

**“ESTUDIO Y SEGUIMIENTO DURANTE UN AÑO DE PACIENTES DE
NUESTRA ÁREA DE SALUD EN TRATAMIENTO CON UN FÁRMACO
HIPOTENSOR OCULAR TÓPICO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES, CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DEL TOMÓGRAFO RETINIANO
HEIDELBERG II Y EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE VARIOS FÁRMACOS
HIPOTENSORES OCULARES TÓPICOS”**

Dpto. de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica
Universidad de Murcia
2006

Tesis presentada en la Universidad de Murcia para optar al grado
de Doctor en Medicina

José Calzado Hinojosa



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DPTO. DE OFTALMOLOGÍA
OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Facultad de Medicina

D^a. María Paz Villegas Pérez, Catedrática de Universidad del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio y seguimiento durante un año de pacientes de nuestra área de salud en tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Características clínicas de los pacientes, capacidad diagnóstica del tomógrafo retiniano Heidelberg II y efectividad y seguridad de varios fármacos hipotensores oculares tópicos", realizada por D. José Calzado Hinojosa, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a tres de Julio de 2006.





UNIVERSIDAD
DE MURCIA

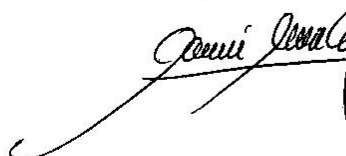

DPTO. DE OFTALMOLOGÍA
OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Facultad de Medicina

D. Jaime Miralles de Imperial Mora-Figueroa, Catedrático de Universidad del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio y seguimiento durante un año de pacientes de nuestra área de salud en tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Características clínicas de los pacientes, capacidad diagnóstica del tomógrafo retiniano Heidelberg II y efectividad y seguridad de varios fármacos hipotensores oculares tópicos", realizada por D. José Calzado Hinojosa, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a tres de julio de 2006



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DPTO. DE OFTALMOLOGÍA
OTORRINOLARINGOLOGÍA
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Facultad de Medicina

D^o. María Paz Villegas Pérez, Catedrática de Universidad del Área de Oftalmología y Director del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada "Estudio y seguimiento durante un año de pacientes de nuestra área de salud en tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Características clínicas de los pacientes, capacidad diagnóstica del tomógrafo retiniano Heidelberg II y efectividad y seguridad de varios fármacos hipotensores oculares tópicos", ha sido realizada por D. José Calzado Hinojosa, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Jaime Miralles de Imperial Mora-Figueroa y María Paz Villegas Pérez, y que el Departamento ha dado su conformidad para que sea presentada ante la Comisión de Doctorado.

Murcia, a 20 de junio de 2006




Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero reconocimiento a la Profra. María Paz Villegas Pérez, porque sin su dirección, apoyo, y dedicación incondicional no hubiese sido posible la realización de esta tesis doctoral. Muchas gracias por su paciencia y por las muchas horas dedicadas a este trabajo.

Muchas gracias al Prof. Jaime Miralles de Imperial por la dirección y el apoyo prestado. Para mi ha sido una gran satisfacción formarme como oftalmólogo en su Servicio de Oftalmología.

A la Dra. Amanda Ortiz Gomariz, compañera de residencia, gracias por su inestimable ayuda y dedicación.

A todos los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia por su colaboración y ayuda, especialmente a Dña. Encarna García Torralba, por su ayuda en la realización de los campo visuales de este estudio y a Dña. Ana Piñero García que se encargo pacientemente de organizar la agenda de las diferentes visitas.

A los oftalmólogos del Ambulatorio del Carmen de Murcia, gracias por remitirnos los pacientes al estudio.

Al personal de la Unidad de Investigación y de la Unidad Docente del Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, especialmente a la Dra. M.^a María del Carmen García Tirado y al Dr. Jesús Torio Durántez por la supervisión de la estadística de este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario de Ciudad de Jaén por su apoyo y comprensión, y por proporcionarme toda clase de facilidades para la redacción de este estudio.

A mi familia, a Marián, Irene y Gema por todo lo que han soportado estos meses. Sin vuestro apoyo, cariño y comprensión nada habría sido posible. A mis padres por haberme apoyado siempre.

A Marián
A Irene y a Gema
A mis padres

Lista de abreviaturas

CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina.
CSM	Del ingles: Cup shape measure (Medida de la morfología de la excavación).
c/g	Ciclos/grado.
DE	Desviación estándar.
D	Dioptría.
E/P	Relación diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila.
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto.
HTO	Hipertensión ocular.
HRT II	Del ingles: Heidelberg retinal tomograph II (Tomógrafo retiniano Heidelberg, versión II).
MAVC	Mejor agudeza visual corregida.
mm de Hg	Milímetros de mercurio.
mm	Milímetro.
mm²	Milímetro cuadrado.
mm³	Milímetro cúbico.
n	número de casos/ojos/pacientes.
µm	Micrómetro o micra.
º	Grados.
PALOC	Perimetría automatizada de longitud de onda corta.
PIO	Presión intraocular.
SITA	Del ingles: Swedish Interactive Threshold Algorithm (Algoritmo sueco de umbral interactivo).
u.log.	Unidad logarítmica.

Índice

INTRODUCCIÓN	1
I.- Definición de glaucoma	2
II.- Importancia del problema y prevalencia	2
III.- Tipos de Glaucoma	6
IV.- Factores de riesgo de glaucoma	8
IV.1.- Factores de riesgo de desarrollar un glaucoma a partir de una hipertensión ocular.	10
V.- Anatomía-fisiología del glaucoma	13
V.1.- Anatomía y fisiología del nervio óptico.....	13
V.1.1.- La cabeza del nervio óptico.....	14
V.1.1.1.- Capa superficial de fibras nerviosas de la retina.....	14
V.1.1.2.- Región prelaminar.....	15
V.1.1.3.- Región laminar.....	15
V.1.1.4.- Región retrolaminar.....	16
V.1.2.- Vascularización del nervio óptico.....	17
V.1.2.1.- Irrigación arterial de la cabeza del nervio óptico.....	17
V.1.2.2.- Drenaje venoso.....	18
V.1.3.- Fisiología del nervio óptico.....	18
V.1.4.- Lesión glaucomatosa.....	19
V.1.5.- Teorías sobre la lesión glaucomatosa.....	20
V.1.5.1.- La muerte de la células ganglionares de la retina en el glaucoma.....	21
V.2.- Anatomía y fisiología del sistema acuoso.....	23
V.2.1.- Presión intraocular.....	23
V.2.2.- Humor acuoso.....	23
V.2.3.- Producción de humor acuoso.....	24
V.2.3.1.- El cuerpo ciliar.....	24
V.2.3.2.- Mecanismos de producción.....	25
V.2.4.- Eliminación de humor acuoso.....	26
V.2.4.1.- Eliminación convencional (trabecular).....	26
V.2.4.2.- Eliminación no convencional (uveoescleral).....	28
VI.- Métodos de diagnóstico	30
VI.1.- Presión intraocular.....	32
VI.1.1.- Tonometría.....	32
VI.1.1.1.- Tonometría de Goldmann.....	32
VI.1.1.2.- Otros tonómetros.....	33
VI.1.2.- Presión intraocular normal.....	35
VI.1.3.- Presión intraocular y espesor corneal.....	36
VI.2.- Gonioscopia.....	40
VI.2.1.- Tipos de lentes de gonioscopia.....	40

VI.2.1.1.- Gonioscopia directa.....	40
VI.2.1.2.- Gonioscopia Indirecta.....	41
VI.2.2.- El ángulo normal.....	41
VI.2.2.1.- Iris.....	42
VI.2.2.2.- Cuerpo ciliar o “banda ciliar.....	42
VI.2.2.3.- Espolón escleral.....	42
VI.2.2.4.- Malla trabecular.....	42
VI.2.2.5.- Canal de Schlemm.....	42
VI.2.2.6.- Línea de Schwalbe.....	43
VI.2.2.7.- Vasos sanguíneos del ángulo.....	43
VI.2.3.- Amplitud del ángulo.....	43
VI.2.3.1.- La Clasificación de Shaffer.....	43
VI.2.3.2.- El signo de Vena.....	44
VI.3.- Papila óptica y capa de fibras nerviosas retinianas.....	45
VI.3.1.- Examen.....	47
VI.3.1.1.- Valoración cualitativa.....	48
VI.3.1.1.1.- Tamaño y forma del anillo neuro-retiniano	48
VI.3.1.1.2.- Hemorragias peripapilares.....	50
VI.3.1.1.3.- Atrofia parapapilar	50
VI.3.1.1.4.- Vasos circumlineares “desnudos”.....	52
VI.3.1.1.5.- Aspecto de la capa de fibras nerviosas.....	52
VI.3.1.2.- Valoración cuantitativa.....	54
VI.3.1.2.1.- Tamaño de la papila (diámetro vertical).....	54
VI.3.1.2.2.- Relación diámetro excavación vertical/diámetro papilar vertical.....	56
VI.3.1.2.3.- Espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas.....	58
VI.3.2.- Técnicas de imagen en el glaucoma.....	58
VI.3.2.1.- Fotografía de la papila y de la capa de fibras nerviosas.....	59
VI.3.2.1.1.- Las fotografías en color de la papila.....	59
VI.3.2.1.2.- Las fotografías de la capa de las fibras nerviosas de la retina.....	59
VI.3.2.2.- Láser confocal de barrido Heidelberg II	60
VI.3.2.2.1.- Parámetros topográficos: El CSM.....	63
VI.3.2.2.2.- El análisis de regresión del Moorfields	66
VI.3.2.2.3.- Otras fórmulas	68
VI.3.2.2.4.- Factores que influyen la precisión diagnóstica de la topografía papilar.	72
VI.3.2.2.5.- Parámetros topográficos y perimetría.....	73
VI.3.2.3.- Polarimetría láser escáner.....	75
VI.3.2.4.- Tomografía de coherencia óptica.....	77
VI.4.- Campo visual.....	80
VI.4.1.- Técnicas perimétricas.....	80
VI.4.1.1.- Perimetría cinética.....	81

VI.4.1.2.- Perimetría estática.....	81
VI.4.1.2.1.- Perimetría estática automatizada de umbral.....	82
VI.4.1.2.2.- Estrategia supraumbral.....	83
VI.4.2.- Apostilbios y decibelios.....	83
VI.4.3.- Test de referencia para el glaucoma.....	84
VI.4.3.1.- Técnicas convencionales.....	85
VI.4.3.1.1.- Los programas 24-2 o 30-2 del perímetro Humphrey® y el programa 32 del perímetro Octopus®.....	85
VI.4.3.1.2.- El programa G1 de Octopus®	85
VI.4.3.2.- Técnicas rápidas: Estrategia SITA de Humphrey® y TOP para Octopus®.....	85
VI.4.3.3.- Técnicas no convencionales.....	89
VI.4.3.3.1.- Perimetría azul sobre amarillo	89
VI.4.3.3.2.- Perimetría de doble frecuencia	90
VI.4.3.3.3.- Perimetría Flicker.....	91
VI.4.3.3.4.- Perimetría Pulsar.....	92
VI.4.3.3.5.- High Pass Resolution Perimetry	92
VI.4.4.- Interpretación del examen perimétrico.....	92
VI.4.4.1.- Índices de fiabilidad.....	92
VI.4.4.2.- Representación gráfica de la perimetría: Mapas del campo visual.....	93
VI.4.4.2.1.- Valores en decibelios.....	93
VI.4.4.2.2.- Escala de grises.....	94
VI.4.4.2.3.- Desviación total.....	94
VI.4.4.2.4.- Desviación del patrón.....	94
VI.4.4.3.- Índices numéricos globales.....	95
VI.4.4.3.1.- DM (Desviación media).....	95
VI.4.4.3.2.- PSD (Pattern standard deviation o desviación estándar del patrón).....	96
VI.4.4.3.3.- SF (Short term fluctuation o fluctuación a corto plazo).....	96
VI.4.4.3.4.- CPSD (Corrected Pattern Standard Deviation o desviación estándar del patrón corregida).....	96
VI.4.4.3.5.- Índices de probabilidad.....	97
VI.4.4.4.- Test del hemisferio para glaucoma.....	97
VI.4.5.- El campo visual glaucomatoso.....	97
VI.4.5.1.- Fluctuación a largo plazo.....	98
VI.4.5.2.- Comparación de un ojo con otro.....	98
VI.4.5.3.- Criterios diagnósticos de daño glaucomatoso del campo visual.....	99
VI.4.6.- Clasificaciones.....	100
VI.4.6.1.- Clasificación de Hodapp.....	100
VI.4.6.2.- Clasificación basada en el número y profundidad de los puntos con defecto...	101
VI.4.6.3.- Clasificaciones basadas en los índices perimétricos.....	101
VI.4.7.- Empeoramiento del campo visual.....	102

VI.4.7.1.- Programas de análisis del cambio.....	103
VI.4.7.1.1.- Análisis de probabilidad de cambio del glaucoma.....	103
VI.4.7.1.2.- Progressor (análisis de regresión lineal punto a punto).....	103
VI.4.7.2.- Criterios de la Sociedad Europea del Glaucoma para la progresión del defecto campimétrico.....	104
VI.5.- Flujo sanguíneo.....	106
VI.6.- Test sensibilidad al contraste.....	109
VII.-Tratamiento del Glaucoma.....	113
VII.1.- Cuándo iniciar el tratamiento médico en el glaucoma. ¿A quien tratar?.....	115
VII.2.- Eficacia del tratamiento antiglaucomatoso.....	120
VII.2.1.- Eficacia del tratamiento en la hipertensión ocular.....	120
VII.2.2.- Eficacia del tratamiento en el glaucoma de ángulo abierto.....	121
VII.3.- La presión intraocular objetivo (PIO diana).....	124
VII.4.- Tratamiento médico inicial en el glaucoma: La monoterapia.....	127
VII.4.1.- Antagonistas adrenérgicos: Betabloqueantes	129
VII.4.1.1.- Mecanismo de acción.....	129
VII.4.1.2.- Posología.....	129
VII.4.1.3.- Grupos.....	129
VII.4.1.4.- Contraindicaciones principales.....	131
VII.4.1.5.- Efectos secundarios principales.....	131
VII.4.1.5.1.- No selectivos.....	131
VII.4.1.5.2.- Beta-1 selectivos.....	132
VII.4.1.6.- Interacciones farmacológicas.....	132
VII.4.1.7.- Periodo de lavado.....	132
VII.4.2.- Agonistas adrenérgicos: Simpaticomiméticos.....	133
VII.4.2.1.- Mecanismo de acción.....	133
VII.4.2.2.- Grupos.....	133
VII.4.2.3.- Mecanismo de acción.....	134
VII.4.2.4.- Posología.....	135
VII.4.2.5.- Contraindicaciones principales.....	135
VII.4.2.6.- Efectos secundarios más frecuentes.....	135
VII.4.2.7.- Interacciones farmacológicas.....	135
VII.4.2.8.- Periodo de lavado.....	136
VII.4.3.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica.....	136
VII.4.3.1.- Mecanismo de acción.....	136
VII.4.3.2.- Grupos.....	136
VII.4.3.2.1.- Orales.....	136
VII.4.3.2.2.- Tópicos.....	136
VII.4.3.3.- Posología.....	137
VII.4.3.4.- Contraindicaciones principales.....	137

VII.4.3.5.- Efectos secundarios.....	137
VII.4.3.5.1.- Tópicos.....	137
VII.4.3.5.2.- Orales.....	138
VII.4.3.6.- Interacciones farmacológicas.....	139
VII.4.3.7.- Periodo de lavado.....	139
VII.4.3.8.- Efectos sobre el flujo sanguíneo ocular.....	139
VII.4.4.- Análogos de las prostaglandinas.	139
VII.4.4.1.- Grupos.....	139
VII.4.4.2.- Mecanismo de acción.....	142
VII.4.4.3.- Contraindicaciones principales.....	142
VII.4.4.4.- Efectos secundarios.....	142
VII.4.4.4.1.- Locales.....	142
VII.4.4.4.2.- Sistémicos.....	143
VII.4.4.5.- Interacciones farmacológicas.....	144
VII.4.4.6.- Periodo de lavado.....	144
VII.5.- Complimentación.....	145
VIII.- Calidad de vida.....	148
OBJETIVOS.....	149
PACIENTES Y MÉTODOS.....	151
I.- Participantes.....	154
I.1.- Criterios de inclusión.....	154
I.2.- Criterios de exclusión.....	154
I.2.1.- Condición ocular.....	154
I.2.2.- Enfermedades concomitantes.....	155
I.2.3.- Condiciones propias del sexo femenino.....	155
I.2.4.- Condiciones generales.....	155
I.3.- Criterios de exclusión durante el estudio.....	155
II.- Diseño del estudio.....	156
II.1.- Tipo de estudio.....	156
II.2.- Esquema general del estudio.....	156
III.- Historia clínica.....	158
III.1.- Anamnesis.....	158
III.2.- Cuestionario de síntomas oculares.....	159
III.3.- Exploración.....	159
III.3.1.- Agudeza visual.....	159
III.3.2.- Test de sensibilidad al contraste.....	160
III.3.3.- Biomicroscopía.....	160
III.3.4.- Presión intraocular.....	160

III.3.5.- Gonioscopía.....	161
III.3.6.- Funduscopia.....	161
III.4.- Pruebas complementarias.....	162
III.4.1.- Paquimetría.....	162
III.4.2.- Topografía de la papila óptica.....	162
III.4.3.- Campimetría.....	164
III.5.- Criterios diagnósticos.....	165
III.6.- Criterios de tratamiento.....	166
III.7.- Resultados de la topografía.....	167
IV - Análisis de los datos.....	168
RESULTADOS.....	170
I.- Características demográficas y clínicas.....	172
I.1.- Grupo inicial de pacientes.....	172
I.1.1.- Antecedentes personales	172
I.1.2.- Antecedentes oftalmológicos.....	174
I.1.3.- Antecedentes familiares de glaucoma.....	178
I.1.4.- Mejor agudeza visual corregida (MAVC).....	178
I.1.5.- Color del iris.....	179
I.1.6.- Presión intraocular en la primera visita.....	179
I.1.7.- Papila.....	180
I.1.8.- Espesor corneal central.....	180
I.2.- Grupo de excluidos y abandonos.....	181
I.2.1.- Situación de los pacientes.....	181
I.3.- Grupo de estudio.....	183
I.3.1.- Antecedentes personales.....	183
I.3.2.- Antecedentes oftalmológicos.....	185
I.3.3.- Antecedentes personales.....	188
I.3.4.- Mejor agudeza visual corregida.....	188
I.3.5.- Color del iris.....	188
I.3.6.- Presión intraocular.....	188
I.3.7.- Papila.....	189
I.3.8.- Espesor corneal central.....	189
II.- Diagnóstico clínico final.....	191
II.1.- Diagnóstico clínico final por ojos.....	191
II.2.- Diagnóstico clínico final por pacientes.....	195
III.- Características clínicas y factores de riesgo de glaucoma en los diferentes grupos diagnósticos.....	198
III.1.- Características clínicas y factores de riesgo por pacientes.....	200
III.2.- Características clínicas y factores de riesgo por ojos.....	205

