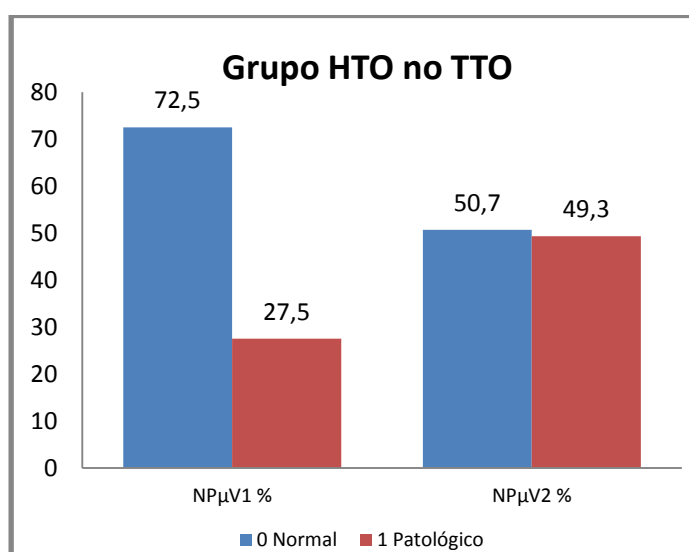
- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados de la onda N95 μ V entre la exploración inicial (N95 μ V1) y la realizada 6 - 8 meses después (N95 μ V2).*



0: normal: valor $\geq 1 \mu V$
 1: patológico: valor $< 1 \mu V$

Existe una tendencia al cambio de valores normales a favor de los patológicos en la segunda exploración.

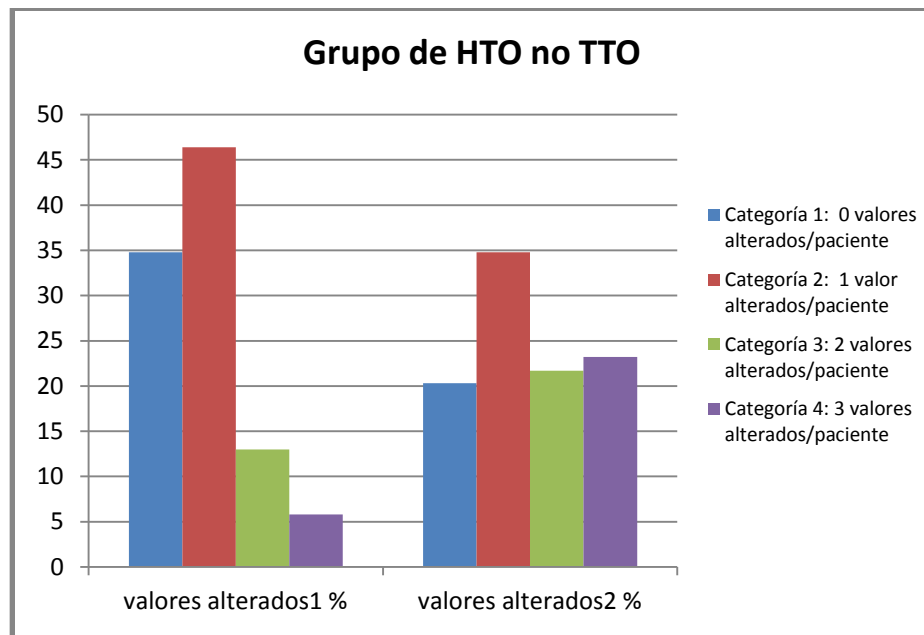
- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados del índice NP µV entre la exploración inicial (NPµV1) y la realizada 6 - 8 meses después (NPµV2).*



0: normal: valor $\geq 2,1 \mu V$
 1: patológico: valor $< 2,1 \mu V$

Existe una tendencia al cambio de valores normales a favor de los patológicos en la segunda exploración.

- *Gráfico de distribución del sumatorio por paciente de valores electrofisiológicos alterados (P50 μ V, N95 μ V, NP μ V) entre la exploración inicial (valores alterados 1) y la realizada 6 - 8 meses después (valores alterados 2).*



Aunque en ambas exploraciones la categoría en la que se concentran con mayor frecuencia nuestros pacientes es en la de presentar un solo valor electrofisiológico alterado, es cierto que existe una tendencia de cambio hacia más valores electrofisiológicos alterados en la segunda exploración. Estudiando este cambio mediante la prueba de rangos con signo de Wilconxon, observamos

que esta diferencia entre exploraciones es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla de prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre los valores alterados al inicio del estudio (1) y en la exploración a los 6-8 meses (2) en el subgrupo 0 de pacientes HTO:

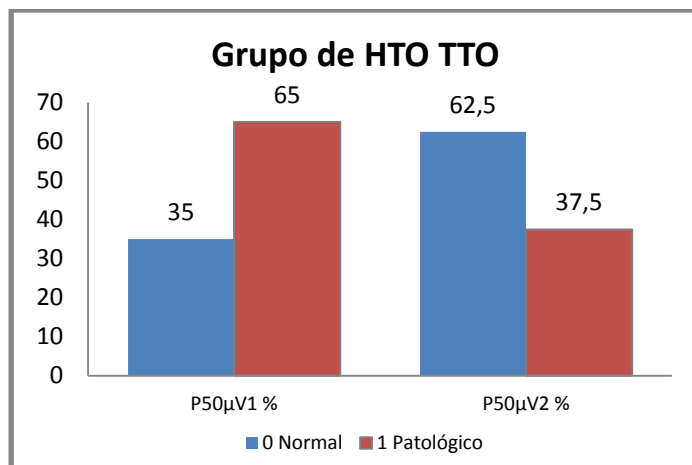
<i>Pacientes HTO</i>			N	Rango promedio	Suma de rangos
TTO: No	valores alterados 2 – valores alterados1	Rangos negativos	4	12,00	48,00
		Rangos positivos	31	18,77	582,00
		Empates	34		
		Total	69		

Estadísticos de contraste

<i>TTO</i>		valores alterados 2 - valores alterados 1
0 No	Z	-4,548
	Sig. asintót. (bilateral)	0,000

b) SUBGRUPO 1: TRATAMIENTO.

- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados de la onda P50 μ V entre la exploración inicial (P50 μ V1) y la realizada 6 - 8 meses después (P50 μ V2).*

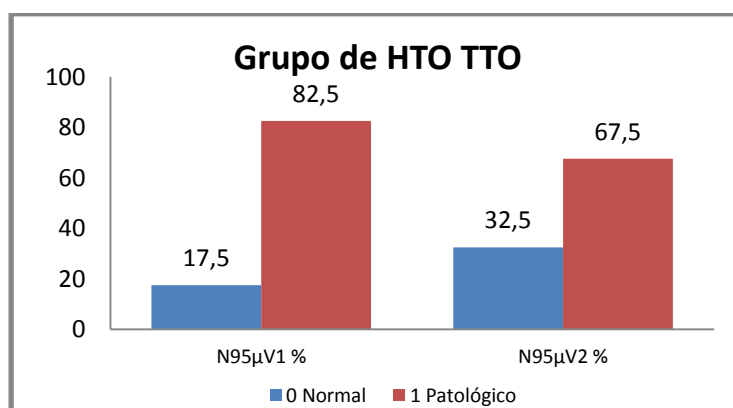


0: normal: valor $\geq 1,6 \mu V$

1: patológico: valor $< 1,6 \mu V$

Existe una tendencia al cambio de valores patológicos experimentado una mejoría en la segunda exploración (incluso se invierte los porcentajes).

- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados de la onda N95 μV entre la exploración inicial (N95µV1) y la realizada 6 - 8 meses después (N95µV2).*

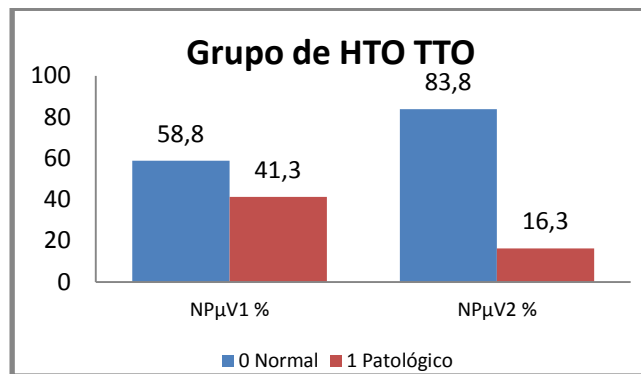


0: normal: valor $\geq 1 \mu V$

1: patológico: valor $< 1 \mu V$

Existe una tendencia al cambio de valores patológicos experimentado una mejoría en la segunda exploración.

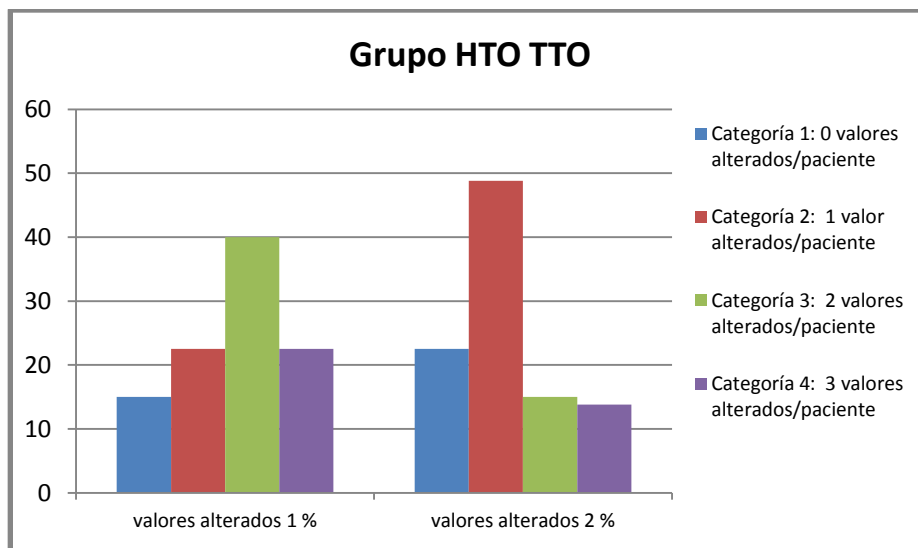
- *Gráfico de distribución de porcentajes de valores electrofisiológicos alterados o no alterados del índice NP μ V entre la exploración inicial (NP μ V1) y la realizada 6 - 8 meses después (NP μ V2).*



0: normal: valor $\geq 2,1 \mu$ V
1: patológico: valor $< 2,1 \mu$ V

Existe una tendencia al cambio de valores patológicos experimentado una mejoría en la segunda exploración. .

- *Gráfico de distribución del sumatorio por paciente de valores electrofisiológicos alterados (P50 μ V, N95 μ V, NP μ V) entre la exploración inicial (valores alterados 1) y la realizada 6 - 8 meses después (valores alterados 2).*



Existe una tendencia de cambio de tener más valores electrofisiológicos alterados en la primera exploración (2 valores) a presentar menos valores alterados en la segunda exploración tras el inicio del tratamiento hipotensor (1 valor). Estudiando este cambio mediante la prueba de rangos con signo de Wilconxon, observamos que esta diferencia entre exploraciones es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla de prueba de rangos con signo de Wilcoxon entre los valores alterados al inicio del estudio (1) y en la exploración a los 6-8 meses (2) en el subgrupo 1 de pacientes HTO:

<i>Pacientes HTO</i>			N	Rango promedio	Suma de rangos
TTO: Sí	valores alterados 2 – valores alterados 1	Rangos negativos	43	24,70	1062,00
		Rangos positivos	4	16,50	66,00
		Empates	33		
		Total	80		

Estadísticos de contraste

<i>TTO</i>	valores alterados 2 – valores alterados 1
1 Sí Z Sig. asintót. (bilateral)	-5,507 0,000

4.10. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE DAÑO FUNCIONAL, PARÁMETROS DE OCT DE CFN Y PARÁMETROS DEL PERG EN PACIENTES CON GPAA.

En cuanto a los valores de los índices campimétricos, con una mediana del valor DM fue de -2,45 (con -3,62 percentil 25 y -1,81 percentil 75) y una mediana del valor DSM de 2,34 (con -1,64 percentil 25 y -3,4 percentil 75). Clasificando el grado de daño funcional de nuestros pacientes a estudio en función del valor de DM en el CV, nos encontramos que un 93,2 % corresponde a un daño inicial (entre 0 y -6), un 4,1% corresponde a un daño moderado (entre -6 y -12) y un 2,7% corresponde a un daño avanzado (< -12).

A continuación valoramos si existía relación estadísticamente significativa entre los índices de daño funcional DM y DSM del CV y los valores obtenidos en el PERG (N35, P50, N95 o NP) para nuestro grupo de pacientes diagnosticados de GPAA (73 ojos).

Con este estudio encontramos, y resumiendo el contenido de la tabla que se muestra continuación, que existía una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el valor de DM de la perimetría de nuestros pacientes diagnosticados de GPAA y los valores de la amplitud de las ondas P50, N95 y el índice NP del PERG. También encontramos que existía una relación, en este caso inversamente proporcional, y estadísticamente significativa entre el valor de DSM de la perimetría de nuestros pacientes diagnosticados de GPAA, y los valores de la amplitud de las ondas P50, N95 y el índice NP del PERG.

Tabla de relación entre los valores DM y DSM del CV y los valores del PERG en el grupo de pacientes con GPAA.

Tabla de Correlaciones			DSM	DSM
Rho de Spearman	N35ms1	Coefficiente de correlación	-0,186	0,177
		Sig. (bilateral)	0,116	0,134
		N	73	73
	P50ms1	Coefficiente de correlación	-0,352	0,272
		Sig. (bilateral)	0,064	0,075
		N	73	73
	P50 μ V1	Coefficiente de correlación	0,568	-0,542
		Sig. (bilateral)	0,000	0,000
		N	73	73
	N95ms1	Coefficiente de correlación	-0,151	0,075
		Sig. (bilateral)	0,202	0,530
		N	73	73
	N95 μ V1	Coefficiente de correlación	0,300	-0,272
		Sig. (bilateral)	0,010	0,020
		N	73	73
	NP μ V1	Coefficiente de correlación	0,547	-0,447
		Sig. (bilateral)	0,000	0,000
		N	73	73

Por otro lado, también estudiamos en nuestro grupo de pacientes diagnosticados de GPAA, si existía relación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos en el examen de CFN y los valores obtenidos en el PERG (N35, P50, N95 o NP).

Tabla de relación entre los valores de la OCT de CFN y los valores del PERG en el grupo de pacientes con GPAA.

Rho de Spearman		Savg	Iavg	Avg Thick	Cup/disk area ratio
N35ms1	Coefficiente de correlación	-0,156	-0,116	-0,109	0,041
	Sig. (bilateral)	0,187	0,329	0,363	0,731
	N	73	73	72	73
P50ms1	Coefficiente de correlación	-0,265	-0,339	-0,324	0,249
	Sig. (bilateral)	0,023	0,003	0,006	0,033
	N	73	73	72	73
P50µV1	Coefficiente de correlación	0,224	0,427	0,316	-0,542
	Sig. (bilateral)	0,05	0,000	0,007	0,000
	N	73	73	72	73
N95ms1	Coefficiente de correlación	-0,141	0,042	0,065	0,033
	Sig. (bilateral)	0,233	0,722	0,585	0,785
	N	73	73	72	73
N95 µV1	Coefficiente de correlación	0,134	0,278	0,287	-0,069
	Sig. (bilateral)	0,257	0,017	0,014	0,560
	N	73	73	72	73
NP µV1	Coefficiente de correlación	0,271	0,467	0,364	-0,499
	Sig. (bilateral)	0,020	0,000	0,002	0,000
	N	73	73	72	73

Resumiendo el contenido de la tabla anterior, encontramos que:

I. Para la onda N35: si detectamos una relación inversamente proporcional entre los valores de Savg, Iavg y Avg Thick , y también una relación directamente proporcional del cup/disk área ratio y su latencia , sin embargo, estas relaciones no fueron estadísticamente significativa .

II. Para la onda P50:

a. En cuanto a su latencia (ms): encontramos una relación inversamente proporcional entre Savg, Iavg y Avg Thick y su latencia y una relación directamente proporcional entre el cup/disk área ratio y su latencia, siendo en todas las correlaciones establecidas estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

b. En cuanto a su amplitud (μs): encontramos una relación directamente proporcional entre los valores de Savg, Iavg y Avg Thick y su amplitud, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), y una relación inversamente proporcional entre los valores del cup/disk área ratio y su amplitud, pero en este caso no encontramos que fuera estadísticamente significativa.

III. Para la onda N95:

- a. En cuanto a su latencia (ms): no encontramos relaciones establecidas estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en la OCT CFN y el valor de la latencia de esta onda.
- b. En cuanto a su amplitud (μs): encontramos una relación directamente proporcional entre los valores de Iavg y Avg Thick y su amplitud, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), y una relación inversamente proporcional entre los valores del cup/disk área ratio y su amplitud, pero en este caso no encontramos que fuera estadísticamente significativa.

IV. Para la onda NP:

- a. En cuanto a su amplitud (μs): encontramos una relación directamente proporcional entre los valores de Savg, Iavg y Avg Thick y su amplitud, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), y una relación inversamente proporcional entre el cup/disk área ratio y su amplitud, siendo también esta relación estadísticamente significativa.

5. DISCUSIÓN.

5. DISCUSIÓN.

El Glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que se caracteriza por una pérdida de células ganglionares retinianas con el consecuente adelgazamiento a nivel de la CFNR y reducción de la sensibilidad en el campo visual (18).

Por tanto, el diagnóstico precoz del glaucoma no es solamente un objetivo esencial para prevenir el daño inicial del nervio óptico, sino también una necesidad social por razones de economía, y sabemos que el tratamiento del hipertenso ocular reduce la frecuencia de aparición de daño en el nervio óptico. Sin embargo, esto no quiere decir que esté justificado el tratamiento indiscriminado de los hipertensos oculares, sino que se debería seleccionar a aquellos sujetos con mayor probabilidad de enfermar investigando sobre nuevas técnicas más sensibles a detectar el daño glaucomatoso.

Los métodos de diagnóstico precoz de glaucoma se agrupan en dos tendencias: los que tratan de detectar más precozmente el daño funcional y los que estudian el daño anatómico de la capa de fibras nerviosas y nervio óptico. Actualmente es difícil determinar qué se produce antes, si el daño estructural o el funcional (aunque parece lógico pensar que debiera existir algún sufrimiento y alteración en la funcionalidad de estas células ganglionares previo a que se establezca su degeneración) y la combinación de ambos tipos de procedimientos diagnósticos, aumentarían la precisión con la que se detecta este daño incluso en una población de riesgo como son los pacientes HTO.