IV.- Exploraciones realizadas	205
IV.1.- Sensibilidad al contraste.....	205
IV.1.1.-Ojos derechos.....	211
IV.1.2.-Ojos izquierdos.....	218
IV.2.- Mejor agudeza visual corregida.....	221
IV.3.- Análisis de la presión intraocular.....	221
IV.3.1.- Presión intraocular en el grupo completo de estudio y en los grupos con y sin tratamiento.....	225
IV.3.2.- Presiones intraoculares de los pacientes del grupo con tratamiento según el fármaco asignado.....	225
IV.3.3.- Eficacia de los fármacos utilizados.....	227
IV.3.4.- Presión intraocular en los diferentes grupos diagnósticos.....	231
IV.4.- Comparación de los tonómetros Perkins y Tonopen.....	233
IV.5.- Espesor corneal central.....	235
IV.6.- Topografía de láser confocal Heidelberg	243
IV.6.1.- Análisis de los parámetros cuantitativos.....	243
IV.6.1.1.- Ojos derechos.....	243
IV.6.1.2.- Ojos izquierdos.....	249
IV.6.2.- Análisis de los resultados del análisis de regresión de Moorfields.....	261
IV.6.2.1.- Ojos derechos.....	261
IV.6.2.2.- Ojos izquierdos.....	265
IV.6.3.- Concordancia de diagnósticos.....	269
IV.6.4.- Sensibilidad y especificidad.....	270
IV.6.5.- Análisis de las topografías realizadas.....	275
IV.6.5.1.- Validez de las topografías y edad media de los pacientes.....	275
IV.6.5.2.- Validez de las topografías y mejor agudeza visual corregida	277
IV.6.5.3.- Validez de las topografías y equivalente esférico.....	279
IV.6.5.4.- Criterios de validez.....	281
IV.6.5.4.1.- Desviación estándar de la topografía.....	281
IV.6.5.4.2.- Ejemplo de topografías papilares válidas y no válidas.....	282
IV.7.- Campimetría.....	285
IV.7.1.- Ojos derechos.....	285
IV.7.2.- Ojos izquierdos.....	291
IV.7.3.- Análisis de las campimetrías realizadas.....	298
IV.7.3.1.- Validez de las campimetrías y edad media de los pacientes.....	298
IV.7.3.2.- Validez de las campimetrías y mejor agudeza visual corregida	300
IV.7.3.3.- Validez de las campimetrías y equivalente esférico.....	301
V.- Tratamiento	303
V.1.- Análisis de las molestias oculares en los grupos con y sin tratamiento.....	303
V.2.- Análisis de las molestias oculares en el grupo con tratamiento.....	310

V.3.- Causas de exclusión en el grupo con tratamiento.....	317
V.4.- Tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar niveles de PIO mayores o iguales de 23 mm de Hg.....	319
DISCUSIÓN	321
I.- Composición y características de la muestra	322
I.1.- Presión intraocular sin tratamiento.....	322
I.2.- Sexo de los pacientes.....	324
I.3.- Edad de los pacientes.....	325
II.- Criterios de inclusión y exclusión	326
III.- Exploración de los pacientes	328
IV.- Criterios utilizados para el diagnóstico clínico final	331
V.- Diagnóstico clínico final y diferencia de diagnósticos	333
VI.- Coste del tratamiento hipotensor ocular	336
VII.- Análisis de las características clínicas y posibles factores de riesgo presentes en la muestra en los diferentes grupos diagnósticos	339
VII.1.- Edad y grupos diagnósticos.....	339
VII.2.- PIO y grupos diagnósticos.....	341
VII.3.- Miopía y grupos diagnósticos.....	343
VII.4.- Antecedentes familiares de glaucoma.....	344
VII.5.- Enfermedades cardiovasculares y otras que pudieran agravarlas.....	345
VII.6.- Espesor corneal central	349
VIII.- Exploraciones realizadas	350
VIII.1.- Sensibilidad al contraste.....	350
VIII.2.- Análisis de la presión intraocular.....	355
VIII.2.1.- Presión intraocular en el grupo completo de estudio	355
VIII.2.2.- Eficacia de los fármacos utilizados.....	356
VIII.3.- Tonopen vs Perkins.....	358
VIII.4.- Espesor corneal central.....	360
VIII.5.- Topografía papilar con el láser confocal de barrido Heidelberg.....	365
VIII.5.1.- Análisis de los parámetros cuantitativos.....	365
VIII.5.2.- Concordancia de diagnósticos.....	367
VIII.5.3.- Sensibilidad y especificidad.....	369
VIII.5.4.- Análisis de las topografías realizadas.....	373
VIII.6.- Campimetría.....	376
XI.- Tratamiento	381
IX.1.- Análisis de las molestias oculares.....	381
IX.2.- Causas de exclusión en el grupo con tratamiento.....	386
IX.3.- Periodo de lavado de los fármacos en el estudio	386

CONCLUSIONES	393
BIBLIOGRAFÍA.....	395

Introducción

I.- Definición de Glaucoma

El término glaucoma se utiliza para designar a una familia de enfermedades que cursan con una neuropatía óptica progresiva que produce de una forma lenta la muerte de las células ganglionares de la retina, por lo que puede conducir a la ceguera. El glaucoma se asocia frecuentemente, pero no siempre, a una presión intraocular (PIO) estadísticamente elevada. Por ello, se distinguen glaucomas de presión elevada y glaucomas normotensionales o de baja tensión (Stamper y cols, 1999a; EGS, 2003c).

El glaucoma se caracteriza además, por producir unos cambios morfológicos y funcionales específicos y muy característicos. Los cambios morfológicos se observan en la papila y en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y consisten, fundamentalmente, en un aumento de la excavación papilar, un adelgazamiento del rodete neuro-retiniano papilar y defectos de relleno de la CFNR. Los cambios funcionales consisten en defectos de la percepción del color, de la sensibilidad al contraste y defectos del campo visual (Stamper y cols., 1999a; Alward, 2001a; Duch y Lillo, 2002).

II.- Importancia del problema y prevalencia

Diversos estudios indican que el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo (Quigley, 1996; Hymán y cols., 2001). Así, se ha calculado que en el año 2000 más de 66,8 millones de personas en todo el mundo padecían glaucoma y que más de 6,7 millones de personas se consideraban legalmente ciegos a causa de esta enfermedad (Quigley, 1996; Thylefors y Negrel, 1994). También se determinó que en el año 2002, de 37 millones de personas que estaban ciegos a nivel mundial, el 47,8% lo estaban debido a catarata y el 12,3% debido al glaucoma (Resnifoff y cols., 2004). En un reciente estudio Quigley y Broman (2006) estimaron que el número de personas con glaucoma en el mundo será de 60,5 millones en el año 2010 y 79,6 millones en el año 2020.

En Estados Unidos se ha calculado que más de 2,5 millones de personas padecen glaucoma y que más de 130.000 personas están ciegas legalmente por causa de esta enfermedad (Quigley y Vitales, 1997). La principal causa de ceguera en los habitantes de aquel país y de raza blanca es en la actualidad la degeneración macular asociada a la edad (54,4%), mientras que en los habitantes de raza negra de aquel país, más del 60% de las cegueras son debidas a cataratas y glaucoma (Congdon y cols., 2004).

En los países desarrollados menos del 50% de los pacientes con glaucoma son diagnosticados, y en los países en vías de desarrollo, el porcentaje del conocimiento de la enfermedad es aun menor (Dielemans y cols., 1994; Quigley, 1996; Michell y cols., 1996).

En el estudio "Framingham" (Leibowitz y cols., 1980) se estudiaron 2631 hombres y mujeres de entre 52 y 85 años, la prevalencia de glaucoma fue de 1,6%.

En el estudio de "Baltimore" (Tielsch y cols., 1991; Sommer y cols., 1991), en una muestra de 5308 individuos mayores de 40 años de raza blanca y negra, la prevalencia de glaucoma en blancos fue de 1,7% y en negros de 5,6%, variando del 1,2% de los afroamericanos de 40-49 años hasta el 11,3% en los que tenían 80 o más años.

Lein y cols. (1992), en el estudio de "Beaver Dam", estudiaron 4926 personas en Wisconsin (EE.UU), de edades comprendidas entre los 43 y 86 años, encontraron una prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) del 2,1%, variando la prevalencia del 1,3% para los pacientes entre 60 y 65 años hasta el 6,3% para el grupo entre 80 y 85 años de edad.

En el estudio de "Róterdam", Dielemans y cols. (1993), realizaron un estudio con 3062 personas de edad igual o mayor de 55 años en Róterdam (Holanda). La prevalencia de GPAA fue de 1,10% y dicha prevalencia se incrementaba desde 0,2% para el grupo de edad de 55 a 39 años hasta 3,3% para el grupo entre los 85-89 años.

Leske y cols. (1995), en el estudio de las "Barbados", estudiaron a 4709 individuos de entre 40 a 85 años de edad. La mayor parte de los sujetos (más del 90%) era de raza negra. La prevalencia en la población negra fue del 7% mientras que en los mulatos fue del 3,3% y del 0,8% en la población blanca.

En el estudio de “Blue Mountains” en Sydney (Australia), Mitchell y cols. (1995) en una muestra de 3241 individuos de raza blanca, entre 49 y 97 años, la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto fue del 3%. En las personas menores de 60 años, la prevalencia era 0,4%, en las personas entre 60 y 69 años de edad la prevalencia fue del 1,3%, entre los 70 y 79 años de edad la prevalencia fue del 4,7% y en mayores de 80 años del 11,4%.

De todos los trabajos mencionados, se deduce que en la población blanca caucásica, la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto, oscila entre el 1,1% y el 3% y que la prevalencia aumenta con la edad. Asimismo, que la prevalencia del glaucoma es superior en las personas de raza negra.

En España, los estudios epidemiológicos realizados sugieren que la prevalencia del glaucoma es similar a la observada en otros países europeos y, en general, en la raza blanca caucásica. Así, Gutiérrez y cols. en 1982, en un estudio retrospectivo de 699 pacientes mayores de 40 años que habían consultado en una clínica oftalmológica, realizado en Tenerife, documentaron que la prevalencia de glaucoma era de 1,7%. Sin embargo, en otro estudio realizado por el mismo autor, en una población de Las Palmas de Gran Canaria, examinaron a 304 personas mayores de 30 años que acudieron a la consulta oftalmológica por cualquier motivo, la prevalencia de glaucoma fue de 4,20% (Gutiérrez y cols., 1985).

Torquet y Moreno (1984) en Teruel, examinaron a 915 personas de entre 14 y 85 años que acudieron voluntariamente, la prevalencia de glaucoma fue de 4,3 %.

En 1990, De la Vega y cols. en un estudio realizado en una población de Alicante con 848 individuos de edades superiores a los 40 años, se obtuvo una prevalencia de 3,5%.

Zafra y cols. en 2000 realizaron un estudio de despistaje de glaucoma en 455 individuos de edades entre los 18 y 91 años que acudían por otros motivos al centro de salud de una población de Murcia y encontraron una prevalencia de glaucoma de 1,54%. Este estudio posiblemente ha subestimado la prevalencia de glaucoma, ya que no fueron admitidos en el estudio los pacientes que conocían padecer esta enfermedad.

Antón y cols. (2004) en un estudio epidemiológico transversal, realizado en Segovia, con 569 pacientes de edades comprendidas entre los 40 y 79 años, encontraron una prevalencia en la población de 2,1% para glaucoma y 1,7% para hipertensión ocular (HTO), similar a la estimada en estudios previos realizados en una población predominantemente caucásica (Lein y cols., 1992; Dielemans y cols., 1993). Lo que representa 840000 pacientes con glaucoma y 680000 pacientes con HTO.

III.- Tipos de glaucoma

Aunque el glaucoma puede clasificarse de muchas formas, se utilizó la clasificación que se basa en la etiología, la edad del diagnóstico y el mecanismo que provoca el aumento de la presión intraocular (Shields y cols., 1996; Alward, 2000g; EGS, 2003c).

Etiología

De acuerdo con la etiología el glaucoma se divide en dos formas:

- *Glaucomas primarios*, que son aquellos que no se asocian con alteraciones sistémicas ni oculares que puedan justificar esta patología.
- *Glaucomas secundarios*, que son los debidos a alteraciones oculares o sistémicas que alteran la dinámica del humor acuoso.

Edad

Si el glaucoma aparece en niños de hasta 3 años, se denomina *glaucoma congénito*. Se elige esta edad porque es cuando el ojo deja de crecer en respuesta al aumento de la PIO. Los niños que presentan glaucoma antes de los tres años generalmente tienen un bupftalmos, estrías de Haab y otros signos de crecimiento ocular excesivo. El *glaucoma juvenil* se diagnostica entre los 3 y los 35 años y el del *adulto* en mayores de 35 años.

Mecanismo de resistencia al flujo acuoso

Los diferentes tipos de glaucoma se clasifican según los cambios que suceden en la cámara anterior y que así mismo conllevan un aumento de la PIO. Las tres principales categorías de glaucoma son el del desarrollo, el de ángulo abierto y el de ángulo cerrado. Algunos glaucomas tienen mecanismos de producción de ángulo abierto y cerrado.

- *Glaucomas del desarrollo* son los que se producen por anomalías del desarrollo del ángulo de la cámara anterior que producen una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso.
- *Glaucomas de ángulo abierto*, son aquellos en los que el ángulo irido-corneal esta abierto. En este tipo de glaucoma se observa una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso, que se cree que se debe

a una alteración directa de las estructuras involucradas en el drenaje del humor acuoso.

- *Glaucomas de ángulo cerrado*, son aquellos en los que el ángulo de la cámara anterior es muy estrecho o está cerrado completamente. En este tipo de glaucoma la salida del acuoso está bloqueada por la raíz del iris, que se encuentra en aposición al trabeculum.

En este estudio se seleccionó a pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto, es decir pacientes, mayores de 35 años, con glaucoma, sin alteraciones sistémicas ni oculares que puedan justificar esta patología y con ángulo irido-corneal abierto.

El riesgo relativo de GPAA aumenta gradualmente con el nivel de PIO, y no hay evidencia de que exista una PIO umbral que determine el inicio de la enfermedad. Se sospecha que otros factores de riesgo, aparte de la PIO, tienen una mayor importancia en los casos en los que coexisten una neuropatía óptica glaucomatosa con unos niveles de PIO bajos (PIO estadísticamente normal). El GPAA se ha subdividido, de forma arbitraria en formas de Alta Presión (PIO > 21 mm de Hg) y de Presión Normal (PIO < 22 mm de Hg) para reflejar éste hecho, aunque puede que se trate de una variedad de neuropatías con sensibilidad variable a la PIO (EGS, 2003c). Por lo tanto dentro del GPAA del adulto podemos distinguir (Alward, 2000g; EGS, 2003c):

- Glaucoma primario de ángulo abierto / Glaucoma de Presión Alta.
- Sospecha de Glaucoma primario de ángulo abierto.
- Glaucoma primario de ángulo abierto / Glaucoma de Presión Normal.
- Sospecha de Glaucoma primario de ángulo abierto / Glaucoma de Presión Normal.

Un paciente con una PIO elevada y sin hallazgos patológicos en la papila, en la CFNR y en el campo visual, se clasifica como hipertenso ocular. Debido a que este proceso aparece generalmente en pacientes con ángulos abiertos, de apariencia normal, muchos autores lo incluyen dentro de los GPAA (Alward, 2000g; EGS, 2003c).

IV.- Factores de riesgo de glaucoma

Clásicamente el glaucoma siempre ha sido asociado a una PIO elevada, por lo que desde hace mucho tiempo se ha reconocido que la PIO elevada era el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, en algunos estudios poblacionales se observó que en la mitad de los pacientes con glaucoma, la PIO estaba dentro del intervalo “normal” determinado estadísticamente (10-21 mm de Hg; Sommer y cols., 1991b), por lo que debían de existir otros factores de riesgo asociados con el aumento de prevalencia del daño glaucomatoso. Los factores de riesgo asociados con un aumento de la prevalencia de la enfermedad glaucomatosa son los siguientes (EGS, 2003b):

- Nivel de presión intraocular. El riesgo de desarrollar daño glaucomatoso aumenta cuando la PIO aumenta (particularmente cuando es mayor de 30 mm de Hg). Cuanto más alta es la PIO, mayor es el riesgo del paciente de desarrollar daño glaucomatoso del nervio óptico y mayor la prevalencia de glaucoma (Ekström, 1996; Sommer y cols., 1991b; Gordon y cols., 2002; Mitchell y cols., 1996).

Con respecto a que nivel de PIO condiciona por sí mismo un riesgo elevado de daño glaucomatoso no existe consenso en las diferentes publicaciones existentes en la literatura, fijando valores superiores a los 30 o incluso los 35 mm de Hg. Tuulonen y cols., (2003) establecen que una PIO de 22 – 29 mm de Hg incrementa el riesgo de glaucoma de 10 a 13 veces y una PIO mayor de 30 – 35 mm de Hg lo incrementan en 40 veces. Para Polo y cols. (2003) una cifra de PIO igual o mayor de 28 mm de Hg podría justificar el iniciar un tratamiento antiglaucomatoso.

- Edad. La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad (Klein y cols., 1992; Dielemans y cols., 1994; Mitchell y cols., 1996; Tuck y Crick., 1998; Wensor y cols., 1998; Nemesure y cols., 2003; Gordon y cols., 2002; Georgopoulos y cols., 1997), doblándose el riesgo cada 10 años (Tuulonen y cols., 2003).

- Raza. La prevalencia de glaucoma de glaucoma primario de ángulo abierto es mayor en la raza negra (Sommer y cols., 1991; Leske y cols., 1994; Friedman y cols., 2004), y en personas residentes en EEUU originarias de Sudamérica (Quigley y cols., 2001; Varma y cols., 2004).
Otros tipos de glaucoma tienen mayor prevalencia también en determinadas razas. Por ejemplo, el glaucoma de ángulo cerrado tiene mayor prevalencia en poblaciones del este de Asia (Wadhwa y Higginbotham, 2005; Yip y Foster, 2006).
- Miopía. La miopía es un factor de riesgo universalmente aceptado para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto y de glaucoma pigmentario (Grodum y cols., 2001; Mitchell y cols., 1999; Georgopoulos y cols., 1997; Wong y cols., 2003). La presencia de miopía incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de glaucoma (Tuulonen y cols., 2003), sobre todo en pacientes con más de – 4 dioptrías (D; EGS, 2003b).
- Pseudoexfoliación, sobre todo en pacientes mayores de 65 años (Elström, 1993; Mitchell y cols., 1999a; EGS, 2003b). El riesgo de glaucoma se incrementa de 3 a 9 veces en los pacientes con pseudoexfoliación (Tuulonen y cols., 2003).
- Antecedentes familiares de glaucoma. La prevalencia de glaucoma es mayor en los individuos con antecedentes familiares de glaucoma (Nemesure y cols., 1996; Nemesure y cols., 2001; Wolfs y cols., 1998; Tielsch y cols., 1994), el riesgo de glaucoma en personas con antecedentes familiares de glaucoma aumenta de 3 a 9 veces (Tuulonen y cols., 2003).
- Factores de riesgo cardiovascular. Se ha documentado que los pacientes con glaucoma presentan, con mayor frecuencia, diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares, como las siguientes:
 - Enfermedad Cerebral (Ong y cols., 1995; Pache y Flammer, 2006).
 - Enfermedad Cardiovascular (Pache y Flammer, 2006).

- Vasoespasmo: manos y pies fríos, fenómeno de Raynaud y migraña (Phelps y Corbett, 1985; Broadway y Drance, 1998; Flammer y cols., 2001; Pache y Flammer, 2006).
- Hipotensión sistémica nocturna (Hayreh y cols., 1994; Leske y cols., 2002; Pache y Flammer, 2006).
- Presión de perfusión baja (Tielsch y cols. 1995; Pache y Flammer, 2006).
- Diabetes. El significado de la diabetes como factor de riesgo es controvertido. Hay estudios como los llevados a cabo por Mitchell y cols., (1997) y Dielemans y cols. (1996), que encuentran una fuerte asociación entre las dos enfermedades, otros como los realizados por Tielsch y cols. (1995a) y Ellis y cols. (2000) que no hallan evidencia que sustente la relación entre las dos enfermedades, e incluso en el estudio de Gordon y cols. (2002) aparece como factor protector frente al desarrollo de glaucoma.

Además, se ha descrito que los pacientes con glaucoma presentan otras enfermedades sistémicas, alteraciones del sistema nervioso vegetativo, del sistema inmune y alteraciones endocrinas, psicológicas y del sueño (Pache y Flammer, 2006).

IV.1.- Factores de riesgo de desarrollar un glaucoma a partir de una hipertensión ocular

Por otra parte, no todas las personas que presentan una hipertensión ocular desarrollan un glaucoma. En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols., 2002) se han identificado los factores clínicos que predecían mejor el desarrollo de un daño glaucomatoso en la población de sujetos hipertensos oculares, y estos eran:

- Edad, a mayor edad mayor riesgo.
- Valores basales de PIO elevados.
- Desviación estándar del patrón elevada.

- Aumento del índice diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila (E/P).
- Espesor corneal central. Fue un factor predictivo sólido para el desarrollo de GPAA, incluso después del ajuste de esta variable para los efectos de la edad, la PIO, el índice E/P y la desviación estándar del patrón. Los pacientes con un espesor corneal de 555 μm o menor experimentaron un riesgo 3 veces mayor de desarrollar GPAA en comparación con los participantes que tenían un espesor corneal de más de 588 μm .
- La diabetes mellitus fue un factor de protección significativo en este estudio.

En vista a estos resultados, la decisión de tratar a un paciente con HTO debería comprender una evaluación de los factores de riesgo de desarrollo de lesión glaucomatosa (Weinreb y cols., 2004a). Una evaluación en conjunto de los factores de riesgo, utilizando modelos de predicción, ayudaría a detectar a las personas con mayor probabilidad de desarrollar lesiones y a decidir si iniciar o no el tratamiento en una persona concreta.

Medeiros y cols. (2005) han desarrollado un modelo para predecir el riesgo de aparición de glaucoma en un paciente con HTO basándose en los resultados publicados en el estudio de “Tratamiento de la Hipertensión Ocular”. Además estos autores han evaluado la eficacia de este modelo de riesgo para evaluar el riesgo de desarrollo de glaucoma en una población independiente compuesta por 252 ojos de 126 pacientes con HTO no tratados seguidos durante 86 meses de media (Medeiros y cols., 2005).

Las razones de riesgo para los modelos de predicción del estudio de “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols., 2002) y de la población independiente evaluada por Medeiros y cols. (2005) fueron similares para la edad, la PIO, el espesor corneal central, el cociente E/P y la desviación estándar del patrón. Si embargo, al contrario de lo que ocurría en el estudio de “Tratamiento de la Hipertensión Ocular”, aquí el antecedente de diabetes mellitus no fue un factor de protección significativo en la población debido, según los autores, al número pequeño de pacientes con diabetes mellitus incluidos en el estudio y al número pequeño de conversiones, lo que dio lugar a

grandes intervalos de confianza y a potencia insuficiente para detectar una asociación significativa.

En el estudio de Medeiros y cols. (2005), el modelo completo de riesgo que contenía el cociente E/P y la desviación estándar del patrón mostró una eficacia semejante al modelo reducido que excluía dichas variables. Sin embargo, no se recomienda retirarlos del modelo de cálculo de riesgo porque, aunque el cociente E/P y la desviación estándar del patrón pueden ser indicadores de lesión glaucomatosa más que factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, su incorporación al modelo de predicción puede ayudar a los médicos a identificar pacientes en estadios precoces de la enfermedad (Medeiros y cols., 2005).

Para evitar los cálculos tediosos de las ecuaciones propuestas en este modelo, estos autores han creado un sistema de puntuación en el que se asigna puntos enteros a cada nivel de cada factor de riesgo, de modo que el médico puede calcular el riesgo de padecer glaucoma a los 5 años en un paciente concreto (Medeiros y cols., 2005).

V.- Anatomofisiología del glaucoma

V.1.- Anatomía y fisiología del nervio óptico

Algunos de los signos clínicos más característicos del glaucoma se producen en la papila óptica, donde, debido a la muerte de las células ganglionares de la retina y de sus axones, se observan cambios morfológicos: un aumento de la excavación papilar y una disminución del anillo neuro-retiniano.

La papila óptica está situada en la zona posterior del globo ocular y representa la superficie visible de la cabeza del nervio óptico. La papila óptica está constituida por los axones de las células ganglionares de la retina que a este nivel salen del ojo formando el nervio óptico. La papila tiene un diámetro que presenta una gran variabilidad entre individuos, aunque generalmente está entre 1,5 y 1,9 mm (Crowston, 2004; Alward, 2001b).

El nervio óptico se forma por la reunión de los axones de las células ganglionares, que se distribuyen formando un patrón ordenado desde su salida del ojo hasta el cuerpo geniculado lateral, en donde la mayor parte de los axones realizan sinapsis. A nivel del quiasma óptico se produce la decusación de los axones de las células ganglionares de la retina situadas en la retina nasal. El número de los axones que contiene el nervio óptico humano se aproxima al millón, aunque presenta también una gran variabilidad interindividual. Los axones se encuentran divididos mediante tabiques de tejido conectivo en unos 1000 fascículos (Jonas, 1992; Mikelberg, 1989). Además de los axones, el nervio óptico está formado por tres tipos de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y microglía y vasos sanguíneos (Ramírez y cols., 2002).

Los axones de las células ganglionares salen del globo ocular atravesando los poros de una lámina de tejido conectivo que existe en la papila y que debido a la gran cantidad de perforaciones que presenta se denomina lámina cribosa. El diámetro del nervio es de 1,5 a 2 mm en las proximidades de la retina y de 3 a 4 mm después de atravesar la lámina cribosa. Este aumento del diámetro se debe a que, a su salida del globo ocular, los axones se mielinizan y el nervio óptico se encuentra recubierto con las cubiertas

meníngicas del sistema nervioso central. Se divide en cuatro porciones: *intraocular*, *intraorbitaria*, *intraconalicular* e *intraconal*. (Alward, 2001b; Ramírez y cols., 2002).

V.1.1.- La cabeza del nervio óptico

La cabeza del nervio óptico constituye la parte más anterior del nervio óptico y comprende la porción del nervio óptico intraocular junto con el sector más anterior de su porción intraorbitaria. A su vez, puede ser dividida en cuatro partes:

V.1.1.1.- Capa superficial de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

En la retina, los axones de las células ganglionares de la retina convergen hacia la papila, constituyendo de este modo las fibras nerviosas retinianas. Los axones se organizan en haces y siguen un patrón establecido, influyendo sobre su disposición la presencia de la fóvea. Así, los axones procedentes de la hemirretina nasal tienen un trayecto lineal radial hacia la papila, al igual que los axones de las células ganglionares de la retina situadas en la fóvea, cuyas fibras se integran con las procedentes de las células ganglionares de la mácula y forman el *haz papilomacular* en su trayecto radial directo hacia la papila. Como la papila se sitúa nasalmente a la mácula, si los axones de las células ganglionares temporales a la mácula se dirigieran de forma lineal hacia la papila deberían atravesar la mácula, lo que perjudicaría la visión central macular. Por ello, los axones de las células ganglionares temporales a la fóvea no se dirigen a la papila de forma lineal radial, sino formando un arco alrededor de la mácula, por encima y por debajo de la mácula y sin cruzar el meridiano horizontal (*rafe medio*; Alward, 2001b; Ramírez y cols, 2002; Anderson y Quigley, 1994).

Existen varias teorías sobre la organización de los axones de las células ganglionares de la retina en el espesor de la capa de las fibras nerviosas de la retina. Una primera teoría ha postulado que los axones de las células de localización más periférica se disponen más externos y próximos a la capa de células ganglionares, por lo que girarían 90° para salir del ojo en el mismo margen de la papila y que los axones de las células de procedencia más

central se sitúan más internos y próximos al vítreo, por lo que girarían a la altura del centro de la cabeza del nervio óptico (Minckler, 1980; Quigley y Addicks, 1982). Otra teoría ha postulado lo contrario: que las células ganglionares periféricas tienen los axones más superficiales o próximos al vítreo, mientras que las centrales los tienen en situación más profunda (Orgen, 1983). Actualmente se cree que los axones procedentes de células ganglionares de diferentes zonas se mezclan en su trayecto retiniano y que forman una cuña que se extiende desde la periferia al centro de la cabeza del nervio (Fitzgibbon y Taylor, 1996; Ramírez y cols., 2002).

Los axones de las células ganglionares de la retina son amielínicos en la capa de las fibras nerviosas de la retina, ya que la retina humana no contiene, en condiciones normales, oligodendrocitos, que son las células que producen la cubierta mielínica de los axones dentro del sistema nervioso central. Sin embargo, la capa de las fibras nerviosas de la retina humana presenta otro tipo de célula glial: los astrocitos. En la retina humana hay dos tipos de astrocitos en la CFNR: los de cuerpo celular delgado que proporcionan soporte físico a las neuronas y se encargan de la fasciculación de los axones (Salazar y cols., 1998) y un segundo tipo o de cuerpo celular robusto, que aíslan las células nerviosas del resto de los tejidos circundantes.

V.1.1.2.- Región prelaminar

Se denomina región preliminar de la cabeza del nervio óptico a la región que se sitúa por delante de la lámina cribosa. En esta región preliminar se realiza el cambio de trayectoria de los axones de las células ganglionares de la retina cuando se incurvan 90° para salir del globo ocular. En esta región los axones están dispuestos en fascículos separados por tabiques de astrocitos que crean un esqueleto que soporta a los axones.

V.1.1.3.- Región laminar

Se denomina región laminar a la región de la cabeza del nervio óptico que comprende la lámina cribosa y los axones de las células ganglionares de la retina que la atraviesan. La lámina cribosa está formada por una estructura de

tejido conectivo compacto que presenta una serie de orificios redondo-ovales que son atravesados por los axones de las células ganglionares de la retina. (Ramírez y cols., 2002; Alward, 2001b).

Esta lámina está anclada por sus bordes externos a la esclerótica y contiene un armazón fibroelástico que está formado por expansiones esclerales de fibras colágenas densas, proteoglicanos y tejido elástico (Elkington y cols., 1990).

La mayoría de las fibras nerviosas que atraviesan la lámina cribosa siguen un trayecto recto, si bien el 8-12% se desvían siguiendo un trayecto angulado para atravesar los poros cribiformes bien en las zonas central bien en la periferia de la papila. Esta angulación de su trayecto las hace más vulnerables a la compresión de la lámina en enfermedades como, por ejemplo, el glaucoma (Morgan y cols., 1998).

Los orificios superotemporales e infratemporales de la lámina cribosa son los más grandes, por lo que se ha sugerido que la relativa falta de soporte en estas regiones pueda contribuir a la mayor sensibilidad de los axones que cursan por estos orificios al daño glaucomatoso (Alward, 2001b).

V.1.1.4.- Región retrolaminar

La región retrolaminar se extiende desde la lámina cribosa hasta el lugar donde la arteria y vena central de la retina penetran en el nervio óptico. Forma parte de la porción intraorbitaria del nervio óptico, estando, como tal, rodeada por las vainas meníngeas del sistema nervioso central: duramadre, aracnoides y piamadre, que delimitan los espacios subdural y subaracnoideo, que contiene el líquido cefalorraquídeo (Hayreh, 1984).

La región retrolaminar se distingue de las anteriores por la aparición de los oligodendrocitos, que son células gliales encargadas de la mielinización de los axones (Pinazo-Durán y cols., 1994). Los axones se agrupan en haces de forma poligonal y están rodeados por tabiques de tejido conectivo. Estos tabiques se unen a la piamadre en su periferia, a la lámina cribosa en su porción anterior y al tejido conectivo de la adventicia de la arteria central de la retina en su porción central, y además conducen los vasos al interior del nervio óptico (Ramírez y cols., 2002).

La aparición de mielina determina que el grosor del nervio óptico en esta zona aumente al doble del que se observa a nivel de la lámina cribosa, pasando a este nivel de 1,5 a 3 mm. La mielinización es necesaria para la conducción saltatoria del impulso nervioso en los axones neuronales (Ramírez y cols., 2002; Alward, 2001b).

V.1.2.- Vascularización del nervio óptico

V.1.2.1.- Irrigación arterial de la cabeza del nervio óptico

- El riego sanguíneo de la **CFNR** proviene de ramificaciones de la arteria central de la retina a través de arteriolas retinianas. En algunos ojos la región temporal recibe un aporte procedente de la arteria ciliar posterior de la región prelaminar profunda (Ramírez y cols 1984; Alward, 2001b).

- La **región prelaminar** esta irrigada por ramas de las arterias ciliares posteriores, casi siempre a través de ramas centripetas de la coroides peripapilar (Hayreh, 1995). La arterial central de la retina no aporta ramas a esta región (Ramírez y cols., 2002).

- La **región laminar** recibe su riego sanguíneo de ramificaciones de las arterias ciliares posteriores cortas, ya sea directamente o a través del llamado círculo arterial de Zinn-Haller. Este círculo falta en algunos ojos y en otros está incompleto (Hayreh, 2001). La arteria central de la retina no aporta ramas a esta región (Ramírez y cols., 2002).

- La irrigación sanguínea de la **región retrolaminar** varia según se trate de la zona más central o más periférica del nervio. Así, la zona axial o central se nutre fundamentalmente de los vasos procedentes de la arteria central de la retina, mientras que la zona periférica recibe las ramas piales procedentes de arteria central de la retina o de vasos derivados del sistema ciliar desde el circulo de Zinn-Haller y la coroides peripapilar. En las zonas más posteriores existe un aporte adicional desde las ramas de la arteria oftálmica y sus colaterales (Ramírez y cols., 1984; Alward, 2001b; Hayreh, 2002).

Existe la idea general de que la cabeza del nervio óptico posee un patrón de irrigación sanguínea idéntico para todos los ojos. Sin embargo, nada más lejos de la realidad, ya que no existen dos patrones idénticos, ni siquiera entre los ojos de un mismo individuo, existiendo variaciones interindividuales en la irrigación de la cabeza del nervio óptico (Hayreh, 1995; Hayreh, 2001).

V.1.2.2.- Drenaje venoso

Las porciones intraocular e intraorbitaria del nervio óptico son drenadas sobre todo por la vena central de la retina. El drenaje de la región prelaminar se efectúa también hacia las venas coroideas peripapilares, a cuyo nivel la vena central de la retina presenta una comunicación potencial con la circulación coroidea. No existe homónimo venoso para el círculo de Zinn-Haller (Hayreh, 2002; Alward, 2001b).

V.1.3.- Fisiología del nervio óptico

Los axones y sus arborizaciones terminales carecen de ribosomas, las organelas celulares en donde se producen las proteínas, por lo que deben obtener su aporte proteico a partir del soma neuronal. Además los terminales axonales requieren mitocondrias y vesículas sinápticas, ya que las neuronas son células secretoras. Las proteínas, las vesículas sinápticas y las mitocondrias se forman en el soma celular y se transportan a lo largo del axón hacia los terminales axonales mediante el **transporte axonal anterógrado**. Por otro lado, algunos componentes de los terminales axonales, como organelas, vesículas y otras sustancias, son enviados al soma celular para ser reciclados después de su uso. Estos componentes son transportados por los axones hasta el soma neural a través del **transporte axonal retrógrado** (Villegas-Pérez y cols., 2002).

El transporte axonal es necesario, no sólo para el mantenimiento de una fisiología axonal normal, sino también durante el proceso del desarrollo nervioso o después de que se produzca un daño axonal.

La elevación aguda o crónica de la PIO en el glaucoma, se traduce en una detención del transporte axonal retrógrado y anterógrado (Quigley, 2000).

Se ha documentado también, que existe una alteración del transporte a nivel de la lámina cribosa tanto en animales y humanos con presiones intraocular normales, por lo que se ha sugerido su posible implicación en la patogenia del glaucoma de baja tensión (Hollandes y cols., 1995). Sin embargo, aun no se conoce todavía la causa de la interrupción del transporte axonal en estos casos, por lo que las dos teorías, mecánica y vascular, acerca del daño axonal de origen glaucomatoso permanecen vigentes (Osborne y cols., 1999; Villegas-Pérez y cols, 2002).

Las afecciones oftalmológicas que cursan con alteraciones del transporte axonal producen, a lo largo plazo una degeneración secundaria, que conduce a la muerte de las células ganglionares de la retina (Osborne y cols., 1999; Villegas-Pérez y cols, 2002).

V.1. 4.- Lesión glaucomatosa

Cualquier lesión que afecte a las células ganglionares de la retina o a los propios axones, en su trayecto hasta el cuerpo geniculado lateral provoca una degeneración axonal anterógrada y retrógrada que conduce a la atrofia del nervio óptico.

Desde el punto de vista clínico, la atrofia se caracteriza por una palidez de la papila al examen oftalmoscópico, asociada a defectos irreversibles de la visión. Según su etiopatogenia distinguimos tres tipos de atrofia: *la anterógrada o ascendente* provocada por lesiones primarias de la retina o del nervio óptico (glaucoma, oclusión arteria central de la retina, etc.), *la retrógrada o descendente* causada por neuropatías ópticas retrobulbares o por lesiones cerebrales (tumores, traumatismos...) y *la transináptica o transneuronal* que se produce secundariamente a lesiones de la neurona integrada en las radiaciones ópticas (lesiones durante desarrollo embrionario o primera infancia; Quintana, 2002).

La atrofia óptica típica del glaucoma crónico presenta, además de la palidez de la papila, un aumento del tamaño de la excavación central debido a una pérdida del anillo neuro-retiniano. Esta pérdida comienza en el sector temporal inferior, progresando luego por el temporal superior y por los sectores

horizontales, temporal y nasal. Debido a ello, la excavación papilar glaucomatosa es al principio mayor en el eje vertical que en el horizontal. A medida que la excavación aumenta se aprecia un desplazamiento nasal de los vasos del nervio óptico, debido a la ocupación de toda la zona central y temporal por la excavación; los vasos adquieren un aspecto en bayoneta ya que al cruzar el borde del anillo neuro-retiniano desaparecen en una excavación profunda; y se pueden apreciar los vasos circumlineares que son ramas de la arteria central de la retina o de la vena central de la retina que siguen un curso curvilíneo sobre el margen de la excavación (Quintana, 2002; Duchs y Lillo, 2002).

También es posible observar una excavación papilar en otras neuropatías ópticas, como la neuropatía óptica desmielinizante, la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica, la neuropatía óptica traumática y los procesos compresivos del nervio óptico y del quiasma (Trobe, 1980; Hayreh y Jonas, 2001). Sin embargo, en estos casos, la palidez de la papila es la característica predominante, siendo la afectación del anillo neuro-retiniano y la alteración de los vasos del nervio óptico distintos a los descritos (Jonas, 1999). No obstante, existen casos especiales en los que se solapan neuropatías ópticas de diferente naturaleza, por lo que ante la sospecha de excavación papilar no glaucomatosa es preciso practicar una prueba de neuroimagen, a fin de descartar una lesión compresiva intraorbitaria o intracraneal (Duchs y Lillo, 2002).

V.1.5.- Teorías sobre la lesión glaucomatosa

La PIO elevada es el mayor factor de riesgo para que se produzca una neuropatía óptica glaucomatosa. Por lo tanto, una reducción de la PIO es el tratamiento de elección para detener o, por lo menos, retrasar la pérdida de células ganglionares de la retina en pacientes con glaucoma (Schwartz, 2003). Sin embargo, muchos pacientes con glaucoma continúan experimentando un deterioro visual aún después de la normalización terapéutica de su PIO (Brubaker, 1996). Además, muchos pacientes con daño glaucomatoso no muestran una PIO elevada (Sommer y cols., 1991b; Schwartz, 2003). Estos descubrimientos sugirieron que, por lo menos en algunos casos, la sola

elevación de la PIO no puede explicar el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa y que existen, al menos en esos casos, otros factores de riesgo primarios involucrados.

V.1.5.1.- La muerte de las células ganglionares de la retina en el glaucoma

Varios estudios han demostrado que las células ganglionares mueren por apoptosis, tanto en enfermedades como el glaucoma y las neuropatías ópticas isquémicas, como tras la sección del nervio óptico (García-Valenzuela y cols., 1994; McKinnon y cols., 1997; Tatton y cols., 2001; Kerrigan y cols., 1997; Nickells, 1999; Nickells, 1996; Nickells, 1996a; Quigley y cols., 1995; Levin y Louhab, 1996; Levin, 1997). La apoptosis es una forma de muerte celular programada, porque es el resultado de un programa genético, que ocurre cuando la célula ya no es necesaria o está seriamente dañada. Es pues, una forma de autosuicidio celular que es seguida de una fagocitosis rápida celular que ocurre sin inflamación (McKinnon, 1997; García y Vecino, 2003).