En nuestra Tesis nos hemos centrado en la técnica electrofisiológica del PERG y en su capacidad para detectar precozmente un daño funcional de las células

ganglionares en pacientes HTO antes de que se evidencie el daño estructural en la OCT de CFN o en la perimetría blanco-blanco.

El PERG ha demostrado en diversos estudios que es capaz de registrar alteraciones eléctricas en ojos con daño glaucomatoso incipiente (132,168,169,174–176,286), aunque la sensibilidad y especificidad del PERG varía en los distintos estudios según las características de la muestra y la técnica utilizada.

Así, es fácil pensar que la máxima utilidad del PERG estaría en su valor predictivo en fases incipientes de esta enfermedad, cuando el resto de las exploraciones son normales (es decir, en pacientes HTO). Esto permitiría detectar los ojos que presentan alteraciones funcionales en sus células ganglionares, y realizar un seguimiento más estricto de su evolución. Incluso nos permitiría realizar ajustes en su tratamiento según la evolución de su registro electrofisiológico.

5. A. CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO Y SUS LIMITACIONES.

Si nos centramos en la selección de pacientes para establecer el *grupo control*, esta se realizó a partir de personas que acudieron a la consulta de oftalmología por motivos como refracción, exploración de fondo de ojo, etc, que no presentaban patología oftalmológica. Se intentó formar un grupo control representativo, con integrantes de diferentes edades. Dado que el estudio buscaba detectar precozmente

glaucoma en una población de riesgo, se desechó a los controles que tuvieran antecedentes familiares de glaucoma de primer grado (padre, madre o hermanos).

Una vez que se comprobó que cumplían con los criterios de inclusión y carecían de criterio de exclusión, se les propuso participar en el estudio. Se les explicó en qué consistía el estudio así como las pruebas a realizar, se les respondió a las dudas que tuvieron y se les dio la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento. La metodología de este trabajo siguió las directrices de la declaración de Helsinki.

Los *pacientes HTO* se seleccionaron en consulta a través de nuestra campaña de screening de glaucoma, escogiendo de forma prospectiva a aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión descritos en el apartado de Material y Métodos (Apartado 2).

La clasificación de los pacientes HTO en los grupos “tratados” (subgrupo 1) y “no tratados” (subgrupo 0) se realizó de manera aleatoria, aunque se tuvo en cuenta la preferencia de nuestros pacientes (tras ser informados de la evolución del proceso) a ser tratados desde el principio o esperar y ver evolución, en cuyo caso no se instauró el tratamiento por criterios estrictamente clínicos.

Esto pudo influir a la hora de marcar diferencias entre la PIO basal de ambos grupos, de modo que la PIO media basal en el grupo de pacientes HTO no tratados fue algo menor ($23,88 \pm 1,02$ mph) que en el grupo de pacientes HTO tratados ($24,55 \pm 1,45$ mmHg). Sin embargo, no consideramos que esto suponga un factor de confusión para los resultados obtenidos en esta tesis, ya que observando las paquimetrías medias

registradas en ambos grupos, también presentaban diferencias estadísticamente significativas intergrupos ($p < 0,009$) siendo en el grupo de pacientes HTO no tratados inferior a la del grupo tratado (en el grupo de pacientes HTO no tratados $536,26 \pm 25$ micras y en el grupo de pacientes HTO tratados $549,14 \pm 32$ micras)

Si nos fijamos en la literatura, los resultados obtenidos en el Ocular Hypertension Treatment Study, han demostrado que el espesor corneal en ojos con hipertensión ocular es un factor predictivo para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto y ha considerado que existe relación entre el espesor corneal y la medida de PIO por tonometría de aplanación (20). Tras estudiar 1300 ojos de hipertensos oculares encontraron una media del espesor corneal de 573 micras y que los ojos con espesores corneales menores o iguales a 555 micras (como era el caso de nuestros pacientes) presentan 3 veces más riesgo de desarrollar glaucoma que los hipertensos oculares con espesores corneales por encima de 588 micras.

No está claro cómo corregir la PIO según el espesor corneal central. Doughty y Zaman consideran que el factor de corrección debe ser 2.5 mmHg por cada 50 micras (287). El factor de corrección de Whitacre es menor, aproximadamente 2 mmHg por cada 100 micras de diferencia en el espesor corneal central (83). Este factor de corrección es similar al encontrado en el Rotterdam Study.

Lo que sí que es cierto es que las conclusiones de estos estudios han modificado la actitud del oftalmólogo al establecer un diagnóstico y pautar tratamiento en la hipertensión ocular; de hecho hoy en día es cada vez más frecuente el uso de la paquimetría en la consulta de glaucoma y es difícil plantearse un estudio de diagnóstico precoz de glaucoma sin contar con la paquimetría como un elemento más en la

exploración oftalmológica. De hecho la mayoría de los artículos publicados relacionados con el diagnóstico precoz, hacen ya referencia a la paquimetría (288).

Pues bien, nosotros hemos usado una tabla de corrección orientativa que mostramos a continuación (tabla 3), y cuando ajustamos la PIO con este factor de riesgo paquimétrico, observamos que estas diferencias significativas en la PIO basal intergrupos desaparecen (en el grupo de pacientes HTO no tratados $24,25 \pm 2,22$ mmHg y en el grupo de pacientes HTO tratados $24,51 \pm 1,66$ mmHg ($p=0,432$)).

En cuanto al diseño de la base de datos, se establecieron qué variables eran cuantitativas y cuáles expresaban una cualidad, para usar el análisis estadístico adecuado. Hubo resultados que se extrajeron directamente de los ordenadores de los aparatos y en otros casos se tuvieron que introducir a mano. Se repasaron las casillas al menos dos veces y se comprobó que las variables se encontraban en los rangos adecuados para cada uno, con el fin de detectar posibles errores de escritura.

Las tablas y gráficos del capítulo de Resultados, en muchos casos expuestos de forma extensa, son la consecuencia del número de parámetros estudiados y de la potencia estadística del programa utilizado para el análisis de los datos (SPSS 12.0). Su misión es apoyar de forma objetiva los argumentos de esta tesis.

Fijándonos en la *estadística descriptiva* de nuestros pacientes a estudio, veremos que para la elaboración de esta Tesis se incluyó tanto ojos derechos como izquierdos, salvo que no cumpliera los criterios de inclusión. Quizá en este sentido, hubiera sido

más riguroso estipular la inclusión de un solo ojo por individuo, pero esto nos permitió finalmente partir de un tamaño muestral mayor para nuestro estudio.

En lo referente a las edades medias por grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (289). Sabemos que la prevalencia del glaucoma aumenta con la edad debido, no solo un incremento progresivo de la resistencia al flujo del humor acuoso (con su consecuente aumento de la presión intraocular), sino también un aumento de la vulnerabilidad de la cabeza del nervio óptico. Se sabe que las células ganglionares en la retina disminuyen con la edad a un ritmo de un 0,6% al año, y estos cambios fisiológicos debidos al envejecimiento, provocan una disminución global de la sensibilidad en el campo visual y un adelgazamiento de la CFNR del 0,2% por año. Es por ello que estas pruebas de diagnóstico precoz incluyen bases de datos para comparar los resultados del paciente con los de personas de la misma edad.

Incluso existe un estudio de Ventura et al. que sostiene que el PERG se ve más afectado por la edad cuanto mayor es el daño glaucomatosos perimétrico que presenta el paciente (290).

Por estos motivos hemos intentamos seleccionar nuestra muestra poblacional lo más equitativa posible en cuanto edad entre los grupos control, HTO y GPAA, ya que diferencias de edad intergrupos pudieran suponer un factor de confusión en los datos obtenidos.

En cuanto a la distribución por sexos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de este estudio.

También centrándonos en la AV mejor corregida en nuestros pacientes, se estipuló que fuera $\geq 0,8$ ya que una AV inferior, podrían suponer una pérdida de fiabilidad de los resultados obtenidos. Según un estudio realizado por Bach et al. sobre la variabilidad en la amplitud del pERG en función de la AV, establecen que con visiones $\geq 0,8$, no existe una modificación significativa en el registro, sin embargo sí que se ve una modificación significativa cuando se simula en el mismo paciente AV inferiores (conseguido mediante el desenfoco retiniano). Si bien es cierto también se concluyó en este estudio que cuanto mayor era el tamaño del estímulo estructurado empleado (nosotros empleamos 14°), menos se veía modificado el registro por esta variación de la AV (291).

Sin embargo, debemos de tener en cuenta que en nuestra consulta los pacientes que tratamos no son pacientes ideales, son pacientes que suman otras patologías oftalmológicas concomitantes. Esta alteración que se observa en la amplitud del registro electrofisiológico según las variaciones de la AV, supone una dificultad añadida a la hora de establecer estudios prospectivos para determinar el valor predictivo que puede tener el PERG en pacientes HTO, ya que la necesidad de un periodo de seguimiento de años, podría acarrear la pérdida de un número importante de pacientes, no solo por la no asistencia a sus visitas médicas, si porque ya no cumplieran los criterios de inclusión al inicio del estudio (desarrollo de cataratas, alteraciones maculares, etc.).

5. B. CONSIDERACIONES SOBRE LA TÉCNICA ELECTROFISIOLÓGICA EMPLEADA.

A la hora de seleccionar la técnica electrofisiológica más adecuada para el diagnóstico del glaucoma, existe un gran arsenal de pruebas sobre las que se han realizado estudios (PEV, ERG de campo completo, etc.). Sin embargo gran parte de estas pruebas no se ven alteradas hasta etapas avanzadas de glaucoma, no siendo útiles para el diagnóstico precoz de esta enfermedad. La técnica que parece estar alterada ya en estadios incipientes del glaucoma ha sido el PERG. El PERG es un indicador directo de la actividad celular ganglionar, por lo que es en esta prueba en la que se ha centrado nuestra Tesis, siendo un candidato prometedor a la detección de un daño glaucomatoso precoz.

En nuestro estudio, los PEV solo han sido realizados como prueba complementaria al PERG en el grupo de paciente control y en los HTO, descartando para este estudio aquellos pacientes que tuvieran registros alterados, ya que, aunque consideramos que los PEV tienen una baja especificidad en el diagnóstico precoz del glaucoma, indirectamente aportan información de la actividad macular (células ganglionares tipo B o Px) y de la vía óptica.

El estímulo empleado en nuestro estudio para la realización del PERG ha sido la de estímulo de baja frecuencia temporal y de 14° de arco, ya que es el que disponemos en nuestro centro. Si bien es cierto, existen estudios que promueven que el tipo de estímulo con el que mejor se detecta alteraciones funcionales en las CGR es el tipo estacionario de alta frecuencia espacial y de pequeño tamaño, por lo que quizá empleando este tipo de estímulo en nuestros trabajo, los datos hubieran sido más reveladores aun si cabe (155).

En lo referente al electrodo empleado es muy importante que el electrodo no degrade la calidad de la imagen que ve el paciente, ya que podría modificar los resultados del registro. En esta Tesis hemos empleado electrodos de tipo DTL y no hemos detectado variabilidad estadísticamente significativa en los resultados obtenidos en pacientes normales (apartado de resultados 7.2). La valoración de esta reproducibilidad en pacientes normales no la hemos considerado en pacientes HTO y ni en el grupo de paciente GPAA, ya que cabría la posibilidad de que esta variabilidad fuera debido al proceso de su propia enfermedad y no a una mala reproducibilidad de la prueba.

Ventura y Porciatti emplearon un modelo de PERG denominado PERGLA, en el que se utilizaban electrodos cutáneos en vez de corneales, y demostraron su utilidad en el glaucoma y en la detección de alteraciones precoces, pero no encontraron cambios significativos con respecto al clásico PERG (292).

Como hemos mencionado previamente en esta Tesis, el PERG tipo transitorio consta de 3 ondas las cuales han de ser medidas para la realización de este estudio. Por ello, si no se determina bien el punto donde comienza la onda y dónde alcanza su pico máximo, puede introducirse un error que altere los resultados obtenidos en el estudio. Por ello, consideramos que los valores que se miden de pico onda a pico onda son más fiables que aquellos en los que puede ser difícil determinar en qué momento exacto de la gráfica empieza la onda, por eso la onda P50 la hemos medido desde el pico de onda N35 hasta el pico de la onda P50, el índice NP lo medimos desde el pico de la onda P50 al pico de la onda N95 y sería la onda N95 la que medimos desde su inicio hasta su pico más negativo, pudiendo ser una onda más variable en su medida si no se realiza su

determinación con cuidado. Es decir, en lo que se conoce como índice NP estaría englobado el sumatorio de las amplitudes de ambas ondas, N95 y P50 (figura 11).

En los estudios que encontramos en la literatura, la amplitud del componente N95 se ha valorado de dos formas: como índice NP o desde una línea de base a la deflexión negativa N95. Ruben y col. y Drasdo y col. señalan que P50-N95 o índice NP es más sensible que la medida simple de la onda N95, mientras que Graham y col. hacen referencia a N95 (200,293,294) . Aldebasi y col. refieren el mismo valor significativo a la onda N95 que a la amplitud del índice NP en pacientes con glaucoma, mientras que en pacientes con hipertensión ocular este valor significativo es mayor para el índice NP que en N95 (295). En los últimos estudios, North y col. concluyen que en sujetos con hipertensión ocular el parámetro más afectado es N95 mientras que en pacientes con glaucoma el valor significativo es el mismo para N95 que para el índice NP (195). Aunque no existe un acuerdo definitivo en la forma de valorar el componente N95, los autores coinciden en que las dos medidas son útiles para la valoración de las células ganglionares en pacientes.

5. C. CONSIDERACIONES SOBRE LOS OBJETIVOS DE ESTE ESTUDIO.

5. C.1 PRIMER OBJETIVO: REPRODUCIBILIDAD DEL PERG. PUNTOS DE CORTE DE NORMALIDAD DEL PERG EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El primer objetivo de nuestro estudio fue determinar si el PERG era una técnica diagnóstica reproducible.

Jacobi et al. en 1994, estudiaron la variabilidad y reproductibilidad intraindividual del PERG en 20 sujetos sanos con diferentes condiciones de estimulación, con un intervalo de 7 días, no encontrando diferencias estadísticamente significativas de los parámetros del PERG entre las exploraciones del primer y el séptimo día. Esto concuerda con los datos obtenidos en nuestro estudio donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del PERG realizado al inicio de estudio y el realizado 6 meses después en 39 pacientes sanos (73 ojos) (apartado 7.2 de los resultados). Este estudio de reproducibilidad aunque lo realizamos en pacientes normales es de esperar que puede estipularse al grupo de pacientes HTO y al grupo de pacientes con GPAA en los casos con glaucoma incipiente, ya que parece que en pacientes con GPAA avanzado el registro electrofisiológico es tan bajo que se pierde fiabilidad por la dificultad en su interpretación.

Si bien es cierto, un estudio presentado por Marie-Josée Fredette y colaboradores realizado sobre 53 pacientes con glaucoma en diferentes estadios (una DM media de -9,05 con un intervalo entre 2,16 y -31,36), describe una buena reproducibilidad de la prueba utilizando el paradigma de grabación PERGLA. Según este estudio, tras realizar 5 grabaciones de PERG hecho 5 veces por el mismo operador, en 5 días diferentes, se concluye que la reproducibilidad de los pacientes con glaucoma mediante el paradigma PERGLA es lo suficientemente bueno para que se considere una herramienta clínica útil complementaria (296).

Una vez demostrada la baja variabilidad intraindividual del PERG, y aunque no era uno de los objetivos de nuestro estudio, nos centramos en la variabilidad interindividual de esta prueba. Estas consideraciones quedan reflejadas en los resultados obtenidos en el estudio 7.5 de nuestro apartado de resultados, donde valoramos si en pacientes HTO había una correlación entre los valores de PIO basal y los valores obtenido en su registro electrofisiológico. Pues bien, no se encontró una correlación significativa entre ambas variables a estudio (N35, P50, N95, NP presentaban una $p>0,05$). Esto apoya la existencia de una variabilidad interindividual en la técnica electrofisiológica del PERG, lo que le hace ser una técnica difícil a la hora de comparar entre individuos y motivo por el cual en diversos estudios se concluye que lo ideal es establecer en cada centro unos valores de referencia en función del estímulo empleado. Esta, “la variabilidad”, supone bajo nuestro punto de vista un inconveniente a la hora de establecer el PERG como técnica de diagnóstico precoz y dificulta por ejemplo la realización de estudios poblacionales más grandes multicéntricos. Quizá en un futuro no muy lejano, pueda establecerse patrones de estímulo y procesadores que permitan hacer un análisis mecanizado que compensen estas variabilidades (297).

ESTABLECER PUNTOS DE CORTE DE NORMALIDAD EN LOS VALORES DEL PERG.

Intentamos establecer unos valores que nos permitieran diferenciar entre pacientes normales y pacientes con diagnóstico de glaucoma establecido. Para ello empleamos las curvas ROC (apartado 7.8 de los resultados) y determinamos que los valores de corte que mejor discriminaban entre ojos normales u ojos con daño glaucomatoso en nuestra población muestral, eran:

- una amplitud de P50 de 1,6 μ V1,

- una amplitud de N95 de 1 μ V1,
- una amplitud de índice NP de 2,1 μ V1,

de tal manera que el 95% de nuestros pacientes normales presentaban unas amplitudes electrofisiológicas superiores a estas, en contraposición con el grupo de pacientes con GPAA establecido, quienes presentaban en un 95% de los casos unos valores inferiores a estos.

En el estudio realizado por García Martín et al, partiendo de una muestra de 130 ojos, los valores de corte obtenidos fueron similares a los nuestros (de 1,10 μ V para el componente P50, 1 μ V para el N95 y 2,5 μ V para el NP), pudiendo deberse estas pequeñas variaciones entre ambos estudios a las diferencias poblacionales de las que se partían. Este estudio también concluía que el 58% de los ojos sospechosos de glaucoma de medio riesgo y el 40% de los de bajo riesgo presentan alguna amplitud anormal (298).

5. C.2. SEGUNDO OBJETIVO: ¿ES EL PERG ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL GLAUCOMA?

Son diversos los estudios que avalan que el PERG se ve alterado en pacientes con glaucoma como consecuencia de la progresiva pérdida de las CGR asociada a este proceso (178,199,299,300) y que su sensibilidad podría ser alta en la detección de esta patología incluso en fases precoces de la misma.