Durante el desarrollo, el proceso de apoptosis desempeña un papel clave eliminando las células innecesarias o redundantes en muchos tejidos, entre ellos el nervioso. En el adulto, la muerte celular programada es la responsable de mantener constante el número de células en tejidos sometidos a un continuo recambio celular, como el epitelio intestinal o la sangre (Stamper, 2003b). Por ello, el fallo del mecanismo de apoptosis se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes y algunos tipos de cáncer (Thompson, 1995).

El hecho de que las células ganglionares mueran por apoptosis en el glaucoma sugiere que es posible que en esta enfermedad se produzca una señal que llega a las células ganglionares y que inicia el mecanismo de la apoptosis (Levin y cols., 2003; Nickells, 1996).

Sin embargo, todavía no se sabe cuál es la señal que desencadena la muerte de las células ganglionares en el glaucoma. Clásicamente han existido dos teorías que han intentado explicar la causa del daño glaucomatoso: la teoría mecánica y la teoría vascular (Osborne y cols., 1999; Villegas-Pérez y cols., 2002).

- Según la teoría mecánica, el glaucoma produciría una compresión de los axones de las células ganglionares de la retina contra la lámina cribosa en la papila, y esta compresión detendría el flujo axoplásmico en los axones de las células ganglionares de la retina, lo que haría que no pudieran transportarse sustancias, entre ellas los factores neurotróficos, a lo largo de los axones de las células ganglionares y que estas murieran por un déficit de estas sustancias.
- Según la teoría vascular, el glaucoma produciría una insuficiencia del flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, lo que produciría una isquemia y muerte de los axones de las células ganglionares de la retina.

Como la apoptosis es un tipo de muerte celular que puede estar desencadenada por múltiples y muy variados estímulos, es posible que en el glaucoma, la activación de la apoptosis sea causada por diversos estímulos incluyendo el trauma mecánico, la isquemia crónica del nervio óptico, las toxinas metabólicas, influencias genéticas y fenómenos inmunes (Nickells, 1996; Stamper, 2003b).

V.2.- Anatomía y fisiología del sistema acuoso

V.2.1- Presión intraocular

La PIO está determinada por la producción y la eliminación del humor acuoso. La PIO es el resultado de un equilibrio entre estos factores, determinado por la ecuación de Goldmann: $PIO = (F/C) + Pv$. Es decir la PIO es igual a la proporción de formación de humor acuoso (F) dividido por la facilidad de eliminación de humor acuoso (C) más la presión de las venas de la episclerótica (Pv).

La PIO elevada se debe a un aumento en la resistencia de eliminación del humor acuoso, generalmente por disminución de (C) o, más raramente un incremento de la presión de las (Pv). El exceso de formación (F) se piensa que no es una causa significativa de PIO elevada (Stamper y cols., 1999c; Alward, 2000d; Kanski, 2004).

V.2.2.- Humor acuoso

La función del humor acuoso es mantener una PIO adecuada, y al mismo tiempo ser el medio a través del cual se proporciona a las estructuras del ojo nutrientes esenciales como oxígeno, glucosa y aminoácidos (Reddy, 1979), siendo también, el medio al que estas estructuras eliminan los desechos metabólicos.

El humor acuoso se produce en el cuerpo ciliar, circula por la cámara posterior, pasa a través de la pupila a la cámara anterior y posteriormente sale del ojo a través de la malla trabecular y de otras vías de salida no convencionales.

El humor acuoso procede del plasma, aunque no tiene la misma composición, ya que está casi totalmente desprovisto de proteínas (0,02% frente al 7% en el plasma) y contiene entre 10 y 50 veces más ácido ascórbico que el plasma, el cual actuaría protegiendo al ojo frente a los efectos de la radiación ultravioleta, ya que es un potente antioxidante (Stamper, 1999c). Comparado con el plasma, el humor acuoso es también ligeramente hipertónico y algo más ácido, con un pH de 7,2 (Becker, 1957). Se ha

demostrado que en condiciones normales contiene inmunoglobulina G, pero no otros tipos de inmunoglobulinas (Sen y cols, 1977).

V.2.3.- Producción de humor acuoso

V.2.3.1.- El cuerpo ciliar

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares del cuerpo ciliar. El cuerpo ciliar es la porción media del tracto uveal, que se encuentra entre el iris y la coroides, mide unos 6 mm desde el espolón escleral, hasta la ora serrata. Además de generar el humor acuoso y servir como conducto para la eliminación no convencional del mismo, el cuerpo ciliar es el causante de la acomodación, y del mantenimiento de la barrera hematoacuosa.

En el cuerpo ciliar existen tres grupos de músculos: el circular, el longitudinal y el radial. Mientras que las fibras del músculo circular van paralelas al limbo y son las causantes de la acomodación, las fibras del longitudinal controlan la eliminación del acuoso porque tiran del espolón escleral, modificando la apertura del canal de Schlemm. El músculo radial conecta el músculo circular y el longitudinal y se ha postulado que su contracción aumenta la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral (Stamper y cols, 1999c; Alward, 2000d).

La parte posterior del cuerpo ciliar se denomina pars plana. En la parte anterior, denominada pars plicata, existen unas 70 a 80 estructuras anatómicas radiales, denominadas procesos ciliares, que son los responsables de la formación del humor acuoso. Cada proceso ciliar está formado por una red de capilares que ocupan el centro del proceso con un endotelio muy delgado con fenestraciones, un estroma muy fino y una doble capa de epitelio (Smelser, 1966). Este epitelio consta de dos capas de células (células epiteliales pigmentadas y no pigmentadas) que se unen de vértice a vértice. Las bases de las células epiteliales pigmentadas se orientan hacia el estroma del cuerpo ciliar, que contiene un abundante riego sanguíneo. Los vasos de las prolongaciones ciliares son relativamente porosos, y proporcionan el agua y los iones adecuados para la producción de humor acuoso. Estos materiales pasan con facilidad entre las células epiteliales pigmentadas y se acumulan detrás de

las estrechas uniones que unen las no pigmentadas. Estas células, que lindan con la cámara posterior, son metabólicamente activas y contienen un retículo endoplasmático rudimentario y muchas mitocondrias (Alward, 2000d; Stamper y cols, 1999c). Las estrechas uniones entre las células del epitelio no pigmentado forman parte de la barrera hematoacuosa; estas uniones se llaman porosas en oposición a las estrechas uniones no porosas de los vasos retinianos (Cunha-Vas, 1978).

El círculo mayor arterial es el que proporciona aporte vascular al cuerpo ciliar, el aporte del mismo depende principalmente de la arteria ciliar posterior larga y en menor medida de la la arteria ciliar anterior (Stamper y cols, 1999c).

V.2.3.2.- Mecanismos de producción

El humor acuso se produce por tres mecanismos básicos: transporte activo, ultrafiltración y difusión.

El transporte activo (secreción) es el mecanismo principal de producción de humor acuoso. En este proceso, la energía se gasta para conducir el sodio y otros iones contra gradiente a través de la membrana celular. Más del 70% del sodio que llega al humor acuso es bombeado mediante transporte activo. El gradiente de sodio hace que la mayoría del agua entre en el humor acuoso siguiendo este gradiente osmótico (Macro y Cevario, 1978). El transporte activo también transporta moléculas grandes, altamente cargadas (por ejemplo, ascorbato y aminoácidos). Este transporte implica el uso de ATPasa y de anhidrasa carbónica; la interrupción de estos sistemas puede disminuir la producción de humor acuoso y secundariamente la PIO (Farahbakhsh y Fian, 1987).

La ultrafiltración consiste en el paso de materiales desde la región de presión más alta hasta la más baja. En la ultrafiltración, impulsada por la presión hidrostática y el gradiente osmótico, las moléculas pasan a través de las fenestraciones de los capilares al espacio intersticial situado entre los capilares y el epitelio. Este sistema es dependiente de la presión. El agua y las pequeñas moléculas hidrosolubles que no están altamente cargadas, entran en el humor acuoso mediante este mecanismo (Brubaker, 1982).

La **difusión** permite que moléculas liposolubles pasen a través de la parte lipídica de la membrana celular hasta la cámara posterior. Este proceso está impulsado por gradientes de concentración.

La proporción normal de producción de humor acuoso es de alrededor 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ (amplitud 1,8 a 4,3 $\mu\text{l}/\text{min}$; Brubaker, 1982). Esta proporción tiende a disminuir con la edad (2% por década; Brubaker y cols., 1981) y durante el sueño (un 45% de media). La producción de humor acuoso también disminuye con la inflamación debido a una interrupción de la barrera hematoacuosa. Los anestésicos generales, el riego sanguíneo deficiente y algunas medicaciones contra el glaucoma pueden disminuir la producción.

V.2.4.- Eliminación de humor acuoso

Aproximadamente, el 90% del humor acuoso sale a través de la malla trabecular: esta es la vía de “*eliminación convencional o canalicular*” (Stamper y cols, 1999c). El humor acuoso restante sale a través del cuerpo ciliar y de la raíz del iris, por la vía llamada “*no convencional o uveoescleral*” (Bill y Phillil, 1971). La eliminación trabecular depende de la PIO, aumentando cuando ésta también lo hace; la no convencional no parece depender de la presión.

V.2.4.1.- Eliminación convencional (trabecular)

La malla trabecular está dentro del surco escleral, que es una depresión de la esclerótica en la periferia de la cámara anterior, delimitada anteriormente por la línea de Schwalbe y posteriormente por el espolón escleral (Stamper y cols, 1999c; Alward, 2000d).

La *línea de Schwalbe* se encuentra en una zona de transición entre la malla trabecular y el endotelio de la córnea; es el límite anterior del retículo trabecular y el posterior de la membrana de Descemet del endotelio de la córnea.

El *espolón escleral*, es un anillo de fibras de colágeno que corre paralelo al limbo, marca el límite posterior de la malla trabecular. El espolón escleral sale un poco hacia la cámara anterior y con gonioscopia se observa

una línea blanca amarillenta. El músculo longitudinal del cuerpo ciliar se sujeta al espolón escleral y abre la malla trabecular tirando del espolón.

La *malla trabecular* consta de tres capas: uveal, corneoscleral y tejido yuxtacanalicular.

La capa más interna o cercana al humor acuoso es el *retículo uveal* que consta de arcos de colágeno cubiertos de endotelio con grandes poros. El retículo uveal se extiende desde el cuerpo ciliar en el receso angular hasta la línea de Schwalbe, cubriendo el cuerpo ciliar, el espolón escleral y el retículo corneoscleral. En la mayoría de ojos no se ve, pudiéndose ver como un velo reluciente en el ángulo de los pacientes jóvenes. En algunos ojos, el retículo uveal es denso y pigmentado y a veces esconde partes del espolón escleral. El retículo uveal no proporciona resistencia al paso del humor acuoso.

La siguiente capa más externa es el *retículo corneoscleral*. Se extiende desde el espolón escleral hasta la pared anterior del surco de la esclerótica, es una capa de entre 5 y 9 laminas de colágeno cubierto de endotelio, perforadas por agujeros ovalados de entre 5 y 50 μm (Flocks, 1957). Esta capa, al igual que el retículo uveal, no proporciona resistencia significativa a la eliminación del humor acuoso.

La capa más externa de la malla trabecular es el *tejido yuxtacanalicular*, la última que el humor acuoso cruza antes de entrar en el canal de Schlemm. Uno de los lados del tejido yuxtacanalicular es el endotelio trabecular, el otro lado es el endotelio de Schlemm. Hay evidencias que el endotelio del canal de Schlemm es la mayor barrera para el humor acuoso (Tripathi, 1968). Estudios realizados con trazadores han demostrado acumulación de material en la pared interna del canal de Schlemm (Tripathi, 1968; Inomata y cols., 1972; Feeney y Wissig, 1966).

El canal de Schlemm, es un canal endotelial circular que tiene un diámetro de entre 190 y 350 μm , situado en la base del surco de la esclerótica. Recoge y drena el humor acuoso en el sistema venoso (Hoffman y Dumitrescu, 1971). En el lado trabecular del canal de Schlemm existen muchas vacuolas, a través de las cuales el humor acuoso atraviesa las células endoteliales. Las vacuolas y los núcleos prominentes de las células endoteliales de la cara trabecular del canal le dan una apariencia rugosa. En el lado escleral del canal de Schlemm, el endotelio es mucho más liso y está perforado por entre 25 y

35 canales colectores de humor acuoso. Los canales colectores conducen el humor acuoso hasta los plexos venosos intraesclerales y epiesclerales (Stamper y cols, 1999c; Alward, 2000d).

Una vez en el canal de Schlemm, la resistencia al flujo depende de la configuración espacial del canal. La elevación de la PIO se asocia con mayor resistencia al flujo de salida, probablemente debido a que la pared interna del canal es presionada contra la externa, bloqueando los canales de salida intraesclerales (Moses, 1981). El músculo longitudinal del cuerpo ciliar puede abrir el canal de Schlemm tirando del espolón escleral; los fármacos colinérgicos disminuyen la resistencia a la eliminación por medio de esta acción.

El resto de la resistencia al flujo de salida está en los canales de salida intraesclerales. Un estudio realizado en monos afirma que el 35% de la resistencia está en los vasos intraesclerales y que 2/3 de esta resistencia están en la mitad interna de los vasos intraesclerales y 1/3 en su mitad externa (Peterson y cols, 1971).

Para salir del ojo mediante esta vía, la PIO debe ser más alta que la presión de las venas de la epiesclerótica. Con presiones inferiores a la presión de las venas de la epiesclerótica (entre 8 y 12 mmHg), toda la eliminación del humor acuoso debe realizarse a través de vías no convencionales.

V.2.4.2.- Eliminación no convencional (uveoescleral)

Mientras que la mayor parte del humor acuoso sale a través del retículo trabecular, el 10% lo hace a través de vías no convencionales. Como el humor acuoso difunde a todas las partes del ojo probablemente muchos tejidos oculares participan en esta vía. El tracto uveal es la parte mejor estudiada y presenta dos rutas para el flujo del acuoso. i) flujo uveoescleral: el humor acuoso pasa a través de la raíz del iris y los espacios intersticiales del músculo ciliar hasta el espacio supracoroideo y desde aquí al tejido epiescleral a través de los poros esclerales que rodean las arterias y los nervios ciliares o directamente a través del colágeno escleral, y ii) flujo uveovorticoso: el humor acuoso penetra en los vasos del iris, del músculo ciliar y de la coroides y eventualmente, alcanza las venas vorticosas (Inomata y cols, 1972).

La mayor resistencia al flujo uveoescleral es el tono del músculo ciliar. Los fármacos colinérgicos, como la pilocarpina, contraen las fibras del cuerpo ciliar y disminuyen la eliminación uveoescleral. Los fármacos anticolinérgicos, como la atropina, aumentan la eliminación no convencional a través de del cuerpo ciliar, al relajar el músculo ciliar (Bill, 1989; Bill y Walinder, 1966). Los fármacos análogos de las prostaglandinas que se utilizan para el tratamiento del glaucoma, como el latanoprost, incrementan de forma marcada la eliminación no convencional a través del cuerpo ciliar (Gabelt, 1989; Toris, 1995).

VI.- Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de glaucoma constituye un proceso basado en la exploración y evaluación de los “elementos” comprometidos en la enfermedad: el nervio óptico, la capa de fibras nerviosas de la retina y el campo visual. Sin embargo, no existe una definición consistente y universalmente aceptada de qué criterios diagnósticos deben emplearse para definir un glaucoma, tanto en la evaluación de los elementos estructurales (nervio óptico y capa de fibras) como en la esfera funcional (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, visión de los colores; Polo y cols., 2003).

La Sociedad Finlandesa de Oftalmología ha editado una “Guía de prácticas clínicas del manejo del paciente glaucomatoso” (Tuulonen y cols., 2003) en la que se recogen y establecen unos niveles de calidad diagnóstica, fijando que pruebas deben estar incluidas en cada uno de los niveles diagnósticos:

- ❖ Nivel Insuficiente:
 - PIO
- ❖ Nivel Satisfactorio:
 - PIO(**) +
 - Gonioscopía +
 - Campo Visual (***)
- ❖ Nivel Bueno:
 - PIO(**) +
 - Gonioscopía +
 - Campo Visual (***) +
 - Fotografía de la papila o de la CFNR
- ❖ Nivel Excelente(*):
 - PIO(**) +
 - Gonioscopía +
 - Campo Visual (***) +
 - Fotografía de la papila +
 - Fotografía de la CFNR

(*) La perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC), la exploración de los 10º centrales del campo visual y el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico con el láser confocal de barrido Heidelberg pueden aportar una información complementaria útil.

(**) Determinación curva tensional diurna cuando sea necesario.

(***) Preferiblemente dos campos visuales para determinar la situación basal.

Junto con las diferentes pruebas y exploraciones incluidas en los diferentes niveles se establece que la determinación de la agudeza visual y la evaluación fundoscópica constituyen exámenes básicos que deben estar incluidos en todos los niveles.

VI.1.- Presión intraocular

Clásicamente, el glaucoma crónico simple ha sido definido como un conjunto de procesos patológicos oculares en los que la PIO es demasiado alta para permitir el correcto funcionamiento de la cabeza del nervio óptico. En la práctica, se consideraba que glaucoma y PIO “elevada” eran sinónimos. Se estableció una clasificación de glaucoma basada en que una presión por encima de 21 mm de Hg era anormal y debajo de 21 mm de Hg era normal (Sommer, 1990). El nivel de 21 mm de Hg es una figura estadística considerada como “dos desviaciones estándar” del promedio considerado normal que es 16 mm de Hg en la población blanca (Colton y Ederer, 1980; Stamper y cols., 1999b; Boyd y Luntz, 2003).

VI.1.1.- Tonometría

La tonometría es la determinación objetiva de la PIO. Se basa en la relación existente entre la PIO y la fuerza necesaria para deformar la forma natural de la córnea hasta un punto determinado. Los instrumentos que se utilizan para medir la presión intraocular se denominan tonómetros. Los diferentes tonómetros inducen la deformidad corneal de diferentes formas: se puede producir por indentación, como lo hace el tonómetro de Schiötz, o por aplanación, como con los tonómetros de Maklakof y de Goldmann, etc. (ver más adelante; EGS, 2003).

VI.1.1.1.- Tonometría de Goldmann

El instrumento que se utiliza actualmente con más frecuencia por los oftalmólogos para medir la PIO es el tonómetro de aplanación de Goldmann (Goldmann y Schmidt, 1957). Este tonómetro utiliza un cono truncado que contiene un biprisma y que está montado en la lámpara de hendidura. El método consiste en iluminar la cabeza del cono que contiene el biprisma con una luz azul obtenida con un filtro de cobalto, y aplanar la córnea, después de aplicar anestesia tópica y un poco de fluoresceína a la película lagrimal. A un lado del instrumento se encuentra una rueda giratoria con una escala graduada

que debe girarse hasta que se superpongan los semicírculos que se forman en los prismas por el menisco lagrimal (fluorescente por la fluoresceína y la luz azul; Alward, 2000c; EGS, 2003; Kanski, 2004a).

La ecuación original que utilizaba el tonómetro de Goldmann se basaba en la ley de Imbert-Fick ($P = F/A$; Kanski, 2004a), que afirma que para una esfera ideal, seca y de paredes finas, la presión en su interior (P) es igual a la fuerza necesaria para aplanar su superficie (F) dividida entre el área de aplanamiento (A). La medida de la PIO con este tonómetro depende de la presión aplicada al globo (en la práctica a la córnea) y al espesor de las paredes del globo (es decir, al espesor corneal, que es variable). Esta formulación asumía que: la córnea tenía un radio de curvatura constante, la rigidez corneal era igual en todos los ojos, el globo era esférico y el humor acuoso no se movería de la cámara anterior durante la medida. El estado de la córnea influye en el valor medido con el tonómetro Goldmann: así el grosor, la existencia de edema, la potencia refractiva, el astigmatismo, el estado de la película lagrimal y la cirugía refractiva pueden producir falseamientos de la medida de la PIO (Pillunat y cols., 2003). Además, para este tonómetro hay que asumir también una variabilidad inter e intra observador (Whitacre y Stein, 1993; EGS, 2003).