Entre estos autores encontramos que, aunque algunos describen una reducción en las amplitudes del PERG mayor en el componente P50 (reducción del 60%) que en el

N95 (reducción del 23%), sin afectación de sus latencias (197), parece que en pacientes con GPAA establecido lo más observado es una reducción en la amplitud de la misma importancia tanto en el componente P50 como en el N95 (150,160,301). También se ha descrito que el ratio N95/P50 se mantiene estable con respecto a los sujetos sanos, por lo que estos estudios indican que ambos componentes sufren una reducción similar (302).

Pero la pregunta es, ¿puede el PERG detectar un daño glaucomatoso incipiente en pacientes HTO antes de se establezca un daño estructural irreversible?. Para intentar responder a esta pregunta hemos ido analizando los resultados que hemos obtenido entre los distintos grupos de pacientes de nuestra Tesis.

Lo primero que hemos detectado en el apartado 7.7 de los resultados es que sí había diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las amplitudes del PERG (para P50, N95 Y NP) entre los distintos grupos de pacientes que constituyen esta Tesis doctoral, encontrando que los valores eran mayor en pacientes sanos que en pacientes HTO y estos a su vez mayores que en pacientes con GPAA, como se describe en la literatura. Por tanto, cuanto mayor es la pérdida de las células ganglionares en nuestros pacientes, mayor es la reducción en las amplitudes de los registros del PERG, sin alteración en sus latencias ni en la onda N35.

¿Y cuál era el valor electrofisiológico que más se veía afectado según avanzaba el daño glaucomatoso? Para intentar esclarecer esta pregunta, y centrándonos en los valores de corte de las curvas ROC obtenidos en el apartado anterior (apartado 7.8 de los resultados), observamos que, si nos centramos en el grupo de riesgo de nuestro

estudio (en el grupo total de pacientes HTO) al inicio del estudio, de media, solían presentar 1 solo valor electrofisiológico alterado y que ese valor, con más frecuencia correspondía a la amplitud de N95 (como podemos ver en las tablas que se muestran en el apartado 7.9 de los resultados). Esto concuerda con la teoría de que el componente N95 presenta su origen en la estimulación de las células ganglionares al contraste, mientras que el componente P50 en parte no solo procede de las células ganglionares, sino también de una zona más distal a estas células, que actualmente no se ha llegado a describir exactamente. Aramendia sin embargo observó que la amplitud del componente NP y la latencia del P50 son los mejores parámetros para discriminar los ojos normales de aquellos con alteraciones glaucomatosas (303), pero estas afirmaciones no han sido confirmadas por los estudios realizados por otros autores, que además abalan los resultados en nuestro estudio, (132,172,304–306) los cuales coinciden en que la mejor discriminación se obtiene con la amplitud del componente N95 del PERG (sensibilidad del 85% y especificidad del 88%), seguida de la amplitud del componente NP (sensibilidad del 73% y especificidad del 85%).

Gonzalvo (75) presenta un estudio longitudinal a 30 meses (rango: 13-50 meses), sobre 151 ojos de 78 sujetos sospechosos de glaucoma. Aquí se consideraron como patológicos a aquellos ojos que mostraron al menos dos amplitudes reducidas en los componentes del PERG (P50, N95 y NP). El resultado fue que inicialmente 65 ojos (43 por ciento) tenían el PERG patológico y de estos el campo visual se convirtió en patológico en 45 ojos (69 por ciento). Por lo tanto el valor predictivo del PERG en la conversión a campo visual glaucomatoso fue del 69 por ciento y el valor predictivo negativo del 80 por ciento. También concluyó que la amplitud de N95 fue el parámetro que mejor predicción tuvo, siendo del 77 por ciento y del 100 por ciento y en los grupos

de medio riesgo (PIO>26 y/o e/p >0,6) y alto riesgo (medio riesgo + antecedentes familiares de glaucoma) respectivamente.

En base a nuestros resultados y a la literatura mencionada, no consideramos que el hallazgo aislado de una amplitud reducida en pacientes HTO sea suficiente para clasificar un ojo como patológico y por lo tanto iniciar tratamiento; sin embargo aquellos registros en los que encontramos dos o tres amplitudes anormales (P50, N95, NP) son los que precisan mayor atención, ya que tienen más posibilidades de desarrollar defectos en el campo visual, especialmente si el valor alterado es la amplitud de la onda N95.

Así que, contestando a la pregunta de ese apartado, la gran utilidad del PERG reside pues en su valor predictivo en una fase muy incipiente de la enfermedad, cuando el resto de las exploraciones son normales. Esto permite detectar los ojos que presentan alteraciones funcionales importantes en sus células ganglionares, y realizar un seguimiento más estricto de su evolución.

5. C.3. TERCER OBJETIVO: ¿EL PERG PODRÍA SER ÚTIL COMO HERRAMIENTA EN LA ADECUACIÓN DEL TTO HIPOTENSOR DE NUESTROS PACIENTES?.

Quizá esta es la parte más novedosa de nuestra Tesis respecto a lo anteriormente escrito en la literatura.

Sabemos que la *presión intraocular* es el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo del glaucoma.

Tras los estudios multicéntricos longitudinales, The Early Manifest Glaucoma Trial (307) y The Ocular Hypertension Treatment Study Study (20) sugieren que la reducción de la PIO frena la progresión del glaucoma (la reducción de 1 mm Hg reduce el riesgo de la progresión del daño glaucomatoso en un 10%) y la conversión de pacientes HTO a glaucoma establecido.

Pero si bien es cierto, incluso sabiendo que la PIO elevada es un factor de riesgo importante para el desarrollo del glaucoma, aproximadamente sólo un 1% de los pacientes con una PIO de 25 mmHg terminan desarrollando glaucoma manifiesto cada año (los estudios informan de incidencias que van desde el 0,4% hasta el 17% dependiendo de las diferencias de las poblaciones a estudio), por lo que si tratáramos preventivamente a todos los pacientes con PIO elevada superior a 21 mmHg, estaríamos sobretratando y sometiendo a los efectos secundarios de este tratamiento a un número importante de pacientes que no lo necesitan (308–313).

En esta parte de nuestra Tesis tratamos de evaluar las modificaciones que experimentaban los registros del PERG en pacientes HTO en función de que recibieran tratamiento hipotensor o no. Puesto que se compara la evolución del PERG en el mismo paciente, aquí se descarta esa variabilidad interindividual que caracteriza a esta prueba. Si bien es cierto el tiempo de seguimiento del estudio no fue largo, si fue suficiente como para obtener resultados y conclusiones.

Existe un estudio realizado por North y col. en el cual se compara sujetos con hipertensión ocular con y sin tratamiento con un grupo control. En sujetos con tratamiento no han encontrado diferencias en los parámetros electrofisiológicos respecto a los controles. Por el contrario, en sujetos sin tratamiento han observado diferencias significativas en el PERG y PhNR (195). Esto sugiere que algunos de los déficits asociados con la hipertensión ocular podrían ser reversibles. No obstante, concluyen que son necesarios más estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos.

Si analizamos los resultados obtenidos en nuestro trabajo, veremos que en el grupo de pacientes HTO no tratados se observó un empeoramiento estadísticamente significativo en las amplitudes de la onda P50, N95 y del índice NP. Además si nos fijamos en los valores descritos en el apartado 7.6 de los resultados, observamos que el valor electrofisiológico que más frecuentemente empeoraba era la amplitud del índice NP. Sin embargo, si ajustamos estos cambios a sus diferentes amplitudes (ya que la amplitud del índice NP > P50 > N95), se observaba que la onda que proporcionalmente experimentaba un mayor empeoramiento medio era la amplitud de la onda N95 (un 21%), seguida del índice NP y de la onda P50 (un 16% respectivamente), García Martín et al, también obtienen una reducción en la amplitud del componente N95 del 32% vs al 16% que experimenta el componente P50.

Pero esto es una tendencia media en el grupo HTO no tratado de 3 valores electrofisiológicos, lo cual no quiere decir que todos los valores empeoraran en todos nuestros pacientes, si no que existe una tendencia al empeoramiento de los valores electrofisiológicos al mantener una PIO elevada en el tiempo. Sin embargo si desglosamos los distintos pacientes HTO que constituyen este subgrupo, veremos que el

72,4% (50 ojos) presentaron una empeoramiento de 2 o más valores electrofisiológicos, el 8,6% (6 ojos) presentaron una empeoramiento de 1 solo valor electrofisiológico, y un 19% (13 ojos) presentaron una respuesta variable (algunos valores permanecieron igual, otros incluso mejoraron). Esto se puede interpretar como que los pacientes que presentaron empeoramiento de 2 o más valores presentaban una PIO que claramente era superior a la que eran capaces de soportar sus CGR. Sin embargo, en aquellos pacientes donde se observó una respuesta variable probablemente eran pacientes en el que sus PIO no suponía un este riesgo (y por tanto no requerían tratamiento alguno) o que el tiempo de seguimiento no fue suficiente como para poner de manifiesto un sufrimiento ganglionar.

Por el contrario, si analizamos el grupo de pacientes HTO tratados se observó una mejoría estadísticamente significativa en las amplitudes de la onda P50, N95 y del índice NP. Además si nos fijamos en los valores descritos en el apartado 7.6 de los resultados, observamos que el valor electrofisiológico que más frecuentemente mejoraba era la amplitud del índice NP. Sin embargo, si ajustamos estos cambios a sus diferentes amplitudes (ya que la amplitud del índice NP>P50>N95), la onda que proporcionalmente experimentaba una mejoría más clara era la amplitud de la onda N95 (un 21%), seguida del índice NP y de la onda P50 (un 16% respectivamente). Es decir los valores electrofisiológicos de nuestros pacientes HTO tratados mejoraban acercándose a los descritos en los pacientes del grupo control.

Pero como comentamos, esto es una tendencia media en el grupo HTO tratado de 3 valores electrofisiológicos, lo cual no quiere decir que todos los valores mejoraran en todos nuestros pacientes, si no que existe una tendencia a la mejoría de los valores

electrofisiológicos tras el descenso de la PIO. Sin embargo, si desglosamos los distintos pacientes que constituyen este subgrupo, encontramos que el 78,75% (63 ojos) presentó una mejoría de 2 o más valores electrofisiológicos, el 12,5% (10 ojos) presentó una mejoría de 1 solo valor electrofisiológico y el 8,75% (7 ojos) presentó una respuesta variable (algunos valores permanecieron igual, otros incluso empeoraron).

Estos va a favor de la teoría de Falsini y col., donde tras realizar un estudio en el 2008 encontraron la existencia de una alteración funcional *reversible* a nivel de las CGR previa a la instauración de un daño glaucomatoso con la consecuente pérdida axonal irreversible. De manera que nuestros resultados podrían interpretarse como que en aquellos pacientes HTO que presentaban una mejoría en sus valores electrofisiológicos, era debido a esa disfunción reversible a nivel de sus CGR. Sin embargo, en aquellos pacientes donde se observó una respuesta variable incluso un empeoramiento de los valores, probablemente eran pacientes en los cuales, a pesar de haber instaurado un tratamiento hipotensor con el consecuente descenso de su PIO, este tratamiento seguía siendo insuficiente, o bien que el tiempo de seguimiento no fue suficiente como para poner de manifiesto esta reversibilidad del sufrimiento celular.

Y es en este punto donde el PERG juega también un papel muy importante: en el seguimiento del tratamiento de nuestros pacientes. Cuando existan dudas sobre si un paciente está siendo adecuadamente tratado, la variaciones que experimente su PERG en el tiempo puede aportarnos una información muy valiosa que nos ayude a decidir si modificar o no el tratamiento hipotensor de nuestro paciente.

5. C.4. CUARTO OBJETIVO: CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES PERIMÉTRICOS DE DAÑO FUNCIONAL, PARÁMETROS DE OCT DE CFN Y PARÁMETROS DEL PERG EN PACIENTES CON GPAA.

Ya se ha descrito a nivel de la introducción que en el glaucoma establecido el PERG transitorio muestra una afectación tanto de la amplitud del componente P50 como del N95 recogida en diversos estudios (150,162,165,167,314). Lo que intentamos determinar en esta parte del estudio era si existía correlación entre el PERG y el resto de pruebas funcionales y estructurales que usamos para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, ya que el CV y la OCT y la exploración morfológica del nervio óptico son pruebas complementarias que usamos en nuestra consulta de glaucoma para el seguimiento de nuestros pacientes.

Lo primero que valoramos es si existía relación entre los valores de daño funcional perimétrico y los valores obtenidos en el PERG (N35, P50, N95 o NP).

En la literatura estudios anteriores a los realizados por Ventura no encontraron una adecuada correlación entre los valores perimétricos de daño funcional y el PERG (315–317). Sin embargo, el trabajo realizado por Ventura et al. sobre 42 pacientes con diagnóstico de glaucoma incipiente obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre el valor MD de la perimetría automatizada y las amplitudes del PERG, no estudiando el componente DSM (318). Quizá estos resultados dispares entre autores puedan deberse a las diferencias poblacionales, ya que Ventura estudio.

Nuestra población a estudio constaba de 73 ojos de pacientes principalmente con glaucomas incipiente (presentando un valor de DM en su perimetría entre 0 y -6 db en un 93,2 % de los casos, entre -6 y - 12 db en un 4,1% y < -12db en un 2,7%) ya que consideramos que en pacientes con glaucomas avanzados el registro del PERG que se obtiene es de muy baja amplitud, lo que implica mayor dificultad en la interpretación del mismo, así como la posibilidad de incluir errores de la medición de la amplitud de las ondas, ya que cuando el registro es muy patológico, el programa establece un valor aproximado en sus picos.

Y encontramos que existía una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre el valor de DM de la perimetría de nuestros pacientes diagnosticados de GPAA y los valores de la amplitud de las ondas P50, N95 y el índice NP del PERG, de tal manera que a menores valores (o valores más negativos) del parámetro DM y por tanto a mayor daño funcional del CV, menores valores también en la amplitud de P50, N95 y el índice NP del PERG. De la misma manera, también encontramos que existía una relación, en este caso inversamente proporcional, y estadísticamente significativa entre el valor de DSM de la perimetría de nuestros pacientes diagnosticados de GPAA, y los valores de la amplitud de las ondas P50, N95 y el índice NP del PERG, de tal manera que a mayores valores del parámetro DSM (y por tanto a mayor daño focal del CV), menores valores en la amplitud de P50, N95 y el índice NP del PERG.

También estudiamos si existía relación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos en el examen de CFN con OCT y los valores obtenidos en el PERG (N35, P50, N95 O NP) para nuestro grupo de pacientes diagnosticados de GPAA.

Resumiendo el contenido de esta parte del estudio, encontramos una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa ($p < 0,05$), entre los valores de *Savg*, *Iavg* y *Avg Thick* y las amplitudes de las ondas P50, N95 e índice NP del PERG (especialmente en los valores *Iavg* y *Avg Thick*), de manera que a menores valores de *Savg*, *Iavg* y *Avg Thick* (y por tanto a menor grosor en CFNR), menores valores en la amplitudes de las ondas P50, N95 e índice NP.

También encontramos que a mayores valores del cup/disk área ratio, menores valores en las amplitudes del PERG (relación inversamente proporcional), pero solo fue estadísticamente significativa en su asociación con la amplitud del índice NP. Es decir, a mayor excavación papilar, menor amplitud en el registro del PERG. Ventura et al. corrobora nuestros resultados en su estudio realizado sobre 42 pacientes con diagnóstico de glaucoma incipiente obteniendo una correlación estadísticamente significativa entre el valores del cup/disk área y las amplitudes del PERG, encontrando también mayor alteración del PERG a mayor cup/disk área ratio (290).

Por lo tanto, en nuestro trabajo encontramos una concordancia estadísticamente significativa entre el daño funcional del PERG con el anatómico detectado por la OCT de CFN.

5. D. CONSIDERACIONES SOBRE LAS DISTINTAS TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO EN PACIENTES SOSPECHOSOS DE GLAUCOMA Y GLAUCOMA ESTABLECIDO.

Por un lado hemos demostrado en este estudio la capacidad del PERG para detectar disfunción en las CGR en pacientes HTO antes de que se establezca el daño irreversible de sus axones, y por tanto un daño estructural detectado a nivel de la OCT de CFN. Argumentando este dato están los estudios de North y col. y Ventura y col. que demostraron que la reducción de la función retiniana del campo visual central (valorada mediante PERG) es superior a la pérdida de células ganglionares valorada por OCT (195,314). Incluso existen estudios que defienden que esta técnica electrofisiológica presenta la misma sensibilidad diagnóstica que la perimetría de longitud de onda corta o la perimetría de doble frecuencia. Es decir, el PERG es una técnica útil en el diagnostico precoz de glaucoma.

No obstante, la detección de degeneración en la capa de fibras nerviosas de la retina ha mejorado con el desarrollo de aparatos más modernos y sensibles, por lo que es posible que nuevos estudios que comparen la rentabilidad diagnóstica de ambas técnicas, OCT de CFN y PERG, puedan discrepar con los datos obtenidos en esta Tesis, por lo que lo consideramos una propuesta interesante para el futuro.

Por otro lado, se ha demostrado en la literatura el hecho de que el daño estructural en la cabeza del nervio óptico y a nivel de la CFNR, se produce en muchas ocasiones antes de que podamos detectar una lesión en la perimetría estándar (80,319), a pesar de que algunos estudios (probablemente por el diferente diseño de los mismos)

nos hayan venido a decir lo contrario (92). En el 60% de los ojos, un cambio en la CFNR puede ser detectado hasta 6 años antes de observar un cambio en la perimetría convencional⁹². Asegurarnos, sin embargo, de qué cantidad de daño glaucomatoso existe debe de ser el primer escalón para un correcto manejo de nuestros pacientes, y combinando las técnicas de exploración estructurales y funcionales incrementamos la sensibilidad diagnóstica (234,320).

El inconveniente es que, la alta variabilidad en las morfologías de los nervios ópticos en personas normales junto con la gran variabilidad intertest que se produce en muchos pacientes en la prueba de exploración perimétrica, sea cual sea esta, limitan en gran medida la posibilidad de un buen modelo de correlación entre los parámetros estructurales y funcionales aunque la presencia de valores numéricos en ambos tipos de pruebas pudiera parecer que facilitaría la búsqueda de un modelo. Se ha hablado de que una pérdida de entre el 25 y el 35% de los axones de las CGR podría resultar en una pérdida de entre -1,2 y - 4,6 dB (321). No parece factible que pueda existir un solo modelo de correlación lineal sino un modelo con varios tipos de curvas, sobre todo por el hecho de que exista un “margen funcional” que resulta en una permanencia de cierto grado de función visual pese a la existencia de un daño estructural evidente con mucha anterioridad²⁴⁸ y de un “margen estructural” que permite mantener un grosor en la medida de la CFNR a pesar de un continuo descenso en la sensibilidad perimétrica²⁴⁹. Este grosor puede ser hasta del 43% del grosor normal de la CFNR habiéndose recogido medidas de 45µm en ojos que ya eran funcionalmente ciegos (322). Este 43% de grosor residual podría tratarse de una medida del tejido de soporte glial pero no disponemos de estudios histológicos en la literatura que nos permitan asegurar este dato.

A pesar de todas las dificultades mencionadas, son múltiples los estudios que intentan correlacionar ambos tipos de daño, y parece que las nuevas OCTs son las pruebas que mejor determina el grado de correlación estructura-función (323–326), aunque HRT (327–329) y GDx (323,324,326,330) también pueden resultar útiles.

Esta correlación entre los dos daños se ha demostrado mayor en pacientes con un daño glaucomatoso patente, muy por encima de pacientes que pudiesen presentar una HTO o una sospecha de glaucoma (325,326). En cualquier caso, las correlaciones (r) suelen tener una fuerza moderada con valores que no suelen superar 0,6.

Tras estas afirmaciones, y los resultados de nuestra Tesis, podríamos afirmar que en ocasiones, en el seguimiento de nuestros pacientes con GPAA, podemos encontrar resultados no del todo concluyentes entre ambas técnicas, OCT de CFN y perimetría convencional, haciéndonos dudar sobre el buen control de nuestro paciente. Es aquí donde el pERG puede jugar de nuevo un papel importante a la hora de tomar decisiones, si nos encontráramos un empeoramiento en exploraciones sucesivas en nuestros pacientes.

6. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES.

De los resultados de este trabajo, se deducen las siguientes conclusiones:

1) El PERG es una prueba reproducible en pacientes sanos, sin embargo es una técnica con una presente variabilidad interindividual que dificulta la comparativa entre poblaciones.

2) El PERG es una técnica electrofisiológica útil en el diagnóstico precoz de glaucoma, siendo capaz de detectar un daño funcional reversible a nivel de las CGR en los pacientes HTO, antes de que el daño estructural haya sido establecido. El valor electrofisiológico que mejor representa estas modificaciones funcionales es la amplitud de la onda N95 y del índice NP.

3) El PERG es una herramienta útil para el correcto seguimiento de nuestros pacientes HTO, orientándonos sobre la necesidad, no solo del inicio de un tratamiento médico precoz cuando se detecta un daño funcional a nivel de las CGR, sino también en el seguimiento de este tratamiento en el tiempo, ya que un empeoramiento de PERG en exploraciones sucesivas sugiere un tratamiento insuficiente.

4) Existe una correlación estadísticamente significativa entre las pruebas funcionales y estructurales con respecto al PERG en el grupo de pacientes con GPAA establecido, de tal manera que a mayor daño funcional en el CV y estructural en la OCT de CFN, mayor alteración también en las amplitudes del PERG.

7. BIBLIOGRAFÍA.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Diccionario de la lengua española de la Real Academia. 21 Edición. Tomo 1.
2. MacKenzie W. A practical treatise on the diseases of the eye. London: Longman. 1830;406–410.
3. Albert DM. Jaeger's Atlas of disease of the ocular fundus. Philadelphia: Saunders. 1972;67–79.
4. Von Graefe A. Vorläufige Notiz über das Wesen des Glaukoms. Arch Ophthalmol. 1854;371: 1.
5. Von Graefe A. Über die Wirkung der Iridectomie bei Glaucoma. Arch Ophthalmol. 1857;3:456.
6. Smith P. Glaucoma: Its causes, symptoms, pathology and treatment. London: Churchill. 1879;91.
7. American Academy Of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 10. Glaucoma.
8. Quigley HA. Optic Nerve Damage in Human Glaucoma. Arch Ophthalmol [Internet]. 1982 Jan 1 [cited 2016 Dec 17];100(1):135. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1982.01030030137016>
9. Alward WLM. Glaucoma: los requisitos en oftalmología". Editorial Mosby. 2000.
10. Dielemans I, Virgerling JR WR. The prevalence of primary openangle glaucoma in a population -based study in the Netherlands. Ophthalmology. 1994;101:1851–5.
11. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco G PS, Al. E. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution on a defined population. The Egna-Neumarkt study. Ophthalmology. 1998;105:209–15.
12. Gestal J J. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piédrola G editor. Medicina preventiva y salud pública. Barcelona Salvat, editor. 1991. 978-1008 p.
13. Hollows FC GP. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol. 1966;50:570.
14. Anton A, Andrada MT M V. Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Spanish population: The Segovia Study. J Glaucoma. 2004;13:371–6.

15. Alio J RMJ. Glaucoma. Curso de formación continuada a distancia en Oftalmología. In: Sanver Gráfico, editor. Pujades D (ed). Barcelona; 1998.
16. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM et al. Racial variations in the prevalence of primary angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. JAMA. JAMA, editor. Vol. 266. 1991. 369-374 p.
17. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J WJ. The relationship between glaucoma and miopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106:2010–5.
18. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. Elsevier. 2007.
19. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. *Am J Prev Med* 1988; 4:10-114.
20. Gordon MO, Beiser JA BJ. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of Primery Open Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:714–20.
21. Wolfs RC, Klaver CC RR. Genetic risk of Primary Open Angle Glaucoma: population based familial aggregation Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1640–5.
22. Lorenz K, Wolfram C, Breitscheidel L, Shlaen M, Verboven Y, Pfeiffer N. Direct cost and predictive factors for treatment in patients with ocular hypertension or early, moderate and advanced primary open-angle glaucoma: the CoGIS study in Germany. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2013 Aug 30 [cited 2017 Feb 11];251(8):2019–28.
23. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2004 [cited 2017 Apr 10];111(9):1627–35.
24. Congdon N Broman A Bandeen-Roche K Grover D Quigley H. Central Corneal Thickness and Corneal Hysteresis Associated With Glaucoma Damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141 (5):868–75.
25. Alward W. Glaucoma. Los requisitos en oftalmologia. Harcourt, editor. 2001.
26. Hara K, Lütjen-Drecoll E PH. Structural differences between regions of the ciliary body of primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 16: 912.
27. Topper JE BR. Effects of Timolol, Epinephrine and Acetazolamide on aqueous flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1315.
28. Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J*

- Ophthalmol 1958; 46: 731.
29. Selbach JM, Posielek K, Steuhl K-P, Kremmer S. Episcleral venous pressure in untreated primary open-angle and normal-tension glaucoma. *Ophthalmologica* [Internet]. 2005 [cited 2017 Apr 10];219(6):357–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286795>
 30. Armaly MF. The genetic determination of ocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 187.
 31. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure statistical features and the effects of age, sex and family history of Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 11.
 32. Levene RZ, Workman PL BS. Heritability of ocular pressure in normal and suspects ranges. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 730.
 33. Loewen U, Handrup B RA. Results of a glaucoma mars screening program. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 169: 754.
 34. Gaasterlud D. Effects of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eye. *Exp Eye Res* 1978; 26: 651.
 35. Bulpitt CJ, Hodes C EM. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717.
 36. Sommer A, Tielsch JM, Katz J QH. Relationship between intraocular pressure and Primary Open Angle Glaucoma among white and black Americans: The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1090.
 37. Tielsch JM, Katz J SK. A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1102-1110.
 38. Daubs JG P-CR. Effects of refractive error on the risk of ocular hypertension and open angle glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981; 101: 121.
 39. Perkins ES PC. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low tension glaucoma and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1464.
 40. Tomlinson A PC. Applanation tension and axial length of the eyeball. *Br J Ophthalmol*.1970; 54: 548.
 41. Lamper P. The effects of exercise on Intraocular Pressure. *Am J Ophthalmol*. 1967. 63: 1673.
 42. Marcus DF, Krupin T PS. The effects of exercise on intraocular pressure. *Invest Ophthalmol*. 1970; 9: 749.
 43. Passo MS, Goldberg L ED. Exercise conditioning and Intraocular Pressure. *Am J*

- Ophthalmol. 1967; 103: 754.
44. Anderson DR GW. The influence of position in intraocular pressure. Invest Ophthalmol. 1973; 12: 204.
 45. Galin MA, Mc Ivor JW MJ. The influence of position in Intraocular Pressure. Am J Ophthalmol. 1963; 55: 720.
 46. Weber AK PJ. Pressure differential of intraocular Pressure measured between supine and sitting position. Ann Ophthalmol. 1981; 13: 323.
 47. Tsukchara S ST. Postural changes of Intraocular Pressure in normal persons and in patients with primary open angle glaucoma and low- tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1984; 68: 389.
 48. Kikzawa Y HT. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1975; 79: 557.
 49. Asrani S, Zeimer R WJ. Large diurnal fluctuation in intraocular pressure are an independt risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000; 9: 134-142.
 50. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D CA. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the AGIS. Ophthalmology 2004; 111: 1627-1635.
 51. Bergeee B, Bodin L SB. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open angle glaucoma. ophthalmology 1999; 106: 997-1004.
 52. Gonzalez I, Pablo LE PM. Assessment of diurnal tension curve in early glaucoma damage. Int Ophthalmol 1996-1997; 20: 113-115.
 53. Medeiros FA, Weinreb RN ZL. Long-term IOP fluctuations and risk of conversion from Ocular Hypertension to Glaucoma. Ophthalmology 2008; 115: 934-940.
 54. Bengtsson B, Leske MC HL. EMGT group: Fluctuation of Intraocular Pressure and Glaucoma progression in the EMGT. Ophthalmology 2007; 114: 205-209.
 55. Read R, Spaeth G. Practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of glaucomatous cupping. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974; 78: 255.
 56. Yablonski ME, Asamoto A. Hypothesis concerning the pathophysiology of optic nerve damage in open angle glaucoma. J Glaucoma 1993; 2: 119-127.
 57. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1982 Jan [cited 2017 Feb

11];100(1):135–46.

Available

from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7055464>

58. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1983 May [cited 2017 Apr 10];95(5):673–91.
59. Chaturvedi N, Hedley-Whyte E, Dreyer E. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol*.
60. Dandona L, Hendrickson A, QH. Selective effects of experimental glaucoma on axonal transport by retinal ganglion cells to the dorsal lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991 Apr;32(5):1593-9.
61. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(6):1370-9.
62. Swindale NV, et al. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(7):1730–42.
63. Crawford J.R., Garthwaite P.H. Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*. 2002;40(8):1196–1208.
64. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 2000 Mar [cited 2016 Dec 17];118(3):378–84.
65. Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, Ito J. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Jpn J Ophthalmol* 1997; 41: 84.
66. Dreyer EB, Pan ZH, Storm S. Greater sensitivity of large retinal ganglion cell to NMDA-mediated cell death. *Neuroreport* 1994; 5: 629-631.
67. Olney JW. The toxic effect of glutamate and related compounds in the retina and the brain. *Retina* 1982; 2: 341-359.
68. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanism of optic nerve damage in Open Angle Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 23-42.
69. Quigley H. Mechanism of glaucomatous optic neuropathy. 100 years of progress in Glaucoma. Edit. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997.
70. Harweth RS, et al. Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:4437-43.
71. Shields MB, Ritch R KT. Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby. 1996. 717 p.
 72. Costa V, Laundade-Pimentel R, Fonesca R, Oliveira H, Gonçalves D, Silva L. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with functional and structural parameters (ARVO ABSTRACT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41(4): S90. Abstract 470.
 73. Fabre K, Michiels I, Zeyen T. The sensitivity and specificity of TOP, FDP and GDx in screening for early glaucoma. Bull Soc Belge Ophthalmol. 2000; 275: 17-23.
 74. Gonzalez de la Rosa M, Rodriguez J, Rodriguez M. Flicker-TOP perimetry in normals, patients with ocular hipertensión and early glaucoma. In: Wall M and Wild J (eds). Perimetry Update 1998/1999. Amsterdam: Kluger Publ. 1999; 155-156.
 75. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Perez S, Gonzalvo F, Honrubia FM. Predictive value of short-wavelength automated perimetry: a 3 year follow-up study. Ophthalmology. 2002; 109: 761-765.
 76. Kalaboukhova L, Lindblom B. Frequency doubling technology and highpass resolution perimetry in glaucoma and ocular hypertension. Acta Ophthalmol Scand. 2003; 81:247-252.
 77. Lachkar Y. Automated imaging of the optic nerve and optic nerve fibers is essential to daily clinical practice. J Fr Ophthalmol. 2004 Jun; 27 (6 Pt 2): 724-729.
 78. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. Am J Ophthalmol. 1989; 107: 453.
 79. Sommer A, Pollack I, Maumenee AE. Optic disc parameters and onset of glaucomatous field loss. I: methods and progressive changes in disc morphology. Arch Ophthalmol. 1979;79:1444-1448.
 80. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III: quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol. 1982; 100:135-146.
 81. The OHTS Study: A randomized trial determines that topical ocular

- hypotensivendelay or prevents the onset of primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701–3.
82. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of Primery Open Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 714-720.
 83. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effects of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol 1993; 115: 592-596.
 84. Virginia Zanutigh, Martín Daroni, Guillermina García Ranaudo, Constanza Bonavita RA. Estudio comparativo de las características biomecánicas de la cornea en una población de pacientes normales y con glaucoma de Buenos Aires. Oftalmol Clin Exp. 2007;1:16–9.
 85. Madhvi Deol,a David A. Taylor b and NMR. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2015;26(2):96–102.
 86. Kauffmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 30: 3118-3121.
 87. Naruse S, Mori K, Hieda O. Evaluation of IOP change after laser in situ keratomileusis using the pressure phosphone tonometer. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 390-397.
 88. Siganos D, Papastergiou G, Moedes C. Assesment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring IOP in unoperated eyes after lasik. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 746-751.
 89. Alward WM. A brief history of Gonioscopic. Color atlas of gonioscopy. Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2001.
 90. Atlas de gonioscopia en el glaucoma por cierre angular. Segunda Edición. Editor Miguel A. Teus. 2005 Madrid.
 91. The OHTS Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delay or prevents the onset of Primary Open Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 701- 703.
 92. EGPS Group. Result of the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology 2005; 112: 366-375.
 93. Visual fields: Examination and Interpretation. Ophthalmology Monographs. Edit. Thomas J. Walsh American Academy of Ophthalmology. 1990.
 94. Townsed JC, Selvin GJ, Griffin JR. Visual fields. Clinical case presentatio. Edit.

- Butterworth- Heinemann. 1991.
95. European Glaucoma Society: Terminología y Pautas para el Glaucoma. Edit. Dogma. 1998. Edición en español.
 96. Johnson CA, Shapiro L. A rapid heuristic test procedure for automated perimetry. In Wall M & Wild J (ed). Perimetry Update 1990/1991. Amsterdam: Kugler Publ; 1991; 251-256.
 97. Schaumberger M, Schafer B, Lachenmayr BJ. Glaucomatous visual fields. FASTPAC versus full threshold strategy of the Humphrey Field Analyzer. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36 (7): 1390-1397.
 98. Fishman GA, Krill A, Fishman M. Acquired color defects in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Mod Prob Ophthalmol 1974; 13:335-338.
 99. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ. Blue on yellow perimetry: a five year overview. In Wall M y Wild J (ed). Perimetry Update 1992/1993. Amsterdam: Kugler Publ; 1993; 459-465.
 100. Maeda H, Tanaka Y, Sugiura T, Mizokami K. Blue-on-yellow perimetry on the patients with ocular hypertension. In Wall M y Wild J (ed). Perimetry Update 1996/1997. Amsterdam: Kugler Publ; 1997; 45-48.
 101. Casson EJ, Johnson CA, Shapiro LR. Longitudinal comparison of temporal modulation perimetry with white-on-white and blue-on-yellow perimetry in ocular hypertension and early glaucoma. J Opt Soc Am A, 1993; 10: 1792-806.
 102. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry. Arch Ophthalmol, 1993; 111: 651-6.
 103. Johnson CA, Adams AJ, Twelker JD, Quigg JM. Age-related changes in the central visual field for short-wavelegth-sensitive pathways. J Opt Soc Am, 1988; 5 A: 2131-9.
 104. Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Automated perimetry of shortwavelength mechanisms in glaucoma and ocular hypertension. Preliminary findings. Perimetry Update 1988/89, Amsterdam, Kugler & Ghedini, 1989: 31-7.
 105. Kwon YH, Park HJ, Jap A, Urgulu S, Caprioli J. Test-retest variability of blue-onyellow perimetry is greater than white-on-white perimetry in normal subjects. Am J Ophthalmol. 1998; 126: 29-36.
 106. Polo V, Abecia E, Pablo LE, Pinilla I, Larrosa JM, Honrubia FM. Short

- wavelength automated perimetry and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 1295-1298.
107. Kogure S, Chiba T, Iijima H, Kohwa H, Tsukahara S. Reliable parameters for assessing the birefringence of retinal nerve fiber layer under various conditions of corneal birefringence. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2004 May;108(5):291-6.
 108. Anton A, Zangwill L, Emdadi A, Weinreb RN. Nerve fiber layer measurements with scanning laser polarimetry in ocular hypertension, *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 331–334.
 109. Poinoosawmy D, Tan JC, Bunce C, Hitchings RA. The ability of the GDx nerve fibre analyser neural network to diagnose glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001, 239: 122–127.
 110. Bruyn BD, Orban GA. Human velocity and direction discrimination measured with random dot patterns. *Vision Res* 1988; 28:1323-1335.
 111. Frizke FW, Poinoosawmy D, Ernst W, Hitchings RA. Peripheral displacement thresholds in normals, ocular hypertensive and glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1987; 49:447-452.
 112. Johnson CA, Marshall D, Eng K. Displacement threshold perimetry in glaucoma using a Macintosh computer system and a 21-inch monitor. In Mills RP & Wall M. *Perimetry Update 1994/1995*. Amsterdam: Kugler Publ; 1995; 103-110.
 113. Koenderink JJ, Bouman MA, Bueno de Mesquita AE, Slappendel S. Perimetry of contrast detection thresholds of moving spatial sine wave patterns I. The near peripheral visual field (eccentricity 0 degrees-8 degrees). *J Opt Soc Am* 1978; 68:845-849.
 114. Fitzke FW, Poinoosawmy D, et al. Peripheral displacement thresholds in glaucoma and ocular hypertension. In: Heijl A, ed. *Perimetry Update 1988/1989*. Amsterdam: Kugler; 1989: 399-405.
 115. Baez KA, McNaught AI, Dowler JG, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Motion detection threshold and field progression in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 1995; 79: 125-8.
 116. Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Perimetric motion thresholds are elevated in primary open angle glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl ARVO* 1996; 37: 2348.
 117. Frisen L. High-pass resolution perimetry. Recent developments. *Perimetry update 1988/89*. Amsterdam, Kugler Publ, 1989; 383-92.