VI.1.1.2.- Otros tonómetros

Existen otros tipos de tonómetros que también utilizan la deformación artificial de la córnea para medir la PIO. A continuación veremos los que han sido más utilizados en el pasado y actualmente (Stamper y cols., 1999b; Alward, 2000c, EGS, 2003; Kanski, 2004a)

Tonómetro de Schiøtz. Se basa en el principio de la tonometría de indentación en la que un émbolo con un peso predeterminado indenta la córnea. La cantidad de indentación se mide en una escala y la lectura se convierte en mm de Hg en una tabla especial. El tonómetro es barato, fácil de usar y no requiere lámpara de hendidura. Actualmente se emplea poco porque requiere tumbar al paciente y son necesarias varias manipulaciones y cálculos para determinar la PIO.

Tonómetro de Perkins (Perkins, 1965). Es un tonómetro manual de aplanación que emplea el cono truncado con el biprisma de Goldmann pero adaptado a un instrumento de mano que contiene una pequeña fuente de luz azul cobalto. Es pequeño, no precisa lámpara de hendidura y, por lo tanto, es portátil y se puede emplear para medir la PIO de pacientes impedidos, encamados o anestesiados. Se ha demostrado que existe una correlación muy significativa entre las medidas efectuadas por los tonómetros de Perkins y Goldmann (Baskett y cols., 1986).

Tonometría de aire: Este tipo de tonómetro de no-contacto deforma el ápex corneal por medio de un chorro de aire. El tiempo de exposición es de entre 1 y 3 mseg. Como este tiempo es, aproximadamente el 0,002 de la duración del ciclo cardiaco, puede tener una considerable variabilidad en la medida. Para su uso no se necesita anestesia tópica, por lo que es muy utilizado en los establecimientos de Óptica. La tonometría de aire no es recomendada para evaluar pacientes con glaucoma porque comparada con la tonometría de Goldmann solo es exacta en el rango de presiones bajas-medias (menores o iguales a 20 mm de Hg; Brenner, 1991).

Neumotonometría. Aplana la córnea con una sonda conectada a una columna de gas. La PIO se cuantifica por los cambios en la presión de este gas. Las medidas obtenidas se correlacionan bien con las que proporciona el tonómetro de aplanación de Goldmann, con tendencia a sobreestimar levemente la PIO. Es útil en ojos con una córnea cicatrizada, edematosa o irregular (Stamper y cols., 1999b; Alward, 2000c; EGS, 2003).

Tono-pen. Es un tonómetro de aplanación, portátil, manual y pequeño. La punta de la sonda contiene un transductor que mide la fuerza aplicada sobre la córnea. Un microprocesador analiza la curva fuerza/tiempo generada por el transductor durante la aplanación corneal para calcular la PIO. Tiene un software que selecciona automáticamente las medidas aceptables y rechaza las dudosas y que determina la media de tres medidas aceptables. Es útil en pacientes con edema o irregularidades en la córnea. Las medidas de este tonómetro parecen afectarse poco por el espesor corneal central (Bhan y cols.,

2002). Además, las medidas de este tonómetro se correlacionan de forma favorable con las del tonómetro de Goldmann y Perkins, aunque sobrevalora ligeramente las PIO bajas y subestima las PIO altas (>21mm de Hg; Andrada y cols., 2003; Kanski, 2004a). Su precisión comparada con Goldmann es suficientemente buena para poder ser usado como cribaje (Iester y cols., 2001).

VI.1.2.- Presión intraocular normal

La PIO “normal” es un término estadístico que hace referencia al rango de la PIO en la población general, y que no es aplicable a un sujeto concreto. En el estudio de “Framingham” la PIO media fue de 16,5 mm de Hg para una edad media de 65 años (Leibowitz y cols., 1980; Hiller y cols., 1999). El valor normal de la PIO durante el día, en adultos jóvenes, es 12 ± 2 mm de Hg, aumentando en cerca de 1 mm de Hg por cada década a partir de los 40 años de edad en la mayoría de las poblaciones occidentales, aunque no parece que ocurra lo mismo en todas las poblaciones del mundo (David y cols., 1987; Martín, 1992).

La PIO sigue un ritmo circadiano, teniendo a menudo un máximo entre las 8 y 11 de la mañana, y un mínimo entre la medianoche y las 2 de la madrugada. Por lo que una sola determinación aislada de la PIO no refleja la presión real a lo largo del día (Sommer y cols., 1991b; Tuulonen y cols., 2003). La variación diurna puede ser de hasta 3-5 mm de Hg (David y cols., 1992; Weber y cols., 1993; EGS, 2003). Los pacientes con grandes fluctuaciones diurnas (>6 mm de Hg) es más probable que tengan una lesión progresiva del campo visual que los que tienen las fluctuaciones menos marcadas (Asrani y cols., 2000; Alward y cols., 2001c).

La PIO también aumenta con la maniobra de Valsava, una ingestión abundante de líquidos y durante el parpadeo (Brody y cols., 1999; Alward, 2000e). Sin embargo, la PIO disminuye con el ejercicio intenso prolongado, con la ingesta de alcohol y con el consumo de cannabis (Merrit y cols., 1981; Porcella y cols., 1998; Stamper y cols., 1999b; Alward, 2000e).

El valor de la PIO como prueba diagnóstica de glaucoma es limitado debido a su baja sensibilidad y especificidad (Bengtsson, 1981; Sommer y cols., 1991b; Klein y cols., 1992a). Diferentes estudios han establecido que la

sensibilidad diagnóstica de la determinación aislada de la PIO escasamente sobrepasa el 40% (Sommer y cols., 1991b; Boyd y Luntz., 2003). Así, Sommer y cols. (1991b) encontraron que la mitad de las personas que tienen cambios visibles de daño glaucomatoso en el nervio óptico y defectos en sus campos visuales, tienen una presión menor de 21 mm de Hg en el primer examen.

Los estudios poblacionales longitudinales han establecido que alrededor del 10% de los sujetos con presiones intraoculares elevadas desarrollan defectos glaucomatosos después de 5 años de seguimiento sin tratamiento (Kass y cols., 2002) y que aproximadamente un 15% de los pacientes con anomalías estructurales y funcionales glaucomatosas presentan de forma repetida y permanente cifras de PIO por debajo de los 21 mm de Hg (Polo y cols., 2003a).

Hoy sabemos que la simple determinación de la PIO no puede considerarse un parámetro que permita establecer un diagnóstico de la enfermedad glaucomatosa (Sommer y cols., 1991b; Tuulonen y cols., 2003; Polo y cols., 2003), por lo que se considera una práctica insuficiente en el manejo de la enfermedad (Tuulonen y cols., 2003).

VI.1.3 .- Presión intraocular y espesor corneal

Cuando Goldmann y Schmidt (1957) describieron el tonómetro de aplanación asumieron un espesor corneal estándar de 500 μm y enfatizaron que, al menos teóricamente, el espesor corneal puede influir en las lecturas de la PIO con el tonómetro de aplanación. Sin embargo, estos autores creían que la variación del espesor corneal central ocurría raramente en ausencia de enfermedad corneal (Brandt y cols., 2004).

Al extenderse el uso de los paquímetros corneales, empezó a quedar claro que el espesor corneal central tenía una correlación positiva con la PIO medida con el tonómetro de aplanación de Goldmann (Ehlers y cols., 1975). Además, también fue aparente que el espesor corneal central es más variable entre pacientes con córneas clínicamente normales que los que Schmidt y Goldmann preconizaron (Alsbirk., 1978; Doughty y Zaman., 2000). En un meta-análisis de más de 300 artículos sobre el espesor corneal central, Doughty y Zaman (2000), encontraron que el valor normal del espesor corneal central en

ojos adultos es de 530 μm (por paquimetría óptica) y 544 μm (por paquimetría ultrasónica). Si estimamos ± 2 desviaciones estándar como la varianza aceptable en la población, entonces los ojos adultos con un espesor corneal central entre 473 μm y 597 μm serán considerados normales. Si estimamos ± 1 desviaciones estándar como la variación normal del espesor corneal central en la población, los valores normales estarán entre 503 μm y 565 μm . En ojos “normales” el meta-análisis de Doughty y Zaman (2000) indicó que la diferencia en el espesor corneal central entre individuos es improbable que tenga un impacto clínico significativo. Pero en ojos con enfermedad crónica, el meta-análisis indicó que las diferencias del espesor corneal central pueden tener un impacto medible en las medidas tonométricas. Por lo que a aquellos ojos con tensión ocular en los límites de la normalidad basada solo en tonometría debiera practicárseles una paquimetría corneal.

En los últimos años, varios estudios han indicado que la medida de la PIO (en especial con el tonómetro de aplanación de Goldmann) puede estar significativamente sobrevalorado en las personas con córneas gruesas e infravalorado en aquellas con córneas delgadas. Estos estudios han sugerido además que, al menos en algunos pacientes, la PIO elevada obtenida por aplanación es el resultado de una córnea gruesa en lugar de una verdadera elevación de la presión (Whitacre y Stein, 1991; Argus, 1995; Brubaker, 1997; Wolfs y cols., 1997; Stodtmeister, 1998).

Argus (1995) comparó el espesor corneal central de los pacientes hipertensos oculares con el de pacientes controles y pacientes con glaucoma, y encontró que las córneas de los pacientes hipertensos oculares eran más gruesas que las córneas de los pacientes controles y de los enfermos glaucomatosos. Herdon y cols. (1997) llegaron a la misma conclusión en un estudio similar, ya que encontraron que el espesor corneal central medio en pacientes hipertensos oculares era de $606 \pm 41 \mu\text{m}$, mientras que en los pacientes con glaucoma era de $554 \pm 22 \mu\text{m}$ y en los controles era de $561 \pm 26 \mu\text{m}$. Estos autores, sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el espesor corneal central de pacientes con glaucomas y controles.

Otros investigadores han comunicado además que el espesor corneal central está reducido en pacientes con el diagnóstico de “glaucoma de baja

tensión”, sugiriendo que, al menos en algunos individuos, la PIO está siendo infravalorada debido a sus córneas finas (Ehlers y Hansen, 1974; Emara y cols., 1998; Morad y cols., 1998).

Los participantes del estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Ocular Hypertension Treatment Study; OHTS, Brandt y cols., 2001) tenían córneas más gruesas que las de la población general y un 24% de ellos tenían córneas con espesor mayor de 600 μm . En ese estudio, además se documentó que los participantes afroamericanos tuvieron córneas más finas que los blancos de origen caucásico, un resultado similar al comunicado por Nemesure y cols. (2003) en el estudio de las “Barbados”. Una de las conclusiones más importante del estudio de “Tratamiento de la Hipertensión ocular” fue que el espesor corneal central es un potente factor predictivo de desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto, así aquellos pacientes con corneas más finas ($< 555 \mu\text{m}$) tenían un mayor riesgo de desarrollar glaucoma en comparación con los pacientes con mayor espesor corneal.

Muchos autores creen que la mayoría del efecto del espesor corneal central sobre el riesgo de glaucoma se debe a su influencia sobre la tonometría de aplanación de Goldmann. Sin embargo, todavía no se ha descartado que el espesor corneal esté relacionado con otros factores que afecten a la susceptibilidad al daño glaucomatoso (Brandt y cols., 2001; Gordon y cols., 2002; Polo y cols., 2003a; Medeiros y cols., 2003).

Como consecuencia de la influencia del espesor corneal central sobre la tonometría de aplanación con el tonómetro de Goldmann, existe una mayor probabilidad de clasificar como hipertensos oculares a sujetos situados en un percentil alto de la distribución de frecuencias del grosor corneal, mientras que no es raro que auténticos glaucomas pasen desapercibidos en sujetos con córneas delgadas o bien sean clasificados como glaucomas de baja tensión. Para intentar evitar estos errores de diagnóstico, varios autores han propuesto distintos factores de corrección de la PIO. Así, Ehlers y cols. (1975) realizaron una tabla que corrige el error inducido por el espesor corneal añadiendo 0,7 mm de Hg a la PIO por cada 10 μm de espesor corneal, a partir de un espesor normal de 520 μm . Johnson y cols (1978) proponen una corrección similar, aplicando una adición de 0,63 mm de Hg por cada 10 μm , mientras que otros autores como Whitacre y cols. (1993) sugieren que se deben utilizar adiciones

mucho menores (0,18 - 0,23 mm de Hg por cada 10 μ m). Una corrección similar fue propuesta en el estudio "Rotterdam" (Wolfs y cols., 1997). Por su parte, Doughty y Zaman (2000) han sugerido que se deben añadir 0,31 mm de Hg por cada 10 micras en ojos normales, considerando que en ojos patológicos, un 10% de diferencia del espesor corneal con respecto a 535 μ m supone una diferencia de 3,6 mm de Hg en la PIO, esto es, 0,67 mm de Hg por cada 10 μ m. Díaz Alemán y cols. (2005) han construido un normograma para representar los resultados del estudio de "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" que correlaciona la PIO y el espesor corneal central con el riesgo de desarrollo de glaucoma en un plazo de 6 años, y proponen que una variación de 10 μ m en el espesor corneal equivale a una variación de 1,5 mm de Hg en la presión intraocular.

Ninguno de los factores correctores mencionados anteriormente está validado, pudiéndose apreciar diferencias notables entre ellos, tanto en la corrección aplicada como en el espesor corneal central medio del que parten. Incluso hay autores que consideran que no existe correlación entre el espesor corneal y la PIO (Feltgen y cols., 1978), siendo innecesario el uso de factores correctores. Así, Nemesure y cols. (2003) no encontraron correlación entre el espesor corneal central y la PIO en la población negra del estudio de "Barbados".

La Sociedad Europea de Glaucoma, recomienda el uso de las medidas del espesor corneal para corregir la medida de PIO tomada con tonómetro Goldmann de aplanación en los siguientes casos (EGS, 2003):

- Si es interpretada dentro de la variabilidad general de las lecturas tonométricas.
- Especialmente cuando se está considerando el tratamiento hipotensor ocular.
- Cuando los hallazgos clínicos no se corresponden con la PIO.
- Después de cirugía refractiva.

Sin embargo, reconoce que esta medida tiene poca utilidad en el manejo de un glaucoma estabilizado.

VI.2.- Gonioscopia

En pacientes con PIO elevada es importante observar el ángulo de la cámara anterior para determinar si existe alguna obstrucción a la eliminación de humor acuoso y así diferenciar los distintos tipos de glaucoma. Para visualizar el ángulo, es decir, para hacer una gonioscopia, es necesaria la utilización de lentes porque el ángulo iridocorneal de un ojo normal no se ve directamente, debido a que la luz procedente del ángulo incide la interfase lágrima-aire en un ángulo plano y se refleja totalmente hacia el interior del ojo (reflexión interna total). Si, por medio de una lente, se hace que esta luz que proviene del ángulo incida sobre la córnea con un ángulo más agudo de 46° (ángulo crítico), la luz saldrá del ojo y las estructuras serán visibles (Stamper y cols., 1999d; Alward, 2000e; García-Sánchez y cols., 2003; Kanski, 2004b).

VI.2.1.- Tipos de lentes de gonioscopia

Para la gonioscopia se emplean dos tipos de lentes: directas e indirectas (Stamper y cols., 1999d; Alward, 2000e; García-Sánchez y cols., 2003; Kanski, 2004b).

VI.2.1.1.- Gonioscopia directa

Se realiza con una lente convexa que permite que la iluminación desde el ángulo iridocorneal salga del ojo próxima a la perpendicular de la interfase entre la lente y el aire. Una lente de gonioscopia indirecta es la *lente de Koeppel* que tiene 50 dioptrías y se coloca con el paciente acostado, utilizando una solución salina entre la lente y la córnea. El examinador observa el ángulo a través de esta lente utilizando además un microscopio binocular portátil.

VI.2.1.2.- Gonioscopia indirecta

Las lentes de gonioscopia indirecta utilizan espejos para superar la reflexión interna de la luz. Un espejo refleja la luz que procede del ángulo iridocorneal, de manera que ésta sale del ojo de forma perpendicular a la

interfase lente-aire. El examen con estos tipos de lentes se realiza en la lámpara de hendidura, aprovechando su iluminación y sistemas de aumento.

La *lente de Goldmann* dispone de tres espejos: uno de ellos se usa para la gonioscopia, mientras que los otros dos se emplean para la observación de la retina periférica. La lente se acopla a la córnea con una solución de metilcelulosa. Esta lente dispone de una amplia zona de contacto con el globo ocular (12 mm) y si se hace presión contra la córnea, puede abrir o cerrar el ángulo o producir un reflujo de sangre hacia el canal Schlemm de manera artificial.

La *lente de Zeiss* tiene cuatro espejos idénticos que permiten el examen de cuatro cuadrantes del ángulo sin girar la lente. Posee una zona de contacto con la córnea de 9 mm, y al empujar la lente puede aumentarse el ángulo. El hueco entre la lente y la córnea se rellena con un colirio anestésico.

Aunque la gonioscopia directa proporciona una imagen directa y panorámica, la facilidad de uso de las lentes indirectas ha hecho que sean este tipo de lentes las más usadas por los oftalmólogos, quedando las directas dedicadas en la actualidad para explorar el glaucoma congénito y realizar goniotomías.

VI.2.2.- El ángulo normal

En la evaluación gonioscópica se deben evaluar todas las estructuras visibles en el ángulo de una forma sistemática (Stamper y cols., 1999d; Alward, 2000e; García-Sánchez y cols., 2003; Kanski, 2004b).

VI.2.2.1.- Iris

El iris es fácil de identificar. A menudo presenta una serie de terminaciones digitiformes (procesos irídeos) que terminan insertándose en la zona posterior de la malla trabecular, en el espolón escleral e, incluso, en la línea de Schwalbe.

VI.2.2.2.- Cuerpo ciliar o “banda ciliar”

Constituye una banda oscura que en ocasiones se identifica con dificultad al estar parcialmente oculta por las terminaciones digitiformes del iris.

VI.2.2.3.- Espolón escleral

Es la línea blanquecina situada inmediatamente por delante de la banda ciliar. Se corresponde con la terminación de la esclerótica y su unión con la córnea.

VI.2.2.4.- Malla trabecular

En ella se diferencian dos zonas, la anterior (de no-filtración, más clara) y la zona posterior (de filtración, que aparece más pigmentada). En ojos poco pigmentados es muy difícil de visualizar. La pigmentación de la malla trabecular es más abundante en la parte inferior del ángulo debido a la gravedad y a la circulación del humor acuoso.

VI.2.2.5.- Canal de Schlemm

En la mayoría de los individuos el canal de Schlemm no es visible; está dentro del retículo trabecular posterior, y anterior al espolón escleral y sólo es visible cuando se llena de sangre, lo que ocurre en ocasiones cuando se presiona con la lente de gonioscopia sobre la córnea.

VI.2.2.6.- Línea de Schwalbe

Se sitúa anteriormente a la malla trabecular y representa la terminación de la membrana de Descemet de la córnea. Es el límite anterior del ángulo y se visualiza como una línea blanquecina de relieve variable. Por delante de esta línea se inicia la córnea transparente.

VI.2.2.7.- Vasos sanguíneos del ángulo

Los vasos sanguíneos normales del ángulo se observan solamente en el iris y tienen una orientación radial. Los vasos patológicos del ángulo son finos, cruzan el espolón escleral y después se ramifican y no siguen ningún patrón radial o de circunferencial. Además, están asociados a tejido fibroso no visible.

VI.2.3.- Amplitud del ángulo

La observación de la amplitud del ángulo es relevante para la diferenciación entre diferentes tipos de glaucoma. Existen varios métodos para describir la amplitud del ángulo, de los que veremos a continuación la clasificación de Schaffer y el signo de Vena.

VI.2.3.1.- La Clasificación de Shaffer

Es muy útil usar la clasificación de Shaffer (Stamper y cols., 1999d; Kanski, 2004b), basada en el número de estructuras que se visualizan en el ángulo cuando aplicamos la lente de gonioscopia sin ninguna inclinación y sin realizar ninguna presión sobre el ojo. Este procedimiento es aplicable únicamente cuando se utiliza una lente de gonioscopia indirecta tipo Goldmann con un espejo con angulación de 45 °. Esta clasificación distingue cinco grados de amplitud:

- *Grado 0 ángulo cerrado:* No se puede identificar ninguna estructura, el ángulo aparece como si el iris y la córnea transparente estuvieran adosados entre sí. En cualquier momento se puede desencadenar un ataque agudo de glaucoma.
- *Grado I o ángulo potencialmente cerrado:* La única estructura identificable es la línea de Schwalbe. El ataque de glaucoma es posible.
- *Grado II o ángulo estrecho:* Además de la línea de Schwalbe, se observa la malla trabecular. Es un ángulo a vigilar, no es previsible un cierre angular inminente pero puede evolucionar, y en caso de

producirse una midriasis, por ejemplo, para una exploración oftalmológica, podría cerrarse.