118. Frisen L. High-pass resolution targets in peripheral vision. *Ophthalmology*, 1987; 94: 1104-8.
119. Chauhan BC, Mohabdas RN, Whelan JH, McCormick TA. Comparison of reliability indices in conventional and high-pass resolution perimetry. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1089-1094.
120. Chauhan BC, House PH, McCormick TA, LeBlanc RP. Comparison of conventional and high-pass resolution perimetry in a prospective study of patients with glaucoma and health controls. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 24-33.
121. van den Berg TJ, Riemsdag FC, de Vos GW, Verduyn Lunel HF. Pattern ERG and glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1986 Jan 15 [cited 2017 Feb 18];61(3-4):335-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3948667>
122. Tytla ME, Trope GE, Buncic JR. Flicker sensitivity in treated ocular hypertension. *Ophthalmology*. 97: 36-43, 1990.
123. Lachenmayr BJ, Tothbacher H, Gleissner M. Automated flicker perimetry versus quantitative static perimetry in early glaucoma. In: Heijl A, ed. *Perimetry Update 1988/1989. Proceedings of the Eighth International Perimetric Society Meeting, Vancouver, 1988.*
124. Yoshiyama KK, Johnson CA. Wich method of flicker perimetry is most effective for detection of glaucomatous visula field loss? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38:2270-2277.
125. Zhang L, Drance SM, Douglas GR. The ability of Medmont M600 automated perimetry to detect threats to fixation. *J Glaucoma*. 1997; 6:259-262.
126. Austin MW, O'Brien CJ, Wishart PK. Flicker perimetry using a luminance threshold strategy at frequencies from 5-25 Hz in glaucoma .,
127. Rodriguez J, Cordobés L, Abreu A, Gonzalez de la Rosa M. TOP-Flicker fluctuation in ocular hypertension. In: Mills RP & Wall M (ed). *Perimetry Update 2000/2001*. Amsterdam: Kugler Publications; 2001.
128. Lachenmayr BJ, Kojetinski S, Ostermaier N, Angstwurm K, Vivell PM, Schamberger M. The different effects of aging on normal sensitivity in flicker and light-sense perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35: 2741-2748.
129. Cappin JM, Nissim S. Visual evoked responses in the assessment of field defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* [Internet]. 1975 Jan [cited 2017 Feb 11];93(1):9-18.

130. Abe H IK. Checkboards pattern reversal VER in the assessment of glaucomatous field defects. *Acta Soc Ophthal Jap.* 1976;80:829–41.
131. Atkin A, Bodis-Wollner I, Podos S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Vis Sci [Internet]*. 1983 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2159501>
132. Fernández-Tirado FJ, Uclés P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. *Acta Ophthalmol [Internet]*. 1994 Apr [cited 2017 Feb 11];72(2):168–74.
133. Motolko M, Drance SM, Douglas GR. The early psychophysical disturbances in chronic open-angle glaucoma. A study of visual functions with asymmetric disc cupping. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960) [Internet]*. 1982 Oct [cited 2017 Feb 11];100(10):1632–4.
134. Benítez del Castillo J. Los potenciales evocados visuales en la evaluación diagnóstica del glaucoma. Tesis doctoral. Universidad de Cádiz, 1996.
135. Bray L, Mitchell K, Howe J. Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol [Internet]*. 1991 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://bj.o.bmj.com/content/75/2/79.short>
136. Benítez del Castillo Sánchez J, Díaz Soto M, Benítez del Castillo Sánchez JM, Benítez Del Castillo JM, Senra Varela A. Correlation of visual field indices and visual evoked potentials (VEP) in the diagnosis of glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998; 73: 569.
137. Fortune B, Demirel S, Zhang X, Hood DC, Patterson E, Jamil A, Mansberger SL, Cioffi GA, Johnson CA. Comparing multifocal VEP and standard automated perimetry in high-risk ocular hypertension and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: 1173–80.
138. Trick G. Pattern electroretinogram: an electrophysiological technique applicable to primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma [Internet]*. 1992 [cited 2016 Dec 23];
139. Jr CB, Hess R, Olsen B. Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *J [Internet]*. 1988 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1191196/>
140. Korth M, Rix R. Changes in spatial selectivity of pattern-ERG components with stimulus contrast. *Graefe's Arch Clin Exp [Internet]*. 1985 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02150569>

141. Marx M, Podos S, Bodis-Wollner I, Lee P. Signs of early damage in glaucomatous monkey eyes: low spatial frequency losses in the pattern ERG and VEP. *Exp eye* [Internet]. 1988 [cited 2016 Dec 23];
142. Berninger T, Schuurmans R. Spatial tuning of the pattern ERG across temporal frequency. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1985 [cited 2016 Dec 23];
143. Berninger TA, Arden GB. The Pattern Electroretinogram. *Eye*. 1988;2:257–83.
144. Holder G. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2001 [cited 2016 Dec 23];
145. P. Z. Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular. *Soc Española Oftalmol*. 2011;
146. Leipert K, Gottlob I. Pattern electroretinogram: effects of miosis, accommodation, and defocus. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1987 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00143951>
147. HOEVE J VER, DANILOV Y, KIM C. VEP and PERG acuity in anesthetized young adult rhesus monkeys. *Visual* [Internet]. 1999 [cited 2016 Dec 23]; Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S0952523899164010
148. Bach M, Mathieu M. Different effect of dioptric defocus vs. light scatter on the pattern electroretinogram (PERG). *Doc Ophthalmol* [Internet]. 2004 [cited 2017 Jan 2];
149. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. [cited 2016 Dec 7];11 Suppl 2:S41-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592530>
150. Neshet R, Trick GL. The pattern electroretinogram in retinal and optic nerve disease. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1991 [cited 2016 Dec 17];77(3):225–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00161370>
151. Trick GL. Retinal potentials in patients with primary open-angle glaucoma: physiological evidence for temporal frequency tuning deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1750–8.
152. Michael B, et al. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *phdoptometry and Vision Science*, Vol. 85, No. 6, June 2008.
153. Bach M, Hiss P, Rover J. Check-size specific changes of pattern electroretinogram in patients with early open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1988;69:315–22.

154. Renner E, Ziegler R, Voss B. Clinical applications of pattern electroretinography: melanoma, retinal detachment and glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1988;68:283–92.
155. Porciatti V, Ventura LM. Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording. *Ophthalmology* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Dec 7];111(1):161–8.
156. Hood DC, Greenstein V, Frishman L, Holopigian K, Viswanathan S, Seiple W, et al. Identifying inner retinal contributions to the human multifocal ERG. *Vision Res* [Internet]. 1999 Jun [cited 2016 Dec 17];39(13):2285–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004269899800296X>
157. Bowd C, Tafreshi A, Vizzeri G, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Repeatability of pattern electroretinogram measurements using a new paradigm optimized for glaucoma detection. *J Glaucoma* [Internet]. 2009 Aug [cited 2017 Feb 11];18(6):437–42.
158. Fiorentini A, Maffei L, Pirchio M, Spinelli D, Porciatti V. The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21(3):490–3.
159. Papst N, Bopp M, Schnaudigel OE. Pattern electroretinogram and visually evoked cortical potentials in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 1984 [cited 2017 Feb 18];222(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6510722>
160. Howe JW, Mitchell KW. The objective assessment of contrast sensitivity function by electrophysiological means. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1984 Sep [cited 2017 Feb 18];68(9):626–38.
161. Trick GL. PRRP abnormalities in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(12):1730–6.
162. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1987 Mar 1 [cited 2016 Dec 23];71(3):166–71.
163. Drance SM, Airaksinen PJ, Price M, Schulzer M, Douglas GR, Tansley B. The use of psychophysical, structural, and electrodiagnostic parameters to identify glaucomatous damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 1987 [cited 2017 Feb 18];225(5):365–8.
164. Korth M, Horn F, Storck B, Jonas J. The pattern-evoked electroretinogram (PERG): Age-related alterations and changes in glaucoma. *Graefe's Arch Clin*

- Exp Ophthalmol [Internet]. 1989 Mar [cited 2016 Dec 23];227(2):123–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02169783>
165. Odom J, Feghali J, Jin J. Visual function deficits in glaucoma: electroretinogram pattern and luminance nonlinearities. Arch [Internet]. 1990 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=638271>
 166. Ventura LM, Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Dec 7];17(2):196–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552256>
 167. Tafreshi A, Racette L, Weinreb R, Sample P. Pattern electroretinogram and psychophysical tests of visual function for discriminating between healthy and glaucoma eyes. Am J [Internet]. 2010 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939409007405>
 168. O’Donaghue E, Arden GB, O’Sullivan F, Falcão-Reis F, Moriarty B, Hitchings RA, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol [Internet]. 1992 Jul [cited 2016 Dec 7];76(7):387–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1627510>
 169. Bach M, Speidel-Fiaux A. Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. Doc Ophthalmol [Internet]. 1989 Oct [cited 2016 Dec 17];73(2):173–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00155035>
 170. Arden GB, O’Sullivan F. Longitudinal follow up of glaucoma suspects tested with pattern electroretinogram. Bull Soc Belge Ophtalmol [Internet]. 1992 [cited 2017 Feb 18];244:147–54.
 171. Ruben ST, Hitchings RA, Fitzke F, Arden GB. Electrophysiology and psychophysics in ocular hypertension and glaucoma: Evidence for different pathomechanisms in early glaucoma. Eye [Internet]. 1994 Sep [cited 2016 Dec 23];8(5):516–20. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/eye.1994.128>
 172. Ruben ST, Arden GB, O’Sullivan F, Hitchings RA. Pattern electroretinogram and peripheral colour contrast thresholds in ocular hypertension and glaucoma: comparison and correlation of results. Br J Ophthalmol [Internet]. 1995 Apr [cited 2016 Dec 23];79(4):326–31.
 173. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci M. Clinical Ability of Pattern Electroretinograms and Visual Evoked Potentials in Detecting Visual Dysfunction in Ocular Hypertension and Glaucoma. Ophthalmology [Internet].

- 2006 Feb [cited 2017 Feb 18];113(2):216–28.
174. Bach M, Unsoeld A, Philippon H. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Vis Sci* [Internet]. 2006 [cited 2017 Jan 2];
 175. Forte R, Ambrosio L, Bonavolontà P. Pattern electroretinogram optimized for glaucoma screening (PERGLA) and retinal nerve fiber thickness in suspected glaucoma and ocular hypertension. *Documenta* [Internet]. 2010 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10633-009-9211-8>
 176. Bode S, Jehle T, Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Investig Ophthalmol* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 23];
 177. Bach M, Hoffmann M. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2008 [cited 2016 Dec 23]; Available from: http://journals.lww.com/optvissci/Abstract/2008/06000/Update_on_the_Pattern_Electroretinogram_in.9.aspx
 178. Maddess T, James A, Goldberg I. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Vis Sci* [Internet]. 2000 [cited 2016 Dec 23];
 179. Ventura LM, Feuer WJ, Porciatti V, L M, E Z, LM V, et al. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cell Function Is Hindered with IOP-Lowering Treatment in Early Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2012 Feb 13 [cited 2016 Dec 7];53(2):659.
 180. Graham S, Goldberg I, Buckland L. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp eye* [Internet]. 1995 [cited 2016 Dec 23];
 181. Russell SR, Bassi CJ, Painter JA, Eberhardt CM, Taboada J, Peters DR. Amplitude and variability of the laser pattern electroretinographic response from different retinal areas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(4):1439.
 182. Lindenberg T, Horn FK, Korth M. [Multifocal steady-state pattern-reversal electroretinography in glaucoma patients]. *Ophthalmologie* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Dec 17];100(6):453–8.
 183. Korth M. Pattern-evoked responses and luminance-evoked responses in the human electroretinogram. *J Physiol* [Internet]. 1983 Apr [cited 2017 Feb 11];337:451–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6875942>
 184. Morrone C, Porciatti V, Fiorentini A, Burr DC. Pattern-reversal

- electroretinogram in response to chromatic stimuli: I Humans. *Vis Neurosci* [Internet]. 1994 Sep 2 [cited 2016 Dec 17];11(5):861–71. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0952523800003825
185. Graham S, Klistorner A. Electrophysiology: a review of signal origins and applications to investigating glaucoma. *Zeal J Ophthalmol* [Internet]. 1998 [cited 2016 Dec 23];
 186. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Ritch R. Electrophysiologic Assessment of Photoreceptor Function in Patients With Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. 2000 Apr [cited 2017 Jan 2];9(2):163–8.
 187. Sieving P.A., Frishman L.J., Steinberg R.H.: Scotopic threshold response of proximal retina in cat. *J Neurophysiol* 1986; 56: 1049-1061.
 188. Porciatti V, Sorokac N, Buchser W. Habituation of retinal ganglion cell activity in response to steady state pattern visual stimuli in normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2005 Apr [cited 2016 Dec 17];46(4):1296–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790894>
 189. Sieving P.A., Nino C.: Scotopic threshold response (STR) of the human electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1608-1614.
 190. Frishman L.J., Steinberg R.H.: Intraretinal analysis of the threshold dark-adapted ERG of cat retina. *J Neurophysiol* 1989; 61: 1221-1232.
 191. Saszik S.M., Robson J.G., Frishman L.J.: The scotopic threshold response of the dark-adapted electroretinogram of the mouse. *J Physiol* 2002; 543: 899-916.
 192. Naarendorp F., Sato Y., Cajdric A., et al: Absolute and relative sensitivity of the scotopic system of rat: electroretinography and behavior. *Vis Neurosci* 2001; 18: 641-656.
 193. Frishman L.J., Reddy M.G., Robson J.G.: Effects of background light on the human dark-adapted electroretinogram and psychophysical threshold. *J Opt Soc Am A* 1996; 13: 601-612.
 194. Glovinsky Y., Quigley H.A., Drum B., et al: A whole-field scotopic retinal sensitivity test for the detection of early glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 486-490.
 195. North R, Jones A, Drasdo N. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Vis Sci* [Internet]. 2010 [cited 2017 Jan 2];
 196. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., et al. The photopic negative

- response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 514-522.
197. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2797-2810.
 198. Colotto A., Falsini B., Salgarello T., et al. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2205-2211.
 199. Drasdo N, Aldebasi Y, Mortlock K. Ocular optics, electroretinography and primary open angle glaucoma. *Ophthalmic and [Internet]*. 2002 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1475-1313.2002.00078.x/full>
 200. Drasdo N, Aldebasi Y, Chiti Z. The s-cone PHNR and pattern ERG in primary open angle glaucoma. *Vis Sci [Internet]*. 2001 [cited 2017 Jan 2]; Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2162539>
 201. Lei Y, Garrahan N, Hermann B, Becker DL, Hernandez MR, Boulton ME, et al. Quantification of Retinal Transneuronal Degeneration in Human Glaucoma: A Novel Multiphoton-DAPI Approach. *Investig Ophthalmology Vis Sci [Internet]*. 2008 May 1 [cited 2017 Jan 2];49(5):1940. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.07-0735>
 202. Cursiefen C., Korth M., Horn F.K. The negative response of the flash electroretinogram in glaucoma. *Documenta Ophthalmologica* 2001; 103: 1-12.
 203. Drasdo N, Mortlock K, North R. Ganglion cell loss and dysfunction: relationship to perimetric sensitivity. *Optom Vis Sci [Internet]*. 2008 [cited 2017 Jan 2];
 204. Toffoli G, Vattovanni o, Cecchini P. et al. Correlation between the retinal nerve fiber layer thickness and the pattern electroretinogram. *Ophtahalmologica*. 2002;216:159–63.
 205. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology [Internet]*. 2001 May [cited 2017 Feb 11];108(5):905–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642000006448>
 206. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy N V., Smith EL. The Relationship between Nerve Fiber Layer and Perimetry Measurements. *Investig Ophthalmology*

- Vis Sci [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2017 Feb 11];48(2):763. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251476>
207. Falsini B, Marangoni D, Salgarello T, Stifano G, Montrone L, Campagna F, et al. Structure–function relationship in ocular hypertension and glaucoma: interindividual and interocular analysis by OCT and pattern ERG. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2008 Aug 2 [cited 2017 Feb 11];246(8):1153–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00417-008-0808-5>
 208. Abrams LS, Scott IV, Spaeth G. Agreements among optometrists, ophthalmologists and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101: 1662-1667.
 209. Weber AK, Price J. Pressure differential of Intraocular Pressure measured between supine and sitting position. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 323.
 210. Leske MC, Heijl A, Hyman L. Predictors of long term progression in the Early Manifestal Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965-1972.
 211. Leske MC, Suh-Yuh MA, Hannis A. Risk factors for incident Open Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008. 115: 85-93.
 212. Park KH, Tomita G, Liou SY. Correlation between peripapillary atrophy and optic nerve damage in Normal-tension Glaucoma. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1899.
 213. Jonas JB, Grundler A. Optic disc morphology in age-related atrophic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996. 234: 744.
 214. Hewitt AW, Poulsen JP, Alward WL. Heritable features of the optic disc: a novel twin method for determining genetic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. 48(6):2469-75.
 215. He M, Liu B, Huang W. Heritability of optic disc and cup measured by Heidelberg Retina Tomography in Chinese: The Guangzhou twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. 49(4):1350-5.
 216. Van Koolwijk L, Despriet D, Van Duijn DM. Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, Retinal Nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. 48: 3669-3676.
 217. Chang TC, Congdon NG, Wojciechowski R. Determinants and heritability of intraocular pressure and cup-to-disc ratio in a defined older population. *Ophthalmology*. 2005.112(7):1186-91.
 218. Behrendt T, Wilson LA. Spectral reflectance photography of the retina. *Am J*

- Ophthalmol. 1965. 59:1079-1088.
219. Airaksinen PJ, Nieminen H, Mustonene E. Retinal nerve fiber layer photography with a wide angle fundus camera. *Acta Ophthalmol (Copenh.)*. 1982; 60: 362-368.
 220. Menezes AV, Giunta M, Chisholm L, Harvey PT, Tuli R, Devenyi RG. Reproducibility of topographic measurements of the macula with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1995. 102: 2; 230-235.
 221. Caprioli J. Discrimination between normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33: 153-159.
 222. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examination of optic disc and nerve fiber layer examination in monitoring progression for early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992. 99: 19-28.
 223. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991. 254: 1178-1181.
 224. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994. 112: 1584-1589.
 225. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA. Optical Coherence Tomography of the human retina” *Arch Ophthalmol*. 1995. 113: 325-332.
 226. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS. Optical Coherence Tomography of Ocular Disease.
 227. Blumenthal EZ, Weinreb RN. Assesment of the retinal nerve fiber layer in clinical trials of glaucoma neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2001. 45: S305-S312,.
 228. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical Coherence Tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004. 137: 156-169.
 229. Borne RR, Medeiros FA, Bowd C. Comparability of retinal nerve fiber layer thickness measurements of Optical Coherence Tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005. 46: 1280-1285.
 230. Srinivasan VJ, Wojtkowsky M, Witkin AJ. High-definition and 3-dimensional imaging of macular pathologies with high-speed ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography” *Ophthalmology* 2006. 113: 2054e1-14.
 231. Drexler W, Sattmann H, Hermann B. Enhanced visualization of macular

- pathology with the use of ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003. 121: 695-706.
232. Drexler W, Morgner U, Kärtner FX. In vivo ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography. *Opt Lett* 1999; 24: 1221-1223.
 233. Mumcuoglu T, Wollstein G, Wojtkowsky M. Improved visualization of glaucomatous retinal damage using high-speed ultrahigh-resolution Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2008. 115: 782-789.
 234. Shah NN, Bowd C, Medeiros FA. Combination structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology*. 2006.113(9):1593-602.
 235. Podoleanu AG Dobre GM, Cucu RG. Combined multiplanar Optical Coherence Tomography and Confocal Scanning Ophthalmoscopy. *J Biomed Opt*. 2004. 9: 86-93.
 236. Radhkrishnan S, Rollins AM, Roth JE. Real-time Optical Coherence Tomography of the anterior segment at 1310nm. *Arch Ophthalmol*. 2001. 119: 1179-1185.
 237. Muscat S, McKay N, Parks S. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002. 43: 1791- 1795.
 238. Abengoechea S. Tomografía de coherencia óptica. *Oftalmología práctica*. 2001. 14: 28-42.
 239. Savini G, Zanini M, Barboni P. Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2006. 15: 336-340.
 240. Hsu SY, Tsai RK. Analysis of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements in in healthy Taiwanese individual using optical coherence tomography (Stratus OCT). *J Glaucoma*. 2008. 17: 30-35.
 241. Yamada N, Tomita G, Yamamoto T. Changes in the nerve fiber layer following a reduction of intraocular pressure after trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2000. 9: 371-375.
 242. Savini G, Zanini M, Carelli V. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005. 89: 489-492.
 243. Savini G, Barboni P, Carbonelli M. The effect of scan diameter on retinal nerve fiber layer thickness measurements using stratus optic coherence tomography.

- Arch Ophthalmol 2007. 125:901-905.
244. Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006. 113: 786-791.
 245. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005. 139: 509-517.
 246. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A. Modelling the normal retinal nerve fiber layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006. 244: 1607-1614.
 247. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology*. 2007. 114: 921.
 248. Budenz DL, Anderson DR, Varma R. Determinants of normal of retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007. 114: 1046-1052.
 249. Budenz DL, Anderson DR, Varma R. Determinants of normal of retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007; 114: 1046-1052.
 250. Budenz DL, Chang RT, Huang X. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005. 46: 2440-2443.
 251. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008. 115: 661-666.
 252. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using OCT. *Ophthalmology*. 1996. 103: 1889-1898.
 253. Wu Z, Vazeen M, Varma R. Factor associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by OCT. *Ophthalmology* 2007. 114: 1505-1512.
 254. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM. Reproducibilidad del estudio de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas mediante OCT. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006. 81: 205-212.
 255. Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Comparison of retinal nerve fiber

- layer thickness and optic disk algorithms with OCT to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006. 141: 105-115.
256. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J. Comparison of three Optical Coherence Tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 2005. 139: 39-43.
 257. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular thickness measurements for glaucoma detection using OCT. *Am J Ophthalmol*. 2005. 139: 44-55.
 258. Leung CK, Chan WM, Yung WH. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2005. 112: 391-400.
 259. Tan O, Li G, Tzu-Hui A. Mapping of macular substructures with OCT for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008. 115: 949-956.
 260. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum D. Identifying early glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004. 137: 228-235.
 261. Nouri-Mahdavi K, Nikkhou K, Hoffman D. Detection of early glaucoma with Optical Coherence Tomography (Stratus OCT). *J Glaucoma*. 2008; 17: 183-188.
 262. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC. Diagnostic capability of Optical Coherence Tomography (Stratus OCT 3) in early glaucoma. *Ophthalmology*. 2007; 114: 2238-2243.
 263. Budenz DL, Michael A, Chang RT. Sensivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005. 112: 3-9.
 264. Kim TW, Park Uch, Myung D. Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. 48: 1635-1641.
 265. Antón A, Moreno-Montañes J, Blazquez F. Usefulness of Optical Coherence Tomography parameters of the optic disc and retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive and normal eyes. *J Glaucoma*. 2007. 16: 1-8.
 266. Gyatsho J, Kaushik S, Gupta A. Retinal nerve fiber layer thickness in normal, ocular hypertensive and glaucomatous indian eyes: an Optical Coherence Tomography Study. *J Glaucoma*. 2008. 17(2):122-7.
 267. Sihota R, Sony P, Gupta V. Diagnostic capability of Optical Coherence Tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber

- damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006. 47: 2006-2010.
268. Mok KH, Wing-Hong V, Fai So K. Retinal nerve fiber loss pattern in High-Tension glaucoma by Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2003. 12: 255-259.
 269. Mok KH, Wing-Hong V, Fai So K: "Retinal nerve fiber loss in High and Normal-Tension glaucoma by Optical Coherence Tomography. *Optom Vis Sci* 2004. 81: 369-372.
 270. Boland MV, Zhang L, Broman AT. Comparison of optic nerve head topography and visual field in eyes with open-angle and angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2008. 115: 239-245.
 271. El Betagi T, Bowd C, Boden C. Retinal nerve fiber layer thickness measured with Optical Coherence Tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2003. 110: 2185-2191.
 272. Hood DC, Harizman N, Kanadani F. Retinal nerve fiber thickness measured with Optical Coherence Tomography accurately detects confirmed glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol*. 2007. 91: 905-907.
 273. Pieroth L, Schuman J, Hertzmark E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 1999; 106: 570-579.
 274. Badlani V, Shahidi M, Shakoor A. Nerve fiber layer thickness in glaucoma patients with asymmetric hemifield visual field loss. *J Glaucoma*. 2006. 15: 275-280.
 275. Sanchez-Galeana C, Bowd C, Zangwill L. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with Optical Coherence Tomography Retinal nerve fiber thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2004. 111: 1866-1872.
 276. Kim TW, Zangwill L, Bowd C. Retinal nerve fiber layer damage as assessed by Optical Coherence Tomography in eyes with a visual field defect detected by frequency doubling technology perimetry but not by standard automated perimetry. *Ophthalmology* 2007. 114:
 277. Mastropasqua L, Brusini P, Carpineto P. Humphrey matrix frequency doubling technology perimetry and Optical Coherence Tomography measurement of the Retinal nerve fiber layer thickness in both normal and ocular hypertensive subjects. *J Glaucoma*. 2006. 15:

278. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S. Relationship between visual field sensitivity and Retinal nerve fiber layer thickness as measured by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007. 48: 258-263.
279. Williams Z, Schuman J, Gamell L. Optical Coherence Tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol* 2002. 134: 538-546.
280. Wollstein G, Schuman J, Price L. Optical Coherence Tomography (OCT) macular and peripapillary Retinal nerve fiber layer measurement and automated visual field. *Am J Ophthalmol*. 2004. 138: 218-225.
281. Harwerth R, Vilupuru A, Rangaswamy N. The Relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. 48: 763-773.
282. European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma. 3^a Ed. Dogma. 2009.
283. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2001 Jul [cited 2016 Dec 17];20(4):531–61.
284. Fishman G, Hamasaki D, Heckenlively J, Lachapelle P. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Springer [Internet]. [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://www.springerlink.com/index/Q64088764H435952.pdf>
285. Choplin NT. Visual field testing with the Humphrey field analyzer. Second Edition. Slack Incorporated, USA, 1999.
286. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci M. Clinical Ability of Pattern Electroretinograms and Visual Evoked Potentials in Detecting Visual Dysfunction in Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ophthalmology* [Internet]. 2006 Feb [cited 2016 Dec 7];113(2):216–28.
287. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
288. Patwardhan A et al. The importance of central corneal thickness measurements and decision making in general ophthalmology clinics: a masked observational study. *BMC Ophthalmol*. 2008;8(1):1471–2415.
289. Ritch R. The Glaucomas. Basic Sciences. Second Edition. Mosby, USA, 1996.
290. Ventura LM, Porciatti V, et al. Patrón de anormalidad electroretinograma y

- glaucoma. *Oftalmología*. 2005 Ene; 112 (1): 10-9.
291. Bach M, Mathieu M. Different effect of dioptric defocus vs. light scatter on the pattern electroretinogram (PERG). *Doc Ophthalmol* 2004;108:99–106.
 292. Ventura LM, Golubev I, Feuer WJ, Porciatti V, V. The PERG in diabetic glaucoma suspects with no evidence of retinopathy. *J Glaucoma* [Internet]. 2010 [cited 2016 Dec 7];19(4):243–7.
 293. Ruben ST, Hitchings RA, Fitzke F, Arden GB. Electrophysiology and psychophysics in ocular hypertension and glaucoma: Evidence for different pathomechanisms in early glaucoma. *Eye* [Internet]. 1994 Sep [cited 2016 Dec 23];8(5):516–20.
 294. Graham S, Goldberg I, Buckland L, Hollows F. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Ophthalmic Lit* [Internet]. 1996 [cited 2016 Dec 23];
 295. Aldebasi YH, Drasdo N, Morgan JE, North RV. S-cone, L + M-cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma. *Vision Research*. 2004; 44: 2749-2756.
 296. Marie-Josée Fredette y colaboradores, Douglas R. Anderson, Vittorio Porciatti, William Feuer. Reproducibility of Pattern Electroretinogram in Glaucoma Patients with a Range of Severity of Disease with the New Glaucoma Paradigm. *Ophthalmology*. 2008 Jun; 115.
 297. Otto T, Bach M. Retest variability and diurnal effects in the pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1996 [cited 2017 Jan 2]; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02584085>
 298. Castillo J del, Martín E, García E. Pruebas electrofisiológicas. *oftalmoseoformacion.com* [Internet]. [cited 2017 Jan 2]; Available from: http://www.oftalmoseoformacion.com/wp-oftalmoseo/documentacion/Cap_08-03_Pruebas_electrofisiologicas.pdf
 299. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2001 [cited 2017 Jan 2]; Available from: http://medlib.yu.ac.kr/eur_j_oph/ejo_pdf/1481_2001_11_S2_A5.pdf
 300. Bach M, Sulimma F, Gerling J. Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* [Internet]. 1997 Sep [cited 2016 Dec 17];94(3):253–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02582983>

301. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1987 Mar 1 [cited 2016 Dec 7];71(3):166–71.
302. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Odel JG, Grippo TM, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005. 46: 2411-8.
303. Aramendia E. Electroretinograma con estímulo estructurado y glaucoma. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco, 1993.
304. Graham SL, Drance SM, Chauhan BC, Swindale N V, Hnik P, Mikelberg FS, et al. Comparison of Psychophysical and Electrophysiological Testing in Early Glaucoma.
305. Ruben ST, Hitchings RA, Fitzke F, Arden GB. Electrophysiology and psychophysics in ocular hypertension and glaucoma: Evidence for different pathomechanisms in early glaucoma. *Eye* [Internet]. 1994 Sep [cited 2017 Jan 2];8(5):516–20.
306. O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, Falcao-Reis F, Moriarty B, Hitchings RA, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 387-94.
307. VENTURA L, PORCIATTI V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reductionA pilot study. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Dec 7];112(1):20–7.
308. Graham PA. The definition of pre-glaucoma. A prospective study. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1969;88:153–65.
309. Armaly MF. Ocular pressure and visual fields. A ten-year follow-up study. *Arch Ophthalmol* 1969;81:25–40.
310. Perkins ES. The Bedford glaucoma survey. I. Long-term follow-up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 1973;57:179–85.
311. Walker WM. Ocular hypertension. Follow-up of 109 cases from 1963 to 1974. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974;94:525–34.
312. Jensen JE. Glaucoma screening a 16-year follow-up of ocular normotensives. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984;62:203–9.
313. Lundberg L, Wettrell K, Linner E. Ocular hypertension. A prospective twenty-year follow-up study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987; 65:705–8.
314. Ventura LM, Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Curr Opin*

- Ophthalmol. 2006;17(2):196.
315. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:531-561.
 316. Fishman G, Sokol S. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. 1990 [cited 2016 Dec 23]; Available from: <http://www.oftalmo.com/seo/2002/11nov02/12.htm>
 317. Benítez del Castillo JM, Pérez Salvador JL, et al. *Manuel Básico de electrofisiología ocular: sus aplicaciones en la práctica clínica*. 1ª ed. Mac Line. Madrid. 2002.
 318. Ventura L, Porciatti V., et al. Pattern Electroretinogram Abnormality and Glaucoma. *Ophthalmology*. 2005 Jan; 112(1): 10–19.
 319. Sommer A, Katz J, Quigley HA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 77-83.
 320. Garway-Heath DF, Friedman DS. How shoulds results from clinical test be integrated into the diagnostic process?. *Ophthalmology* 2006; 113: 1479-1480.
 321. Hood DC, Anderson SC, Wall M. Structural versus function in glaucoma: an application of linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3662-8.
 322. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26: 688-710.
 323. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA. Structure-Function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006. 47: 2889-2895.
 324. Kai-Shun Leung C, Kam-Long Chong K, Wai-Man Chan. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC,II: Structure-Function regression analysis in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* .2005. 46: 3702-3711.
 325. Zangwill LM, Williams J, Berry C. A comparison of Optical Coherence Tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. *Ophthalmology*. 2000. 107: 1309-1315.
 326. Lopez-Peña MJ, Ferreras A, Polo V. Relationship between standard automated perimetry and HRT, OCT and GDx in normal, ocular hypertensive and glaucomatous subjects. *Arch Soc Esp Oftalmol* .2007 Apr;82(4):197-208.

327. Thonginnetra O, Greenstein V, Chu D. Normal versus High Tension Glaucoma. A comparison of functional and structural defects. *J Glaucoma*. 2010. 19: 151-157.
328. Tanito M, Itai N, Dong J. Correlation between intraocular pressure level and optic disc changes in high-tension glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 2003. 110(5):915-21.
329. Emdadi A, Zangwill L, Sample PA. Patterns of optic disc damage in patients with early focal visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 1998. 126(6):763-71.
330. Lee P-J, Jui-Ling Liu C, Wojcieszowsky R. Structure-Function correlation using scanning laser polarimetry in primary angle-closure glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 817-825.

8. ILUSTRACIONES Y TABLAS.

8. ILUSTRACIONES Y TABLAS.

ILUSTRACIONES:

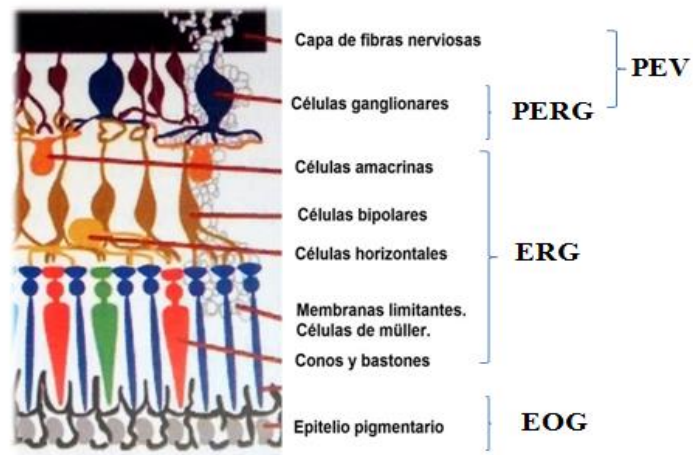


Figura 1. Diagrama de la organización de la retina

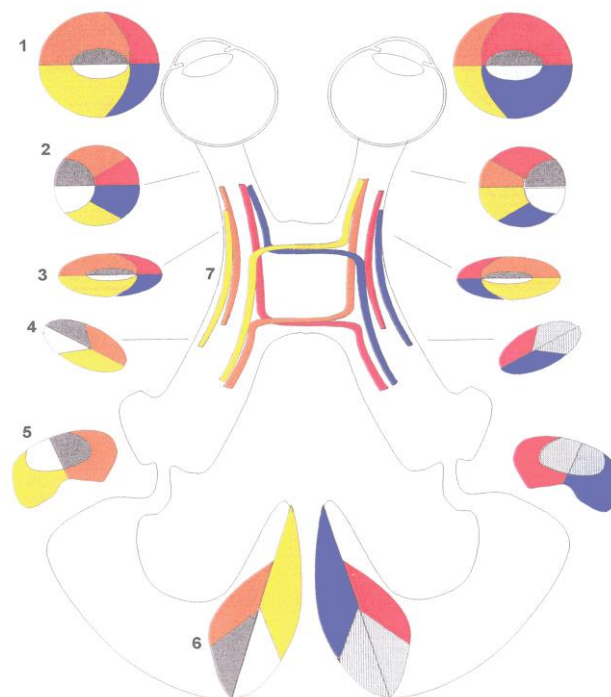


Figura 2. Diagrama de la vía óptica (1: Retina / 2: Nervio óptico anterior / 3: Nervio óptico posterior / 4: Cintilla óptica / 5: Cuerpo geniculado externo / 6: Corteza visual / 7: Quiasma).