- *Grado III o ángulo intermedio:* podemos identificar las tres estructuras que se observaban en el grado II y además el espolón escleral. Es muy improbable que pueda evolucionar hacia el cierre angular.
- *Grado IV o ángulo abierto:* la amplitud del ángulo nos permite identificar sin dificultad la totalidad de las estructuras anteriores y, además, vemos claramente la banda ciliar. El cierre angular es imposible.

VI.2.3.2.- El signo de Vena

Este signo se explora directamente en la lámpara de hendidura sin utilizar lentes. Se hace la hendidura muy fina y se coloca en el limbo inferior a nivel de las 6 horas, con una angulación de unos 35 grados. Entonces se compara la distancia entre la cara posterior de la córnea y el iris con el espesor corneal. Si el espesor corneal es igual o superior a la distancia entre la córnea y el iris se trata de un ángulo grado IV, si está entre el espesor corneal y la mitad sería un grado III, entre un medio y un cuarto sería grado II, correspondería un grado I, si es inferior a un cuarto, y sería grado cero en caso de contacto entre iris y la córnea a ese nivel. Esta exploración se puede realizar también en la zona temporal a las 9 horas del ojo derecho y a las III horas en ojo izquierdo (García-Sánchez y cols., 2003).

VI.3.- Papila óptica y capa de fibras nerviosas retinianas

En la evolución de la neuropatía glaucomatosa se produce una pérdida progresiva de los axones de las células ganglionares de la retina, lo que determina unos cambios estructurales en la cabeza del nervio óptico y una pérdida funcional asociada de campo visual. Diversos autores han indicado que los cambios glaucomatosos clínicamente detectables en el nervio óptico pueden preceder en varios años a la aparición de defectos campimétricos en la perimetría estática automatizada y en la perimetría dinámica convencional (Sommer y cols., 1979; Sommer y cols., 1991c; Honrubia y cols., 1992; Abecia y cols., 1996). Así, Quigley y cols. (1982a) documentaron que la detección perimétrica de estos defectos suele realizarse en fases avanzadas de la enfermedad, cuando ya se han perdido hasta el 50% de los axones de las células ganglionares.

Una dificultad añadida de la evaluación funcional en la enfermedad glaucomatosa es la variabilidad de los resultados de la perimetría estática automatizada (Katz y cols., 1991). Las fluctuaciones normales que se producen en este tipo de perimetría pueden retrasar la obtención de un campo visual basal y, por ello, el diagnóstico de la enfermedad, particularmente en los sujetos glaucomatosos, ya que sus fluctuaciones inter e intratest son considerables. Por ello, el diagnóstico de la enfermedad no debe basarse de forma exclusiva en la detección de un defecto reproducible en la perimetría estática automatizada convencional, sobre todo dada la importancia del diagnóstico precoz en el control de la enfermedad (Katz y cols., 1991; Honrubia y cols., 1997).

Actualmente se piensa que las técnicas de diagnóstico de glaucoma que permiten un diagnóstico más precoz son las que analizan la morfología de la papila y de la CFNR (Weinreb y Khaw, 2004; Goñi y Guarro, 2005). Sin embargo, los métodos diagnósticos que se basan en la morfología (pruebas estructurales) requieren un conocimiento suficiente de la morfología papilar, de la capa de fibras nerviosas y un conocimiento de la enorme variabilidad que muestra la normalidad. Esta variabilidad es también muchas veces la responsable de que la identificación del daño estructural glaucomatoso se

realice cuando la enfermedad se halla en un estadio avanzado (Stamper y cols., 1999e; Goñi y Guarro, 2005).

La papila representa la superficie visible de la cabeza o porción intraocular del nervio óptico. La región *intrapapilar* es la zona contenida por dentro del anillo escleral de Elschnig, y la región *peripapilar*, la retina inmediatamente circundante por fuera de dicho anillo. La neuropatía glaucomatosa produce modificaciones anatómicas en ambas regiones (Stamper y cols., 1999a; Goñi y Guarro, 2005) e incluso se han distinguido tipos de glaucoma dependiendo de los cambios morfológicos en la región intrapapilar y peripapilar de la cabeza del nervio óptico y de la CFNR (Jonas y Budde, 2000). La *región intrapapilar* se divide, a su vez, en tres regiones:

i) Anillo o rodete neuro-retiniano. Es el rodete comprendido entre el anillo escleral de Elschnig y el comienzo de la excavación. Representa el conjunto de fibras nerviosas procedentes de la retina (axones de las células ganglionares), vasos sanguíneos, tejido conectivo y glía de sostén, fundamentalmente astrocitos. La limitante interna del anillo neuro-retiniano está formada por una fina capa de astrocitos, que se engrosa sobre la región de la excavación, formando, como hemos visto antes, el menisco central de Kuhnt, a veces visible como un velo o penacho gris que corona la excavación. El anillo neuro-retiniano está separado de la retina circundante por una fina capa de tejido glial, el tejido intermedio de Kuhnt. El anillo neuro-retiniano es más aplanado y pálido en la región temporal y más elevado y rosado en la porción nasal, debido a la diferente inclinación y compactación de las fibras nerviosas en dichas zonas de la papila.

ii) Excavación papilar. Constituye la porción papilar libre de fibras nerviosas, y se muestra como un área pálida que se sitúa por dentro del anillo neuro-retiniano. En su profundidad pueden identificarse los poros de la lámina cribosa, aunque la glía suprayacente puede ocultarlos.

iii) Anillo escleral de Elschnig. Es la zona de transición escleral entre la lámina cribosa y la esclera, y separa la *pars* intrapapilar de la peripapilar. Es visible generalmente como una línea pálida, ligeramente nacarada, bordeando el sector temporal del anillo neuro-retiniano. En condiciones normales, es menos visible en los sectores temporal inferior, temporal superior y nasal.

VI.3.1.- Examen

Aunque se han desarrollado nuevos instrumentos para facilitar el estudio del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas, la exploración clínica del nervio óptico utilizando lentes de exploración, sigue siendo uno de los métodos más efectivos para el diagnóstico de la enfermedad, aunque es una prueba subjetiva, condicionada por la experiencia del explorador (pueden existir diferencias de hasta 0,2 entre dos observadores con experiencia; García-Sánchez y cols., 2003), y por ello tiene un valor muy limitado en el seguimiento de la enfermedad (Larrosa y cols., 2002).

Para identificar los detalles estructurales, el contorno y el color de la papila óptica, el examen de se debe realizar con magnificación y con visión estereoscópica. La pupila se debe dilatar, siempre que sea posible. Existen dos métodos que destacan por su eficiencia, rapidez de ejecución y escaso coste para examinar la papila y la región peripapilar de forma estereoscópica: utilizando la lámpara de hendidura, bien con una lente indirecta de 78 o 90 dioptrías o bien una lente de contacto para examen directo de fondo de ojo (parte central de la lente de Goldmann o de la de Zeiss de cuatro espejos; EGS, 2003).

Al examinar el nervio óptico con una lámpara de hendidura, es útil utilizar el filtro de densidad neutra y un tamaño de luz inferior al tamaño de la papila a explorar. De esta manera evitamos que la luz proveniente de la retina peripapilar modifique la coloración del anillo neuro-retiniano (EGS, 2003).

La valoración de la papila y la CNFR se debe dividir en dos partes: cualitativa y cuantitativa (Jonas y Budde, 2000; EGS, 2003):

VI.3.1.1.- Valoración cualitativa

Incluye la exploración de:

- 1.- Tamaño y forma del anillo neuro-retiniano
- 2.- Presencia de hemorragias pepipapilares
- 3.- Grado de atrofia coroidea peripapilar
- 4.- Presencia de vasos circumlineares “desnudos”
- 5.- Aspecto de la capa de fibras nerviosas

VI.3.1.2.- Valoración cuantitativa

Incluye la exploración de:

- 1.- Tamaño de la papila (diámetro vertical)
- 2.- Relación diámetro vertical de la excavación/diámetro papilar vertical
- 3.- Grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas

A continuación veremos cada uno de estos aspectos:

VI.3.1.1.- Valoración cualitativa

VI.3.1.1.1.- Tamaño y forma del anillo neuro-retiniano

Si las fibras del nervio óptico están intactas, el contorno del anillo neuro-retiniano depende de la forma del canal escleral (EGS, 2003). La presencia de papilas inclinadas o de predominio del diámetro horizontal exige descartar la presencia de astigmatismos importantes. en miopías elevadas (superiores a – 8 D) es frecuente observar múltiples variaciones en la forma papilar que afectan también a la forma y tamaño del anillo neuro-retiniano (Jonas, 2005; Goñi y Guarro, 2005; Jonas y Königsreuther, 1997).

En las papilas normales con excavación pequeña, el anillo neuro-retiniano es, cuanto menos, tan grueso a las 12 y a las 6 horas como en cualquier otra localización. Se ha visto que este anillo es generalmente más grueso (83% de las papilas) en el sector ínferotemporal, seguido por el súperotemporal, luego el nasal y, por último, el temporal (Jonas y cols., 1988; Jonas y cols. 1988a). Este orden decreciente del grosor ha sido trasladado a una regla nemotécnica, llamada "ISNT", que quiere decir que en las papilas normales el grosor del anillo neuro-retiniano inferior es mayor que el superior, éste a su vez mayor que el nasal, y, por último, el nasal mayor que el temporal. (García-Sánchez y cols., 2003; Goñi y Guarro, 2005). Este patrón es menos marcado en las papilas de tamaño más grande en las que el anillo neuro-retiniano se distribuye de manera más homogénea por toda la circunferencia papilar (EGS, 2003).

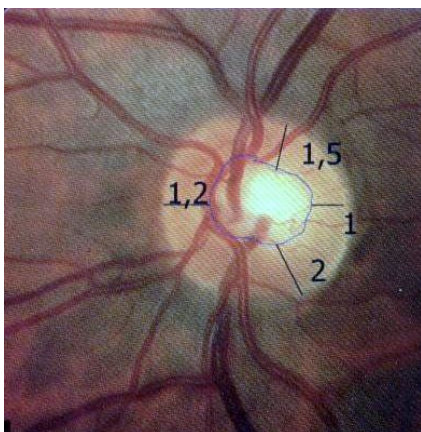


Figura: 1.1. Imagen donde se aprecia las relaciones intrapapilares del anillo neuro-retiniano y se puede ver la regla "ISNT".

En un 10 % de los sujetos normales esta regla no se cumple, pero posee un valor orientativo innegable para identificar morfometrías papilares sospechosas de valor patológico (Jonas y cols., 1993; Goñi y Guarro, 2005). La violación de la regla ISNT en papilas normales, suele deberse a una peculiar morfología del anillo neuro-retiniano. Cuando el acceso de las fibras nerviosas a la lámina cribosa se produce con una pendiente marcada y abrupta, el sector correspondiente del anillo neuro-retiniano aparece más delgado, pero con una intensidad de color más marcada. Ello es debido a una mayor compactación de las fibras nerviosas, que devuelven más "color" proveniente de la luz difundida por los vasos sanguíneos contenidos en dicha porción del anillo neuro-retiniano. Este principio explica porqué el anillo neuro-retiniano nasal suele presentar una coloración más rosada y un borde algo menos delimitado que el temporal (Goñi y Guarro, 2005).

El glaucoma se caracteriza por un adelgazamiento progresivo del anillo neuro-retiniano. El patrón morfológico de la pérdida del anillo varía, y puede comportarse como una pérdida difusa, localizada (en muesca o sacabocados), o como una combinación de ambos patrones (Tuulonen y Airaksinen, 1991; EGS, 2003). El adelgazamiento del anillo neuro-retiniano en el glaucoma, aunque puede ocurrir en cualquier sector, es más frecuente en los polos superior e inferior (especialmente en el inferior), lo que conduce a una modificación de la forma del mismo, de manera que el sector inferior deja de

ser el más grueso, violándose de esta forma la regla ISNT (Tuulonen y Airaksinen, 1991).

VI.3.1.1.2.- Hemorragias peripapilares

La prevalencia de pequeñas hemorragias en las proximidades de la papila, bien en llama o redondeadas y puntiformes, se ha estimado en torno al 0,21% en la población normal, y entre el 2,2 y el 4,1% de los pacientes glaucomatosos (EGS, 2003). Estas hemorragias son más frecuentes en pacientes con glaucoma de presión normal (Kono y cols.,2003; Yamamoto y cols., 2004; Martus y cols., 2005), habiéndose asociado también en estos pacientes a la diabetes y al uso de ácido acetil salicílico (Soares y cols., 2004).

Como la prevalencia de hemorragias peripapilares en baja en la población normal, su presencia es muy probablemente indicativa de patología, especialmente si son recurrentes, porque son un signo de daño vascular local (Drance, 1989; Gordon y Piltz-Seymour, 1997; Healey y cols., 1998; EGS, 2003; Yamamoto y cols., 2004). Las hemorragias peripapilares adquieren especial significación cuando se producen sobre papilas sospechosas de glaucoma, ya que son uno de los indicadores de riesgo de progresión más importantes en el glaucoma (Martus y cols., 2004; Martus y cols., 2005). Y permiten predecir la zona donde aparecerán futuros defectos de CFNR o muescas en el anillo neuro-retiniano (Drance, 1989; Sugiyama y cols., 1997; Sugiyama y cols., 1999).

VI.3.1.1.3.- Atrofia parapapilar

La presencia de un creciente temporal de atrofia coriorretiniana peripapilar es un hallazgo frecuente (en hasta un 80% de la población normal), más evidente conforme avanza la edad. Sin embargo, en el glaucoma aumenta tanto la frecuencia como el área afectada por la misma. Se han distinguido dos tipos de atrofia peripapilar, la zona alfa y la zona beta (Jonas y cols., 1989; Jonas y cols.,1992a; Jonas, 2005a).

La zona alfa se caracteriza por una irregularidad de la pigmentación de la retina. Su parte externa es adyacente a la retina, y su límite interno toca con la zona beta. La zona alfa se produce, desde el punto de vista histopatológico, por una irregularidad de la pigmentación (por una distribución irregular de los gránulos de melanina) y una atrofia parcial del epitelio pigmentario. En esta zona alfa pues, la retina está intacta, al igual que la membrana de Bruch.

La zona beta es la zona inmediatamente adyacente al anillo escleral (anillo de Elschnig) y en ella se puede ver la esclera desnuda y algunos vasos coroideos grandes. Esta zona beta se caracteriza desde el punto de vista histopatológico, por una desaparición del epitelio pigmentario de la retina, de los fotorreceptores retinianos y un adelgazamiento de la coriocapilar. La membrana de Bruch puede haber desaparecido también en la zona beta (Fantès y cols., 1989, Curcio y cols., 2000). La ausencia de epitelio pigmentario y de coriocapilar son las que nos permiten ver a través de las otras capas de la retina los vasos grandes de la coroides y la esclera. Al no haber fotorreceptores en la zona beta, en ojos con una zona beta amplia se observa un aumento de la mancha ciega en el campo visual (Jonas, 2005a). La zona beta se diferencia del creciente escleral miópico porque en éste sólo quedan la capa de las fibras de la retina y la membrana limitante interna cubriendo la esclera (Ditchtly cols., 1998), mientras que en la zona beta glaucomatosa, la membrana de Bruch y la capa coroidea se interponen entre los remanentes de retina y la esclera (Jonas y Budde, 2000).

En ojos normales, las zonas alfa y beta son más largas y están frecuentemente localizadas en el sector temporal horizontal, seguido del temporal inferior y del temporal superior; además son pequeñas y están raramente presentes en la región nasal (Jonas y cols., 1989). La zona alfa es inespecífica de glaucoma, puesto que se ve prácticamente en todos los ojos normales (Derick y cols., 1994; Jonas y Budde, 2000). La zona beta, sin embargo, se ha visto que se presenta con mayor frecuencia en pacientes glaucomatosos y se considera un factor de riesgo de desarrollar glaucoma. También se ha observado que el aumento de tamaño de esta zona beta se

correlaciona con la progresión del glaucoma (Jonas y Budde, 2000; Budde y Jonas, 2004; Jonas, 2005a).

La anchura de la zona beta también se correlaciona con la anchura del anillo neuro-retiniano y con el lugar de salida de los vasos sanguíneos en la papila. Así, a mayor anchura de la zona beta en una zona de la papila, menor anchura del rodete neuro-retiniano en esa zona y mayor distancia del tronco vascular al borde de la papila (Jonas y Budde, 2000; Jonas y cols., 2001).

La zona beta también permite diferenciar entre los diversos tipos de glaucoma: así, esta zona beta es más ancha en el glaucoma primario de ángulo abierto que se observa en miopes magños que en el que aparece en ojos seniles (glaucoma esclerótico senil). En estos, a su vez, la zona beta es significativamente mayor que en ojos con glaucoma de ángulo abierto secundario (como el pseudoexfoliativo y pigmentario; Broadway y cols., 1999 Jonas y Budde, 2000; Jonas, 2005a).

VI.3.1.1.4.- Vasos circumlineares desnudos

Un vaso circumlineal es una pequeña arteriola o vénula que se apoya sobre el borde más interno del anillo neuro-retiniano durante su trayecto hacia la retina temporal. El 50% de los ojos normales tiene al menos uno. El que los vasos papilares circumlineares aparezcan sin soporte tisular (suspendidos o desnudos), se considera un signo precoz de adelgazamiento adquirido del anillo neuro-retiniano (EGS, 2003). Además, muchas veces, estos vasos circumlineares aparecen durante la evolución de un glaucoma y entonces son un signo casi inequívoco de progresión de la enfermedad.

VI.3.1.1.5.- Aspecto de la capa de fibras nerviosas

El estudio de CFNR representa una de las pruebas más importantes en el campo del diagnóstico precoz del glaucoma, ya que se ha documentado que los defectos de la CFNR preceden en el tiempo a los defectos del campo visual y a los defectos del anillo neuro-retiniano (Sommer y cols., 1991d).

La mejor manera de observar la capa de las fibras nerviosas de la retina es con una lente de 78 o 90 D, o una lente de contacto (tipo Goldmann), en la

lámpara de hendidura, con el filtro verde y con luz potente (García-Sánchez y cols., 2003; EGS, 2003). Los fascículos nerviosos se ven como estrías de color plateado, similar a la cola de un cometa, que irradian desde la papila tanto en sentido superior como inferior, hacia la retina temporal. Los defectos de la CFNR se observan mejor dentro de una distancia aproximada de dos diámetros papilares del disco, siendo las fibras temporales inferiores más visibles que las temporales superiores y todavía más que las nasales, superiores, inferiores o temporales, en este orden (EGS, 2003; Goñi y Guarro, 2005).

La visibilidad de las CFNR disminuye con la edad, debido a la pérdida fisiológica de axones (entre 4000 y 5000 por año), y también está disminuida en los fondos de ojo poco pigmentados (Jonas y cols., 1992; EGS, 2003).

Los defectos de la CFNR observados se pueden dividir en tres tipos (Pérez y cols., 2003):

1.- Defectos en hendidura: áreas más oscuras en las que la cantidad de estriaciones se reduce o se pierde y que tienen una anchura no mayor que una rama venosa de primer orden. En algunas personas normales se pueden ver estos defectos, por lo que carecen de trascendencia patológica (EGS, 2003).

2.- Defectos en sector o cuña: son áreas oscuras donde desaparece la estriación normal y que son más anchas que una rama venosa de primer orden.

3.- Defectos difusos: alteración generalizada de la normal estriación de la CFNR, por lo que la retina muestra un reflejo blanco grisáceo, granular y uniforme.