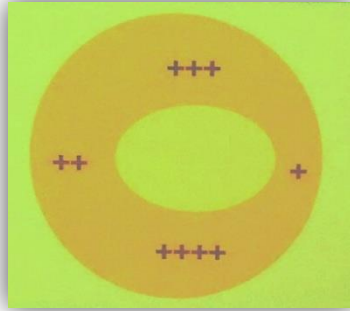


Figura 3. Distribución normal del anillo neurorretiniano. *Regla ISNT*: el espesor mayor corresponde al polo inferior, seguido del superior, la zona nasal y finalmente el sector temporal, el más delgado.

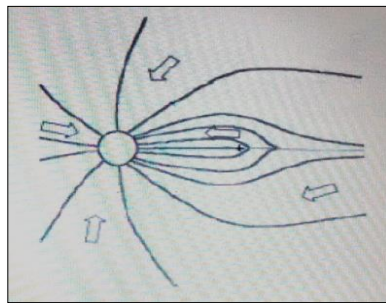


Figura 4: Trayectoria de los axones de las células ganglionares y zona de entrada en la cabeza del nervio óptico.

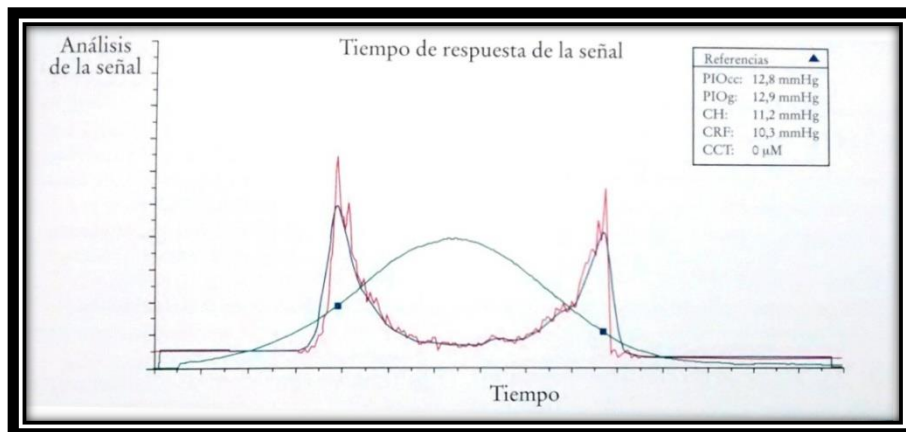


Figura 5. Analizador de respuesta ocular. Representación gráfica de las dos fases de aplanación originadas por el pulso de aire. (*CCT*: espesor corneal central; *CH*: histéresis corneal. *CRF*: factor de resistencia corneal; *PIOcc*: presión intraocular compensada corneal; *PIOg*: presión intraocular correlacionada con Goldman.)

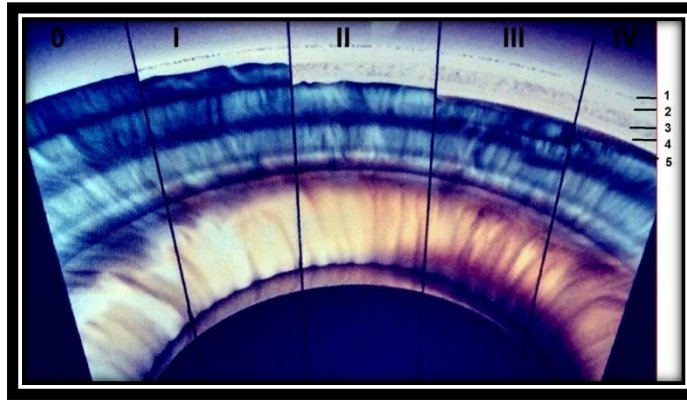


Figura 6. Esquema de las estructuras angulares visibles por gonioscopia y clasificación de la amplitud angular en función de estas. (1: Línea de Schwalbe; 2 y 3: Malla trabecular; 4: Espolón escleral; 5: Procesos ciliares.)

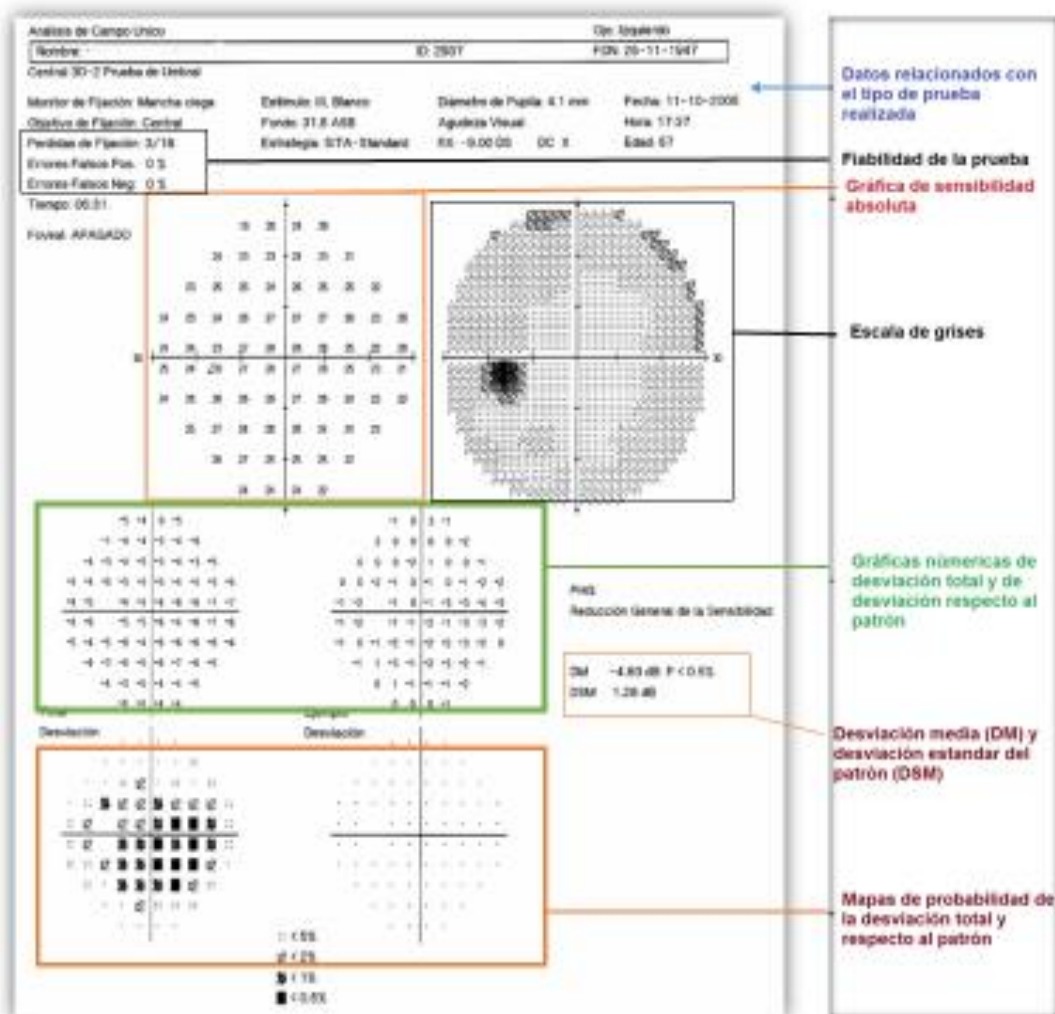


Figura 7. Ejemplo de datos aportados por el análisis de campo único de perimetría automatizada tipo blanco – blanco (modelo Humphrey).

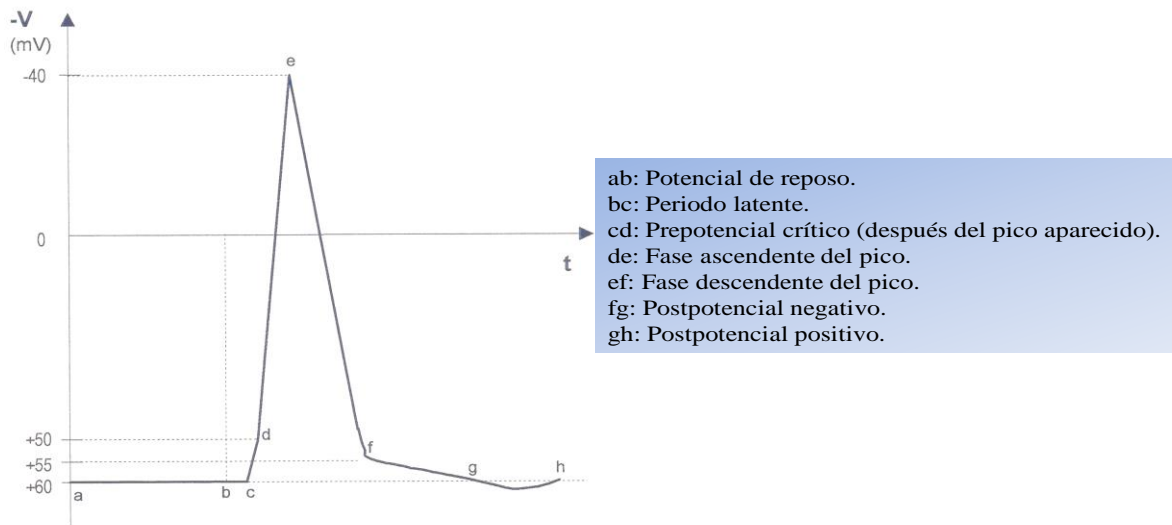


Figura 8. Morfología del potencial de acción.

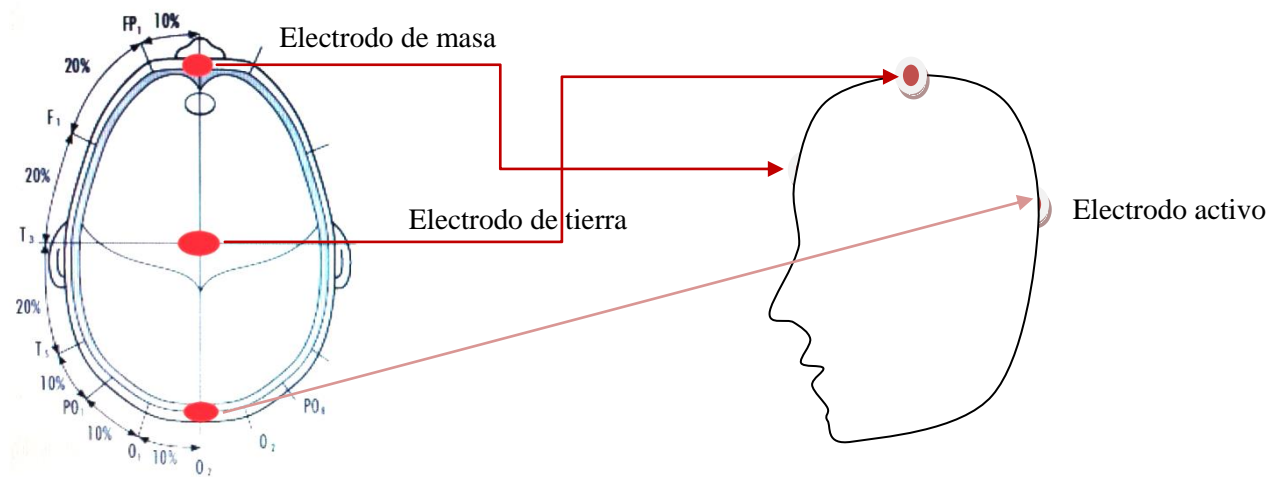
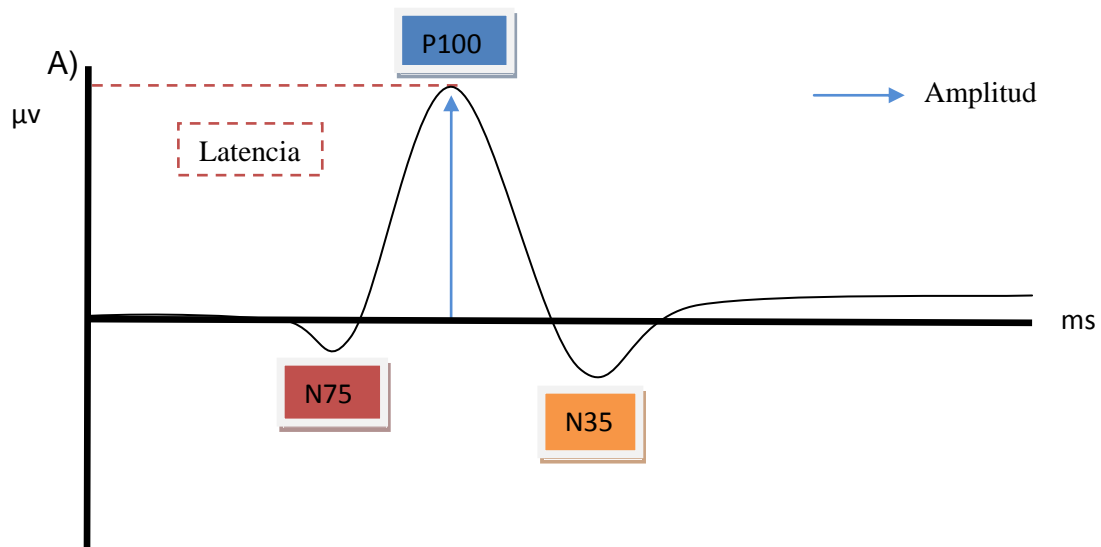


Figura 9. Esquema de disposición de electrodos en el paciente en los PEV pattern.



B)

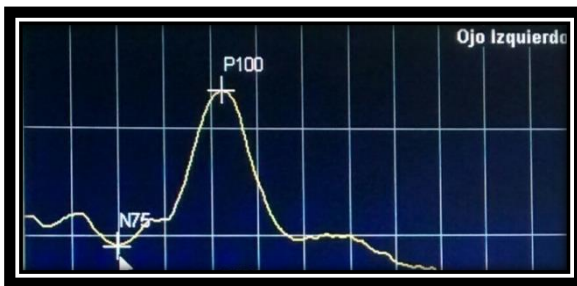
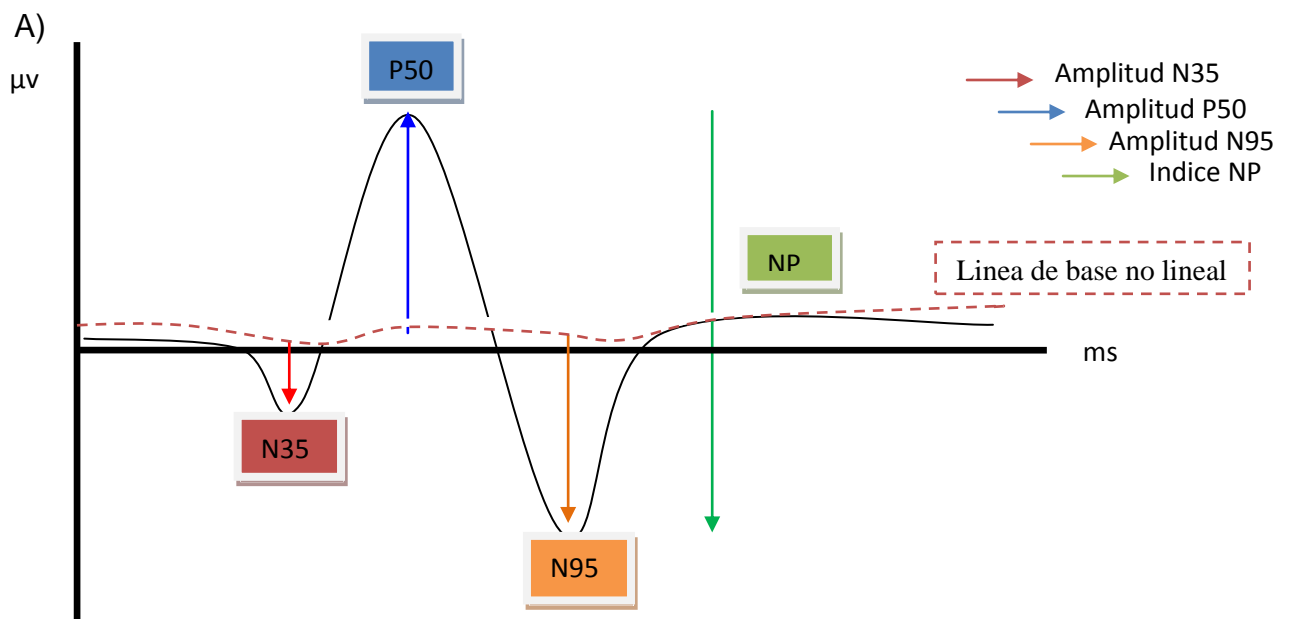


Figura 10. Esquema (A) y registros obtenidos (B) en los PEV tipo pattern reversal.



B)

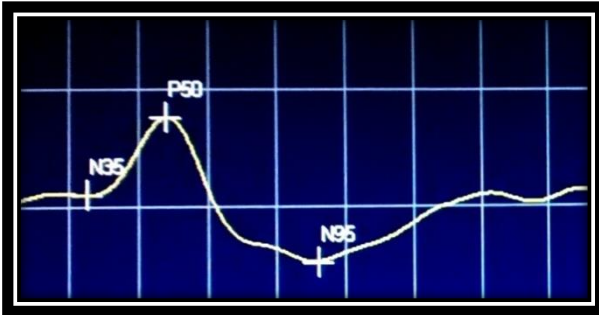


Figura 11. Esquema (A) y registros obtenidos (B) en el ERG patrón transitorio.

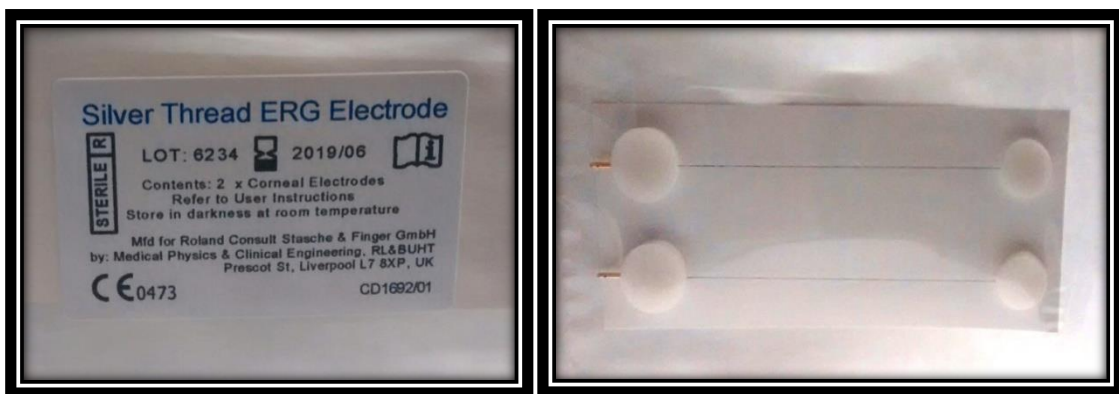


Figura 12. Electrodo tipo DTL (Dawson – Trick –Litzkow).

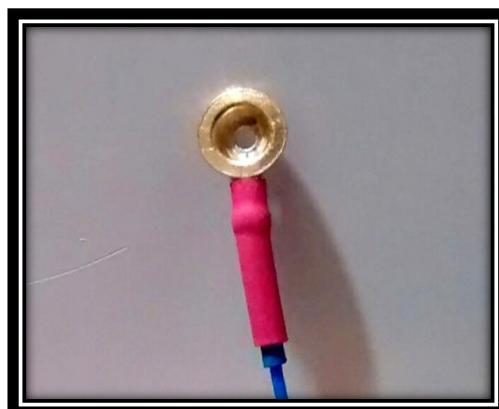


Figura 13. Electrodo tipo copa de 6 milímetros.

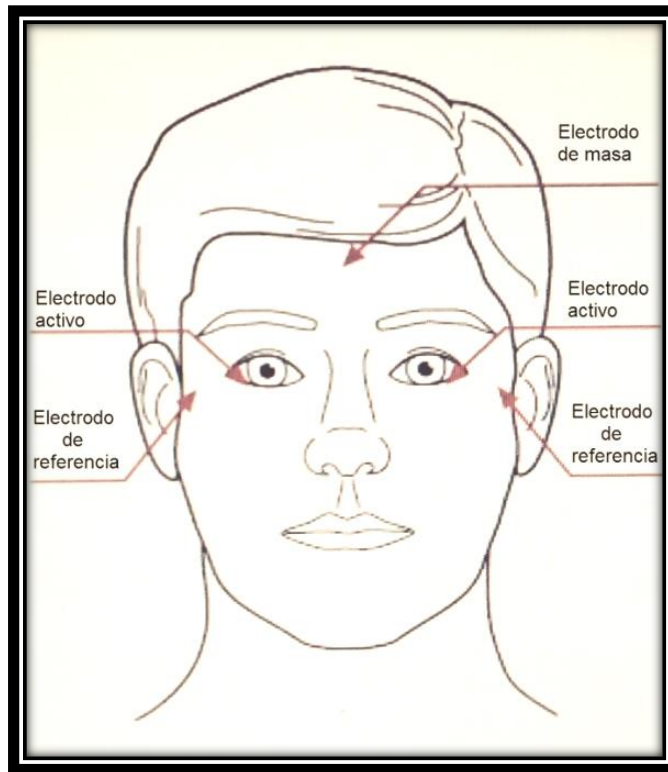


Figura 14. Esquema de disposición de electrodos en el paciente en el PERG.

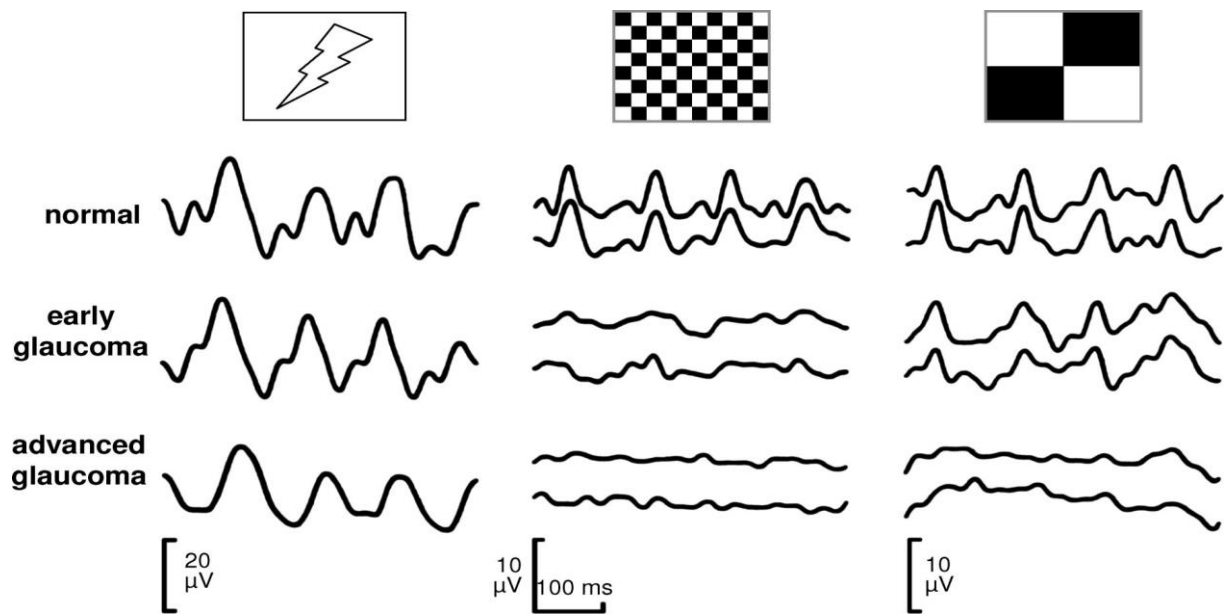


Figura 15. Diferentes tamaños de estímulos para la realización del PERG y los registros obtenidos en pacientes normales, en estadios precoces y en estadios avanzados de glaucoma.

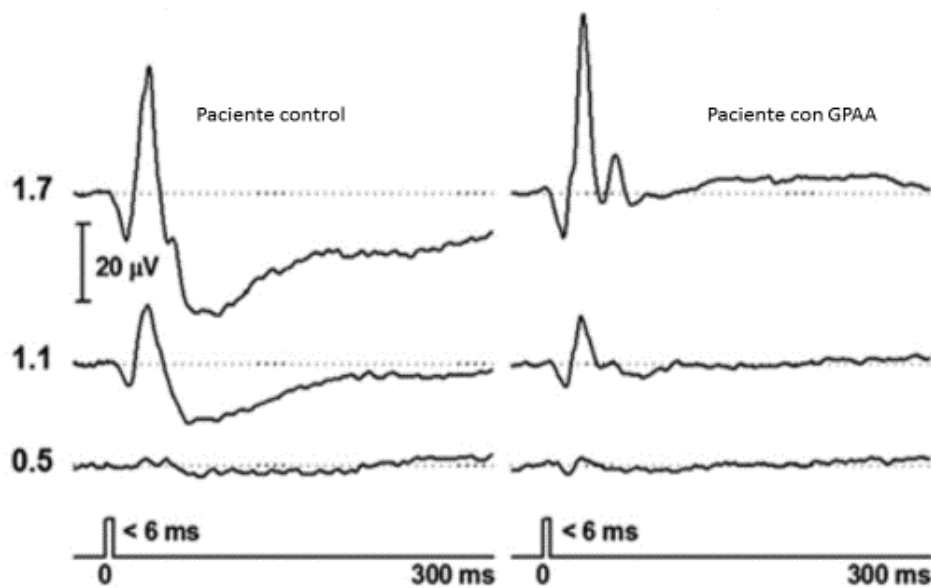


Figura 16. Imágenes de respuestas fotópicas negativas (PhNR) de un paciente de 67 años con glaucoma (derecha) y un control normal de la misma edad (izquierda). Se trata de flashes cortos ($< 6 \text{ ms}$) rojos (630 nm) sobre fondo azul saturado para bastones 3,7 log scot td.s (450 nm) (Cortesía de S. Viswanathan de la Universidad del Estado de Nueva York).

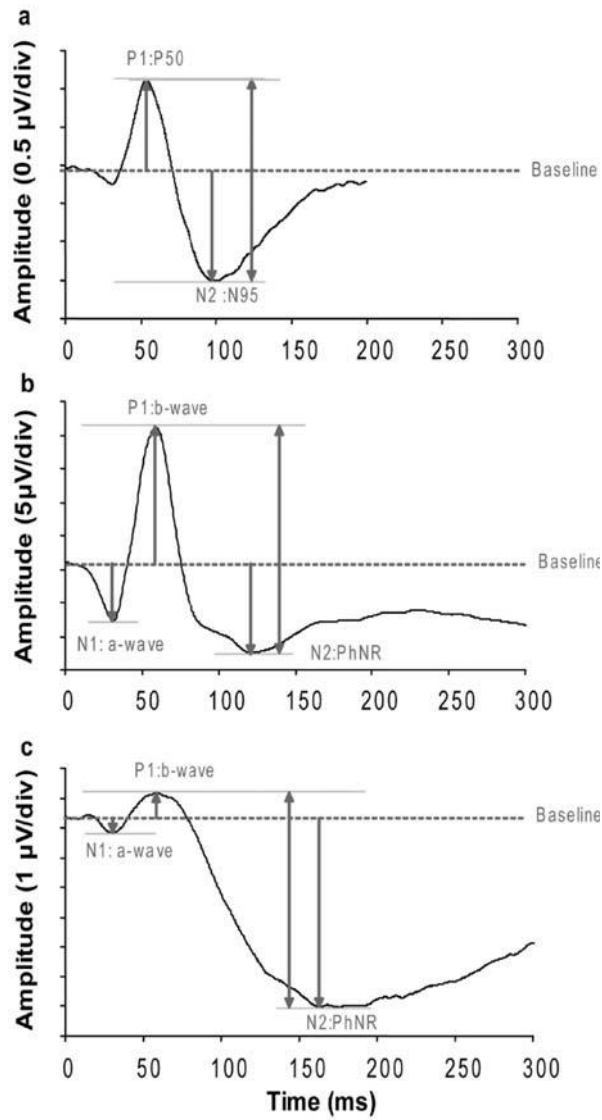


Figura 17: Tipos de Electroretinograma (ERG). (a: PERG, b: ERG conos L-M y c: ERG conos S). (Imagen tomada del Capítulo 3 del libro aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular del Dr. Zaragoza).

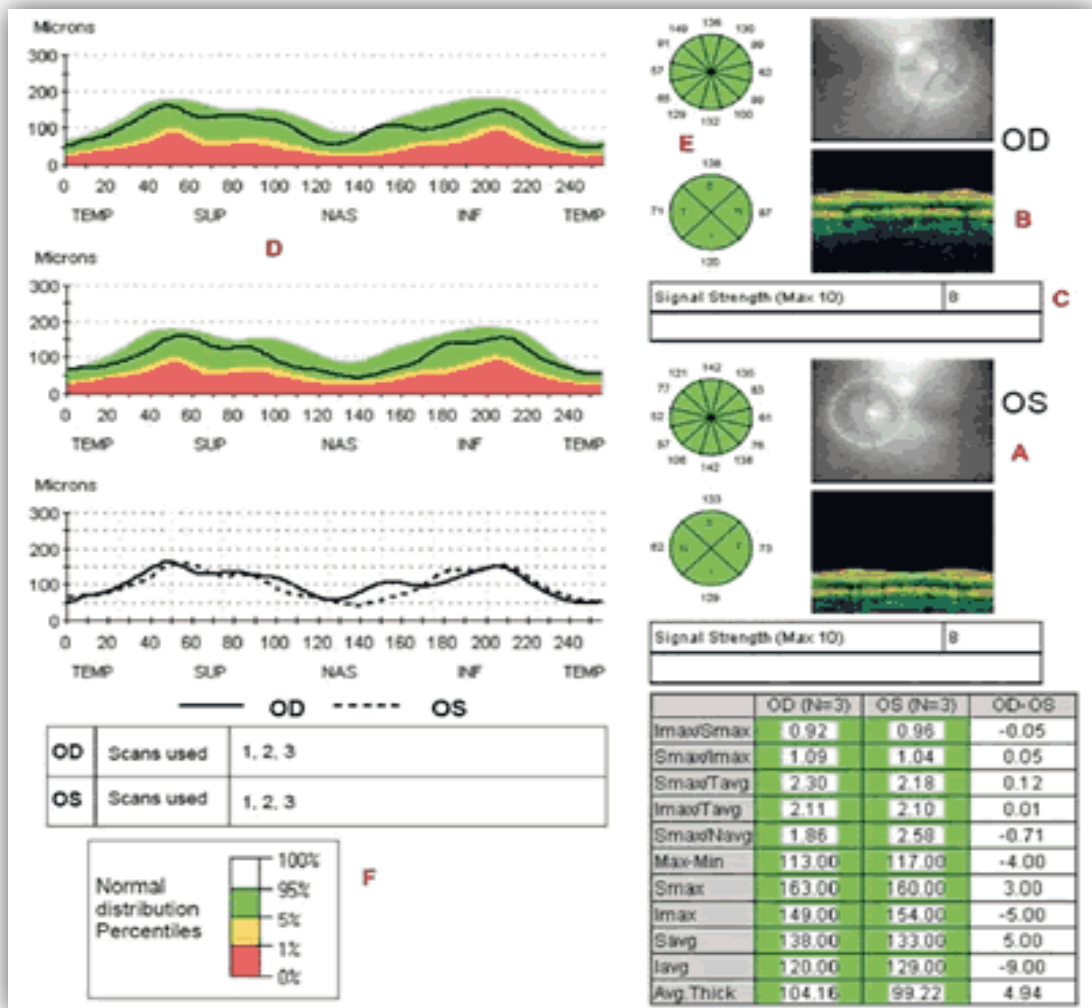


Figura 18. Hoja de resultados RNFL Thickness Average. Se observa el centrado correcto del círculo de exploración en la imagen de fondo (A), buena delimitación de la CFN (B) y signal strength superior a 5 (C). Tanto el perfil de espesor de corte explorado (D), como el grosor por sectores horarios y cuadrantes (E) están dentro de la normalidad (F).

TABLAS:

Autor, año	Tipo de anomalía descrita en PERG
<i>Glaucoma</i>	
Fiorentini y col, 1981	Reducción amplitud
Paspt y col, 1984	Reducción amplitud P50. Aumento latencia P50
Howe&Mitchell, 1984	Reducción amplitud P50 y N95
Trick, 1986	Reducción amplitud P50. Aumento latencia P50
Van den Berg, 1986	Reducción amplitud P50
Holder, 1987	Reducción amplitud P50 y N95
Drance y col, 1987	Reducción amplitud «steady-state»
Korth y col, 1989	Reducción amplitud «steady-state»
Odom y col, 1990	Reducción amplitud N95
Nesher&Trick, 1991	Reducción amplitud P50 y N95
Vaegan y col, 1995	Reducción amplitud P50 y N95
Scullica y col, 2002	Detecta daño precoz en células ganglionares.
Hood y col, 2005	Pacientes con GCS pueden tener PERG normal
Ventura y col, 2006	Detecta daño precoz en células ganglionares (PERGLA)
Tafreshi y col, 2010	La validez diagnóstica de la amplitud es similar a la perimetría automatizada
<i>Sospechosos de glaucoma</i>	
Trick, 1986, 1988	Reducción amplitud «steady-state» Aumento latencia
Weinstein y col, 1988	Reducción amplitud N95
Bach&Speidel-Fiaux, 1989	Reducción amplitud «steady-state»
Arden&O'Sullivan, 1992	Reducción amplitud N95
Fernández y col, 1994	Reducción amplitud N95
Ruben y col, 1994, 1995	Reducción amplitud N95 y «steady-state»
Korth, 1993, 1995	Reducción amplitud «steady-state»
Parisi y col, 2006	Identifica hipertensos oculares con daño precoz CFNR

Bach y col, 2006	Predice progresión a GCS en 1 año
Forte y col, 2010	Detecta daño funcional precoz en CFNR
Bode y col, 2011	Predice conversión a GCS (4 años).

TABLA 1. Estudios que han demostrado anomalías significativas del PERG en pacientes con glaucoma y en sospechosos de padecer glaucoma. (121,132,150,158–176)

1. El paciente debe de estar cómodamente sentado y con la cabeza estable.
2. La pantalla del monitor debe de estar situada como mínimo a un metro del paciente (para reducir las interferencias de los cambios del pattern).
3. El área de la retina estimulada debe ser mayor de 8° de ángulo visual (de lo contrario las amplitudes son pequeñas y se registra exclusivamente el área macular).
4. Los electrodos corneales no deben interferir con la visión de la imagen.
5. Instalar anestésico tópico.
6. Los electrodos no deben tocar la montura de la gafa.
7. Utilizar la mejor corrección óptica: la agudeza visual debe ser igual o mayor que 0,8.
8. El electrodo de referencia debe situarse en el canto externo orbitario homolateral.
9. Los cuadros del estímulo deben de tener al menos 30 minutos de arco. Con promedios de luminancia y contraste altos se obtienen mayores amplitudes, pero si el tamaño de los cuadros es grande (>50 minutos de arco), la respuesta es generada por cambios de luminancia local (componente P50).
10. Para obtener el PERG transitorio se deben usar estímulos entre 2 y 5 Hz.
11. La mejor estimulación se obtiene con el damero, ya que se obtienen respuestas mayores que con el estímulo de barras.
12. La estimulación binocular permite fijar mejor el punto central del monitor.
13. Si el paciente parpadea mucho, deben registrarse los estímulos en bloque de

pocos pases, dejando descansar al sujeto.

14. Una línea basal inestable puede deberse al lagrimeo o a la polarización de los electrodos.
15. Los trazados muy aplanados pueden deberse a un amplificador bloqueado.
16. Es aconsejable grabar 200 respuestas por gráfico y repetir la prueba de 2-4 veces, para promediar las respuestas y seleccionar la de mejor trazado.
17. El tiempo de análisis debe ser lo más corto posible: Con 200 ms es suficiente para registrar los componentes P50 Y N95.
18. Deben eliminarse la señal de la red eléctrica (50 Hz) y los artefactos musculares.

Tabla 2. Recomendaciones para la correcta adquisición del electroretinograma patrón.

Grosor corneal (micras)	Corrección de los valores en mmhg
445	7
455	6
465	6
475	5
485	4
495	4
505	3
515	2
525	1
535	1
545	0
555	-1
565	-1
575	-2
585	-3
595	-4
605	-4
615	-5
625	-6
635	-6
645	-7

Tabla 3. Tabla de ajuste de PIO en función del grosor corneal central.