La presencia de defectos verdaderos de la CFNR en la población general es inferior al 3% (Airaksinen y cols.,1985; Airaksinen y cols.,1992), aumentando la prevalencia en ojos hipertensos oculares (Quigley y Addicks, 1982b; Honrubia y cols.,1992). La valoración a medio plazo de dichos ojos, ha confirmado que los ojos hipertensos oculares con defectos en la CFNR evolucionaron a glaucoma, en un porcentaje notablemente superior que los ojos hipertensos sin defectos de la CFNR (Honrubia y cols.,1992).

La evolución de los defectos en la CFNR en los ojos hipertensos, es inicialmente la aparición de defectos focales en hendidura aislados, posteriormente los defectos son difusos en la retina, o son del tipo en sector, atrofia difusa o mixtos. En este momento la enfermedad glaucomatosa está más evolucionada y pronto puede manifestarse con sus características clínicas de deterioro papila y pérdida del campo visual (Quigley y Addicks, 1982b; Airaksinen y cols., 1984; Honrubia y cols., 1992).

Estos defectos no son patognomónicos de glaucoma, ya que se pueden observar también en otras patologías como: accidentes vasculares del nervio óptico y de la propia CFNR, diabetes mellitus, enfermedad desmielinizante, drusas papilares y papiledema crónico (Jonas y Schiro, 1994; Goñi y Guarro, 2005).

VI.3.1.2.- Valoración cuantitativa

VI.3.1.2.1.- Tamaño de la papila (diámetro vertical)

La papila es, generalmente, levemente oval en sentido vertical. Los individuos de raza negra tienen papilas más grandes que los blancos, a expensas de un diámetro papilar vertical mayor (Tsai y cols., 1995).

El grosor del anillo neuro-retiniano, y a la inversa, el tamaño de la excavación, varía de manera fisiológica paralela al tamaño global de la papila (Bengtsson, 1976; lester y cols., 1997). Las papilas grandes suelen tener excavaciones amplias, al tener las fibras nerviosas una gran extensión para repartirse, dejando una extensa área central de lámina cribosa visible. El anillo neuro-retiniano aparece como un rodete delgado alrededor de la excavación. Son frecuentemente diagnosticadas como glaucomatosas. Las papilas pequeñas muestran una excavación mínima, ocultando los cambios glaucomatosos hasta fases avanzadas de la enfermedad, ya que el exceso tisular por unidad de superficie impide identificar los signos de sospecha, siendo frecuentemente clasificadas como normales (Heijl y Molder, 1993).

El tamaño de las papilas es tremendamente variable en la población general. Esta en relación con el error refractivo, siendo generalmente menor en los hipermétropes que en los emétropes y en éstos menor que en los

miopes. Las papilas de los ojos miopes de más de -8 D son las más difíciles de interpretar (Jonas, 2005a).

Se consideran papilas pequeñas las que tienen un diámetro vertical menor de 1,3 mm, medianas las que tienen un diámetro vertical entre 1,3 y 1,8 mm y grandes las que tienen un diámetro mayor de 1,8 mm (Crowston y cols., 2004).

En la práctica clínica la herramienta básica para medir el diámetro de la papila y la excavación es la lámpara de hendidura usando una lente de contacto o de alto poder convergente. La hendidura debe ser coaxial con el eje de observación. Es suficiente con ajustar la longitud de la hendidura del biomicroscopio a la estructura que deseemos medir y comprobar entonces dicha longitud en la regla externa de la que disponen casi todas las lámparas. Este método es rápido, sencillo y está al alcance de cualquier oftalmólogo (Jonas y Papastathopoulos, 1995; Kirwan y cols., 2000; Ayala y cols., 2004). La corrección de la magnificación varía con las dimensiones ópticas del ojo, y con el tipo de lente utilizada para el examen (así, para la lente Volk de 78 D, la corrección es de 1,15; para la de 90 D de 1,39 y para una de contacto de Goldmann de 1,14; EGS, 2003; Crowston y cols., 2004; Ayala y cols., 2004).

Actualmente existen otros métodos para realizar estas mediciones. Los más frecuentemente utilizados son métodos planimétricos aplicados a fotografías o diapositivas, fotografías digitales con programas de medida y, finalmente, instrumentos que tienen medidas cuantitativas de la papila como el oftalmoscopio con láser confocal o la tomografía óptica de coherencia (García-Feijó y García-Sánchez, 2002; García-Sánchez y cols., 2003).

Los diferentes métodos de imagen pueden dar diferentes estimaciones del tamaño de la papila. La fundoscopia con lente de contacto Goldmann permite una fiable estimación del área del anillo y es comparable con la planimetría (Jonas y cols., 1988). El tamaño de la papila usando una lente de 78 D es significativamente mayor que el estimado por planimetría. Por el contrario, el láser confocal da una estimación significativamente menor estimando el diámetro vertical del disco (Spencer y Vernon, 1995; Spencer y cols., 1995). Ayala y cols. (2004), evaluaron la precisión de la estimación del tamaño de la papila y el índice excavación papila vertical con lámpara de hendidura usando lentes Volk de 78 y 90 D, comparándola con la medida

obtenida con tomografía de láser confocal (Heidelberg Retina Tomograph – HRT). Concluyen que las medidas estimadas en la lámpara de hendidura varían significativamente con el factor de corrección de cada lente y que las medidas obtenidas con la biomicroscopía, son una aproximación aceptable de los parámetros objetivos obtenidos con el HRT.

VI.3.1.2.2.- Relación diámetro de la excavación vertical/diámetro papilar vertical

Es el valor de la fracción decimal que se obtiene al dividir el diámetro vertical de la excavación, entre el diámetro papilar vertical. Cuanto más cerca de uno sea el resultado, mayor será el daño de la papila. La relación diámetro de la excavación vertical/diámetro papilar vertical (E/P), mide mejor el grado de “anormalidad” de una papila que la horizontal, porque la pérdida inicial de anillo neuro-retiniano ocurre, preferentemente, en los polos superior e inferior de la papila (Gloster, 1978; Jonas y cols., 1990).

Es un robusto y sencillo indicador de pérdida glaucomatosa del anillo retiniano (Foster y cols., 2002). La relación E/P corregida por el tamaño del papila es, junto con el área del anillo neuro-retiniano, la relación área del anillo/área del disco y la relación área de la excavación/área del disco, la mejor variable para la detección precoz de daño glaucomatoso en el nervio óptico (Jonas y cols., 2000a). A diferencia de las otras medidas morfológicas de la papila, la estimación clínica de la relación E/P es comúnmente realizada por la mayoría de los oftalmólogos y no requiere de múltiples medidas ni equipos adicionales (Jonas y cols., 2000a; Crowston y cols., 2004; Ayala y cols. 2004). Este índice, como medida aislada, tiene sus limitaciones en la identificación de papilas glaucomatosas, debido a la variabilidad normal del tamaño de la papila (Jonas y cols., 1988; Crowston y cols., 2004; Ayala y cols., 2004) y a la sobreposición significativa entre la relación E/P de ojos normales y glaucomatosos (Crowston y cols., 2004).

Expresar el tamaño de la excavación, como la relación E/P es de escaso valor, a menos que se conozca el tamaño real de la papila (Jonas y cols., 2000a; EGS,2003; Crowston y cols., 2004). Pero una vez corregida la relación con el tamaño del papila es una de las mas importantes variables para describir

el estado del nervio óptico en pacientes glaucomatosos (Jonas y cols., 2000a). Cuanto mayor es dicho índice, más probable es sufrir glaucoma o desarrollar glaucoma en el futuro si se sufre hipertensión ocular (Lee y Wilson, 2003).

Foster y cols. (2002) sugirieron que el percentil 97,5 de la relación E/P (correspondiente a una relación E/P de 0,7) definiría el límite de la normalidad en una población sin defecto en el campo visual. Pero estos percentiles deben ser ajustados de acuerdo al diferente tamaño del papila, para lo cual Crowston y cols. (2004) en un estudio de cohortes en una larga población describen la relación entre los percentiles de la relación E/P y el diámetro vertical del disco. La papila media del estudio tenía un diámetro vertical de 1,5 mm y una relación E/P de 0,43. Siendo el percentil 97,5 para el total de la población 0,7. Esto justifica el uso de 0,7 como valor de corte. Cuando se ajusta el percentil 97,5 para una papila de 1.2 mm la relación E/P es de 0,6 incrementándose a 0,75 cuando se ajusta para papilas de 1,9 mm. Por tanto usando 0,7 como corte podemos tener falsos negativos en ojos con papilas pequeñas y falsos positivos en papilas grandes. Esto reafirma la importancia de estimar el diámetro vertical del papila (Crowston y cols., 2004).

La excavación tiende a ser simétrica en ambos ojos de cada sujeto, presentado el cociente E/P una diferencia interocular inferior a 0,2 en más del 96% de los sujetos normales (EGS, 2003), por lo que una diferencia mayor de 0,2 entre ambos ojos, es sugestiva de glaucoma en el ojo de la papila más excavada (Fishman, 1970). Hawker y cols. (2005) en un estudio en una población anciana, no encontraron diferencias significativas en el área del disco o en el área del anillo entre los dos ojos del mismo sujeto, por lo que una diferencia en la relación E/P entre ambos ojos de un mismo sujeto, siempre y cuando el tamaño papilar sea similar, es sugestiva de pérdida tisular, y por consiguiente es altamente sospechosa de daño papilar adquirido.

Sin embargo, también es posible observar un aumento de la excavación papilar con adelgazamiento del anillo neuro-retiniano en otras neuropatías ópticas, como la neuropatía óptica desmielinizante, la neuropatía óptica isquémica anterior arterítica, la neuropatía ópticas traumática y los procesos compresivos del nervio óptico y del quiasma (Trobe, 1980; Hayreh y Jonas, 2001). Sin embargo, en estos casos, la palidez del anillo es la característica predominante, siendo la afectación del anillo neuro-retiniano y la alteración de

los vasos del nervio óptico distintos a los descritos (Jonas, 1999). No obstante, existen casos especiales en los que se solapan neuropatías ópticas de diferente naturaleza, por lo que ante la sospecha de excavación papilar no glaucomatosa es preciso practicar una prueba de neuroimagen, a fin de descartar una lesión compresiva intraorbitaria o intracraneal (Duch y Lillo, 2002).

VI.3.1.2.3.- Espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas

El espesor de la CFNR depende del área de la papila, de la edad y del grado de daño glaucomatoso. Se ha demostrado que los sectores correspondientes a los polos verticales superior e inferior son más gruesos que los sectores temporal y nasal. También sea visto que el espesor de la CFNR es mayor en los sujetos normales que en los glaucomatosos (Caprioli, 1990; lester y cols., 1998).

VI.3.2.- Técnicas de imagen en el glaucoma

Aunque algunos signos indicativos de anomalías de la papila son evidentes en el primer examen, en ocasiones el documentar que la papila ha sufrido daño requiere de evaluaciones consecutivas. En cualquier caso, es un signo de glaucoma siempre y sobre todo un signo claro de progresión de glaucoma, el observar un empeoramiento de los parámetros de la papila o de la CFNR (EGS, 2003). Por ejemplo, consideremos un paciente que presenta una papila con una excavación moderada. En base a una sola evaluación, el oftalmólogo no puede decir si el disco es sano o patológico; no puede determinar si el disco está aumentado de modo concéntrico o si el paciente nació con una copa de ese tamaño. Dicha conclusión requiere de evaluaciones consecutivas (Spaeth, 2003). Muchas veces, y debido a la subjetividad de la exploración de la papila con la lámpara de hendidura, ni siquiera visitas consecutivas son suficientes para detectar pequeños daños glaucomatosos. Por eso, cada vez tienen mayor importancia en el diagnóstico del glaucoma las técnicas que permiten registrar la imagen de la papila y/o de la capa de las fibras. A continuación veremos estas técnicas:

VI.3.2.1.- Fotografía de la papila y de la capa de las fibras nerviosas

VI.3.2.1.1.- Las fotografías en color de la papila

Son útiles como documentación clínica del paciente. Las realizadas con un campo de 15 grados proporcionan una magnificación óptima.

Para evaluar la papila son muy recomendables las fotografías estereoscópicas de la papila (EGS, 2003). Estas fotografías consisten en obtener un par de fotografías de la papila simultáneamente o secuencialmente pero espacialmente separadas, para obtener una disparidad entre las dos imágenes. Esto se puede realizar en cualquier retinógrafo, obteniendo dos fotografías tomadas desde ángulos diferentes o utilizando un separador estereoscópico de imágenes de Allen. Se requiere para este tipo de fotografía disponer de un buen fotógrafo, dilatación pupilar, medios transparentes y una magnificación de al menos 20 grados (Caprioli y cols., 2004).

VI.3.2.1.2.- Las fotografías de la capa de las fibras nerviosas de la retina

Las fotografías de la CFNR fueron introducidas por Hoyt y cols. en 1973 y se realizan con retinógrafos que disponen de luz aneritra y de una cámara fotográfica con película fotográfica en blanco y negro de alta resolución (Quigley y cols., 2004). El método requiere que la pupila esté bien dilatada, que los medios sean transparentes y un revelado especial de la película. Es difícil este tipo de fotografía en los fondos hipopigmentados (Calonge y cols., 1986). Esta técnica, aunque se ha documentado que es útil para el diagnóstico precoz del glaucoma no es muy utilizada debido a su complejidad de realización y de interpretación de los resultados (García Feijoó y García Sánchez; EGS, 2003; Quigley y cols. 2004).

En la actualidad, se están evaluando nuevos sistemas para valoración de la CFNR, utilizando distintas tecnologías.

VI.3.2.2.- Láser confocal de barrido Heidelberg II o tomógrafo retiniano Heidelberg II (Heidelberg Retina Tomograph, HRT II)

El láser confocal de barrido Heidelberg II emplea una luz láser de diodo con una longitud de onda de 675 nanómetros para iluminar el fondo de ojo. A diferencia de los retinógrafos convencionales, no realiza una captación de toda la luz difusa reflejada, sino que con sistema de espejos y un diafragma de óptica confocal permite el registro de la luz proveniente de un determinado plano bidimensional del fondo del ojo, porque la luz proveniente de otros planos es eliminada por el diafragma (Brigatti y cols., 1995; Rohrschneider y cols., 2001; Heidelberg Engineering; 2001; Nicolela y cols., 2004).

El instrumento realiza varios barridos de la papila y, al realizar esta operación sucesivamente en planos superpuestos, obtiene información de múltiples planos. Así, obtiene una serie de 16-64 planos equidistantes que se distribuyen en una profundidad entre 0,5 y 4 mm (ya que el aparato toma 16 imágenes por cada milímetro de profundidad). Para que la imagen sea muy precisa y reducir los posibles efectos de los movimientos de la cabeza y/o de los ojos al realizar estos cortes, el aparato toma no una, sino tres series de imágenes del área de la retina en la que se enfoca en un tiempo aproximado de 1,6 segundos (Weinreb y cols., 1993; Rohrschneider y cols., 2001; Heidelberg Engineering; 2001; Nicolela y cols., 2004).

Una vez tomados los cortes ópticos, la información contenida en éstos es combinada por el aparato para producir una imagen pseudotridimensional de la zona estudiada extrapolando los datos de las zonas entre las secciones realizadas, de modo análogo a lo que se hace con las reconstrucciones realizadas a partir de la tomografía axial computarizada. Cada uno de los cortes, planos o imágenes bidimensionales que toma el aparato de la retina contiene 384 x 384 pixels, lo que produce una resolución en el plano horizontal de 10 micras (Rohrschneider y cols., 2001; Heidelberg Engineering; 2001; Nicolela y cols., 2004).

Aunque en este trabajo hemos utilizado el tomógrafo retiniano Heidelberg II o HRT II, existió una versión anterior de este tomógrafo, el HRT I (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim,

Alemania). En el HRT I el área de trabajo podía variarse entre 10º, 15º y 20º, sin embargo el área en el HRT II está prefijada en 15 grados.

Normalmente no es preciso dilatar la pupila para realizar esta exploración (Lusky y cols., 1993; Weinreb y cols., 1993; Heidelberg Engineering, 2001), aunque para algunos autores es preciso dilatarla para conseguir resultados óptimos (Balwantray y cols., 1994; Bathija y cols., 1998; García-Feijoó y García-Sánchez, 2002; Miglior y cols., 2002). El tiempo de adquisición de imagen es, como hemos visto antes, de 1,6 segundos, por lo que se requiere un cierto grado de colaboración por parte del paciente. Una vez obtenidas las imágenes es conveniente comprobar su calidad antes de iniciar el análisis (García-Feijoó y García-Sánchez, 2002).

Una cierta limitación del sistema operativo del HRT II es la necesidad de la intervención del operador después de la adquisición de las imágenes para definir el área papilar, lo que introduce una cierta variabilidad externa en las mediciones (Iester y cols., 2001a; Nicolela y cols., 2004). A partir de este contorno papilar y del plano de referencia (que es determinado automáticamente por el aparato y está paralelo a la retina peripapilar, 50 µm por debajo de la superficie de la retina a la altura del contorno papilar y sobre el haz papilomacular, entre los 350º a 356º) el programa elabora los resultados de múltiples parámetros estructurales del nervio óptico (Nicolela y cols., 2004). No obstante, el análisis de seguimiento en un mismo paciente no necesita una nueva definición del contorno papilar, ya que el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno de la imagen original (Larrosa y cols., 2002).

El problema es que al comparar una imagen con la siguiente, la validez de los cambios depende significativamente de la capacidad para registrar estas dos imágenes de manera exacta. Si existe un movimiento sacádico que desplaza el ojo ligeramente a un lado, la imagen registrada la segunda vez no será idéntica la imagen registrada la primera. Mediante programas informáticos, la diferencia en la imagen puede ser corregida en algún grado pero no completamente (Spaeth, 2003).

La capacidad de detectar un cambio mediante topografía del nervio óptico, depende en gran medida de la reproducibilidad de las mediciones que se obtengan. Si los resultados de las mediciones realizadas durante un período

de tiempo se encuentran dentro del rango de variabilidad del aparato, los cambios no pueden ser atribuidos a progresión de daño glaucomatoso. Con frecuencia, los cambios papilares se producen con gran lentitud, por lo que la detección de pequeños cambios requiere un instrumento de medida preciso y reproducible.

Numerosos trabajos han documentado la reproducibilidad y fiabilidad de la técnica (Weinrew y cols., 1992; Lusky y cols., 1993; Chauhan y cols., 1994; Rohrschneider., 1994; Brigatti y cols., 1995; Bathija y cols., 1998). Sin embargo, esta variabilidad es mayor en ojos glaucomatosos, y depende también de la estructura analizada.

La mayor variabilidad de la topografía de barrido láser se produce en los vasos y en el borde de la excavación (Chauhan y cols., 1994, Brigatti y cols., 1995; lester y cols., 2001a; Nicolela y cols., 2004), y esta variabilidad está en relación con la pendiente de la estructura estudiada. En general, existe mayor variabilidad en excavaciones de paredes abruptas, que las formadas por laderas suaves. Este hecho se debe a que pequeñas variaciones en el alineamiento de imágenes afectan en mayor medida a las estructuras con pendiente más abruptas que las superficies planas. Por este motivo, la variabilidad de las mediciones del borde de la excavación en pacientes glaucomatosos es mayor que la que en la población normal, ya que las papilas de los pacientes glaucomatosos suelen presentar laderas más pronunciadas que las papilas sin daño glaucomatoso. En el caso de los vasos, la variabilidad puede producirse tanto por su topografía como por la influencia del ritmo cardiaco (Chauhan y cols., 1994; Chauhan y McCormick, 1995; Nicolela y cols., 2004).

Según Rohrschneider y cols. (1994) las mediciones de esta topografía son suficientemente precisas y reproducibles como para permitir el seguimiento de los pacientes glaucomatosos o con factores de riesgo. Se ha documentado la capacidad del láser confocal Heidelberg para discriminar entre ojos normales y glaucomatosos (Uchida y cols., 1996; Wollstein y cols., 1998; Zangwill y cols., 2001), presentado para esta tarea una capacidad similar al análisis de papila realizado por un experto (Zangwill y cols., 2001). Además, se ha documentado que es capaz de detectar daño estructural con anterioridad a la aparición de

defectos en el campo visual (Kamal y cols., 1999), habiendo sido demostrada su validez para el screening del glaucoma (Harasymowycz y cols., 2005).

VI.3.2.2.1.- Parámetros topográficos: El CSM

El HRT ofrece al oftalmólogo, una vez realizado el análisis topográfico de la papila, múltiples parámetros cuantitativos que informan de la morfología papilar. Diversos trabajos han evaluado la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de estas nuevas variables para la diferenciación de ojos normales y ojos con daño glaucomatoso. Aunque la mayoría de los parámetros han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con glaucoma y los controles, no todos presentan la misma sensibilidad y especificidad para la detección del daño glaucomatoso (Mikelberg y cols., 1995; Bathija y cols., 1998).

Uchida y cols. (1996) observaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y ojos con glaucoma inicial en el área de excavación, el cociente área de la excavación/área de la papila, el área del anillo neuro-retiniano, el volumen de la excavación, el volumen del anillo neuroretiniano y la medida de la morfología de la excavación (cup shape measure - CSM). Los parámetros con mayor valor diagnóstico fueron el CSM y el cociente área de la excavación/área de la papila, que tuvieron similar valor diagnóstico. Sin embargo, el CSM es mejor parámetro que el cociente área de la excavación/área de la papila, ya que al retirar el CSM del análisis multivariante, el rendimiento diagnóstico de los demás parámetros disminuye, mientras que al retirar el cociente área de la excavación/área de la papila, apenas varía este rendimiento, sugiriendo que la medición del CSM es más potente, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 86%. Usando curvas ROC (receiver operator characteristic), Lester y cols. (1997a) también documentaron que el CSM fue la mejor variable para diferenciar los ojos normales de sus estudio de los ojos con defectos glaucomatosos del campo visual.

El CSM es un índice estructural que representa la medición del tercer momento de la distribución central normalizada de la profundidad de los puntos de la excavación (Uchida y cols., 1996; Larrosa y cols., 2002). Es una

medición, por lo tanto, de la profundidad y verticalidad de sus paredes y de las variaciones de profundidad que en ella se producen. Podemos decir que al CSM resume en un solo número la estructura de la excavación. En general, su valor será típicamente negativo en excavaciones de ojos normales (excavaciones pequeñas, de laderas suaves y con muchos puntos poco profundos). En el caso de excavaciones glaucomatosas (más profundas, de paredes más verticales), los valores serán menos negativos o incluso positivos (Uchida y cols., 1996).

El CSM es sustancialmente diferente de la medición del volumen de la excavación, ya que dos excavaciones con el mismo volumen, pero distinta morfología (cónica y cilíndrica) tendrían valores de CSM muy diferentes. Otra ventaja del CSM es la de ser un parámetro independiente del plano de referencia y del área de la papila, que son los principales condicionantes y quizás fuentes de error de muchos de los demás parámetros estructurales (Uchida y cols., 1996). Así, el plano de referencia, que es obtenido automáticamente por el aparato, puede estar condicionado por el error de refracción y los cambios de espesor retiniano producidos por la pérdida progresiva de axones en el glaucoma, lo que puede causar una inestabilidad del plano de referencia que, a su vez, puede hacer variar las mediciones de profundidad en las diferentes exploraciones e introducir errores en los parámetros de seguimiento de un paciente. No obstante, según lester y cols. (1997), aunque el valor del CSM es muy ilustrativo de la morfología papilar e independiente del plano de referencia y del área de la papila, no escapa a la influencia de la edad, ya que la morfología de la excavación varía con la misma y debe tenerse en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

**Heidelberg Retina Tomograph II
Initial Report**



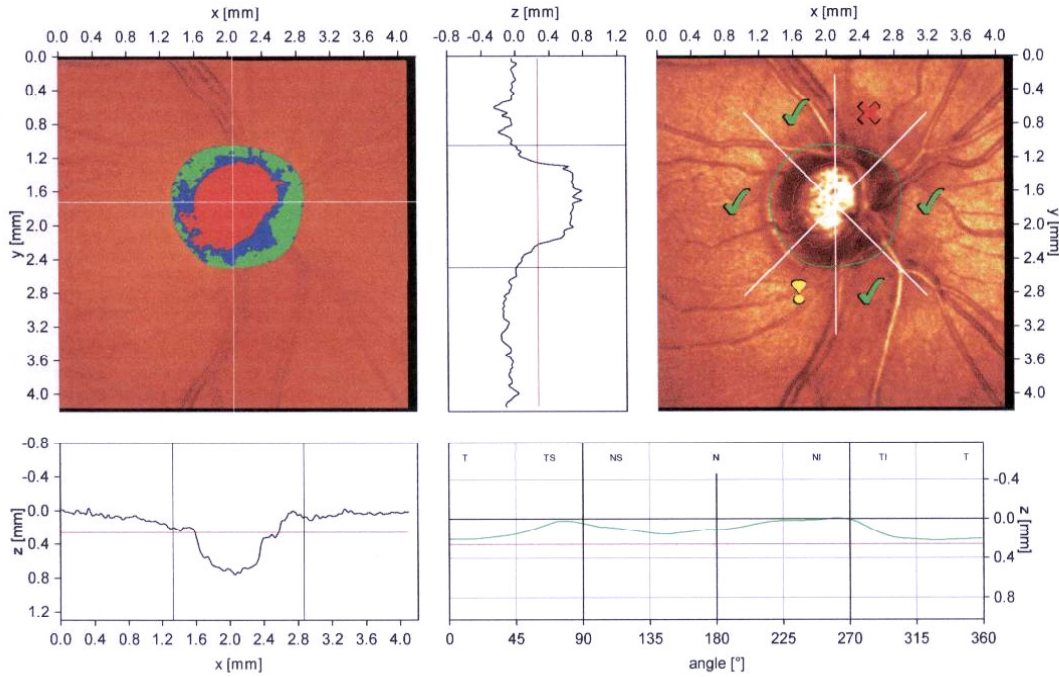
Patient:

Sex: male DOB: 31/mar/1933 Pat-ID: ---

OD

Examination: Date: 15/jul/2002

Scan: Focus: 2.00 dpt Depth: 2.50 mm Operator: ---



Stereometric Analysis ONH	
Disk Area	1.840 mm ²
Cup Area	0.795 mm ²
Rim Area	1.046 mm ²
Cup Volume	0.198 cmm
Rim Volume	0.162 cmm
Cup/Disk Area Ratio	0.432
Linear Cup/Disk Ratio	0.657
Mean Cup Depth	0.262 mm
Maximum Cup Depth	0.614 mm
Cup Shape Measure	-0.100
Height Variation Contour	0.227 mm
Mean RNFL Thickness	0.145 mm
RNFL Cross Sectional Area	0.695 mm ²
Reference Height	0.260 mm
Topography Std Dev.	36 μm

Predicted	
cup	Low 95.0%
rim	Low 99.0%
	Low 99.9%

Comments:

Date: 15/jul/2002 Signature:

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

Figura 1.2: Resultados de una topografía láser confocal realizada por el tomógrafo Heidelberg II. En el impreso que proporciona el software del tomógrafo podemos ver en la parte inferior derecha el valor de los distintos parámetros calculados por el programa así como la clasificación de la papila en base a la clasificación de regresión del Moorfields. En la parte superior e inferior izquierda se ve la representación de los resultados de la clasificación de Moorfields. Un tic verde indica que el resultado de la regresión lineal entre el área de la papila y el logaritmo del área del anillo neuro-retiniano esta dentro del intervalo de confianza del 95%. Un signo de admiración amarillo indica que el resultado esta entre los límites inferiores de los intervalos de confianza del 95 y 99%. Y una aspa roja, nos indica que el resultado esta por debajo del límite inferior del intervalo de confianza del 99,9%.

VI.3.2.2.2.- El análisis de regresión del Moorfields

Kamal y cols. (1999) observaron que los pacientes con hipertensión ocular que desarrollaron a lo largo de un período de tiempo pérdidas glaucomatosas en el campo visual presentaban cambios fundamentalmente en tres parámetros globales de la papila: el área de la excavación, el cociente área de la excavación/área de la papila y el área del anillo neuro-retiniano, así como en varios parámetros del análisis por segmentos, particularmente en el volumen de excavación inferonasal y en el volumen de anillo neuro-retiniano inferotemporal. La mayoría de estos cambios habían sido descritos clínicamente con anterioridad (Airaksinen y Drance, 1985; Jonas y cols., 1993).

Wollstein y cols. (1998) propusieron un algoritmo de discriminación entre los pacientes glaucomatosos y los sujetos normales, basado en la morfología del anillo neuro-retiniano en los diferentes segmentos papilares. Para ello describieron las características topográficas de un grupo de 80 sujetos normales y 51 pacientes con glaucoma inicial. Determinaron mediante regresión lineal que los parámetros área de la excavación, área del anillo, volumen de la excavación, relación área de la excavación/área del disco y el CSM estaban relacionados con el tamaño del disco y definieron que los valores normales de estos parámetro estaban incluidos en el intervalo de confianza del 99% del análisis de regresión. Cada parámetro fue también evaluado en relación con la edad. En aquellos parámetros en los cuales se encontró una relación significativa con la edad, como por ejemplo el área del anillo neuro-retiniano y el área de la excavación, la edad fue incluida en la ecuación de los intervalos predictivos. Así la ecuación de regresión del área del anillo fue la siguiente: $\text{área del anillo neuro-retiniano} = 1,021 + 0,443 * \text{área del disco óptico} - 0,006 * \text{edad}$.

Tanto los pacientes como los controles fueron clasificados como patológicos si el parámetro del disco, considerado global o por sectores, estaba fuera del intervalo predictivo considerado normal. Se calculo con estos resultados la especificidad y la sensibilidad de cada parámetro tanto globalmente como por sectores.

Para Wollstein y cols. (1998), las pérdidas de anillo neuro-retiniano en el glaucoma tuvieron lugar fundamentalmente en los segmentos temporal inferior y nasal inferior. Dado que los cambios precoces en la morfología del anillo neuro-retiniano pueden tener lugar de manera difusa o estar localizados en un segmento del anillo, la sensibilidad de diagnóstico basado en la totalidad del disco o en uno solo los segmentos es relativamente baja y la información podría no ser útil del punto de vista clínico. Sin embargo, la consideración de cambios en cualquiera de estos parámetros aumenta la sensibilidad, porque toma en consideración los diferentes patrones de aparición o progresión de daño glaucomatoso.

Los resultados de este estudio indican que la mejor especificidad (96,3%) y sensibilidad (84,3%) para distinguir las papilas de los sujetos normales y glaucomatosos fué obtenida empleando el intervalo predictivo del 99% del modelo de regresión lineal entre el área de la papila y el logaritmo del área del anillo neuro-retiniano, considerando los cambios tanto a nivel global como en cualquiera de los segmentos de la papila.

Este sistema de discriminación, fue llamado “análisis de regresión del Moorfields” y está incluido en la versión del software del HRT II que utilizamos en este estudio. El sistema compara los valores del logaritmo del área de anillo neuroretiniano de modo global y por sectores de un sujeto evaluado con los valores de normalidad incluidos en la base normativa, corregida para la edad y el tamaño papilar. De esta manera clasifica las papilas analizadas en normales, patológica o sospechosa en función de que los valores de anillo neuro-retiniano del sujeto evaluado se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95%, fuera del intervalo del 99,9% o entre ambos intervalos de confianza del modelo de regresión lineal.

El “análisis de regresión del Moorfields” presenta un valor añadido que es la posibilidad de observar los resultados sobre el dibujo y el esquema papilar, lo que facilita intuitivamente la comprensión de los resultados por parte del explorador (ver figura 1.2).

VI.3.2.2.3.- Otras fórmulas

Hemos visto antes que múltiples parámetros de la topografía papilar presentan diferencias entre los sujetos normales y sujetos con fases iniciales de daño glaucomatoso, pero también existe un gran solapamiento de resultados que hace difícil la discriminación del daño glaucomatoso en la topografía papilar. Para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico por los parámetros de la topografía papilar se han propuesto fórmulas discriminantes de daño glaucomatoso que de alguna manera sumarizan o realicen un análisis conjunto de los parámetros topográficos de mayor peso diagnóstico (Iester y cols., 2000; Mikelberg y cols., 1995).

Según Mikelberg y cols. (1995), los parámetros de mayor valor diagnóstico en la detección del daño glaucomatoso en la topografía papilar son el CSM, el volumen de anillo neuro-retiniano y la variación de altura del contorno papilar. La determinación de estos parámetros se llevó a cabo mediante análisis discriminante, para evitar seleccionar un parámetro que no aportara información nueva al primero. Con estos parámetros obtuvieron la siguiente fórmula discriminante:

$$A = (RV \times 1,951) + (HVC \times 30,125) - (\text{corCSM} \times 28,521) - 10,083$$

$$B = (-9,039 \times RV) + (HVC \times 37,370) - (\text{corCSM} \times 15,442) - 7,4211$$

Donde:

RV = rim volumen (volumen del anillo neuro-retiniano)

HVC = height variation contour (variación de altura del contorno papilar)

CSM = cup shape measure (medida de la morfología de la excavación)

Cor CSM (CSM corregida) = CSM + ((0,001981 x (50 - edad))

Si $A > B$, la papila se consideraba normal, y si $A < B$ la papila se consideraba glaucomatosa. Con esta fórmula, estos autores obtuvieron una sensibilidad del 87% y una especificidad del 84% para el diagnóstico de daño papilar glaucomatoso (Mikelberg y cols., 1995).

Utilizando la misma estrategia, Bathija y cols. (1998a) desarrollaron, mediante análisis discriminante lineal, una fórmula para diferenciar, por medio de los parámetros de la topografía papilar, los sujetos con campo visual normal de pacientes glaucomatosos con defectos en el campo visual. Para ello emplearon parámetros de gran sensibilidad y especificidad, como el CSM, la variación de la altura del contorno, el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y el área de anillo neuro-retiniano, en la siguiente fórmula:

$$A = (-3,722803 - 5,57 \times \text{HVC} + 11,78 \times \text{RNFLt} - 4,37 \times \text{CSM} + 1,85 \times \text{RA})$$

Donde:

HVC = height variation contour (variación de la altura del contorno papilar)

RNFLt = retinal nerve fiber layer thickness (espesor de la capa de fibras nerviosas)

RA = rim area (área del anillo neuro-retiniano)

Con esta fórmula, estos autores obtuvieron una sensibilidad del 78% y una especificidad del 88% (Bathija y cols., 1998a).

Bathija y cols. (1998a) también usaron la fórmula desarrollada por Mikelberg y cols. (1995) y obtuvieron una alta precisión y valor diagnóstico con una especificidad del 93,9% y una sensibilidad del 62,0%. Sin embargo, la fórmula de Mikelberg y cols. no tuvo la misma precisión diagnóstica que la fórmula de Bathija y cols., probablemente porque la fórmula de Bathija y cols., a diferencia de la de Mikelberg y cols., fue creada y probada en el mismo estudio poblacional (Lester y cols., 2000). Además los criterios de inclusión en el estudio de Mikelberg y cols. fueron diferentes a los de Bathija y cols., siendo incluidos en el ensayo de Mikelberg y cols. pacientes con daño glaucomatoso avanzado, y por eso la sensibilidad de la fórmula discriminante de Mikelberg y cols. en el estudio original (Mikelberg y cols., 1995) es mayor que la obtenida en el estudio de Bathija y cols. (1998a).

Lester y cols. (1997), desarrollaron otra fórmula lineal discriminante basada en los distintos sectores de la papila y ajustada al tamaño de la misma (Jonas y cols., 1998):

$$A=(10,068 \times IABR - 7,018 \times IEA + 4,181 \times NMHC + 3,1 \times TMHC \times 2,081 \times SPHC + 6,094 \times CSM - 11,048 \times RV + 1828)$$

Donde:

IABR = inferior area below reference (area inferior bajo el plano de referencia)

IEA=inferior effective area (area inferior efectiva)

NMHC = nasal mean height contour (media nasal de la altura del contorno papilar)

MTC = temporal mean height contour (media temporal de la altura del contorno papilar)

SPHC = superior peak height contour (pico superior de la altura del contorno papilar)

CSM = cup shape measure (medida de la morfología de la excavación)

RV = rim volume (volumen del anillo)

Con esta fórmula, lester y cols. (1997) obtuvieron una sensibilidad del 70,2% y una especificidad del 91,8%.

Por su parte Mardin y cols. (1999) desarrollaron otra fórmula lineal discriminante, que incluye el área del anillo, el volumen del anillo, el espesor medio de la CFNR, el CSM, el volumen de la excavación y el área de la excavación:

$$A = (-2,77 + 0,3 \times RA + 3,7 \times RV + 4,3 \times RNFLt - 3,7 \times CSM - 3,1 \times CV - 0,9 \times CA)$$

Donde:

RA= rim area (área del anillo)

RV= rim volume (volumen del anillo)

RNFLt = retinal nerve fiber layer thickness (grosor de la capa de fibras)

CSM= cup shape measure (medida de la morfología de la excavación)

CV= cup volume (volumen de la excavación)

CA= cup area (área de la excavación)

En su estudio, Mardin y cols. (1999) compararon las papilas de 50 pacientes normales con las de 102 pacientes glaucomatosos sin afectación del campo visual y 61 pacientes con afectación del campo visual. En el grupo de pacientes glaucomatosos sin afectación del campo visual, con una especificidad del 95%, la más alta sensibilidad se encontraba en el área del anillo neuro-retiniano en el sector superior (24,8%) y en el espesor de la CFNR

en el sector inferior (26,5%). Al usar en este grupo de pacientes la fórmula de análisis discriminante descrita anteriormente, se incrementaba la sensibilidad hasta un 42,2%. En el grupo de glaucomas con afectación del campo visual, el uso de la fórmula discriminante, incrementaba la sensibilidad desde el 73,8% obtenida con la variable volumen del anillo en sector superior al 83,6%.

Estos estudios muestran, a pesar de la diferencia en las muestras poblacionales y en la ecuación discriminante, que el poder predictivo del láser confocal de barrido aumenta cuando se combinan varias variables (lester y cols., 2000; Mardin y cols., 1999).

lester y cols. (2000), evaluaron y compararon las cuatro fórmulas anteriormente citadas y el CSM en un grupo de pacientes con glaucoma, al que subdividieron según el área del nervio óptico. Los peores resultados se obtuvieron al usar una sola variable (CSM) mientras que la fórmula discriminante desarrollada por lester y cols. (1997), basada en los distintos sectores de la papila tuvo la más alta precisión diagnóstica (82%), especialmente para los subgrupos con papila mediana (2-3 mm²) y grande (>3mm²), y la más alta especificidad (91,8%). Esto puede ser porque en los estadios tempranos de la enfermedad, el daño glaucomatoso produce cambios fundamentalmente en la región inferior y superior del disco (Jonas y cols., 1993) que pueden ser detectados antes con una estrategia basada en sectores que con una estrategia que examina globalmente la papila.

A pesar de lo dicho, en la comparación realizada por lester y cols. (2000), la diferencia en la precisión diagnóstica entre las cuatro fórmulas no fue muy marcada. Sin embargo, si se tiene en cuenta el patrón de pérdida del anillo neuro-retiniano la fórmula por sectores puede ser la más útil para el diagnóstico precoz. Los métodos analizados tienen sus limitaciones y su aplicación clínica solo puede ser un resultado más a valorar dentro del estudio del paciente glaucomatoso (lester y cols., 2000).

VI.3.2.2.4.- Factores que influyen la precisión diagnóstica de la topografía papilar

La precisión diagnóstica del láser confocal de barrido, aún usando fórmulas multivariantes, es todavía relativamente baja en la clínica (Mardin y cols., 1999; lester y cols., 2000; Nicolela y cols., 2004) y la razón principal de esto es la gran variabilidad íterindividual de todos los parámetros de la topografía papilar incluso en la población normal. Resultados similares se han encontrado cuando los parámetros morfológicos de la papila fueron medidos por planimetría de fotografías estereoscópicas de la papila óptica (Jonas y cols., 1988a).

El tamaño de la papila es uno de los parámetros que mas influencia la interpretación de los demás resultados. La gran variabilidad interindividual que puede presentar el tamaño de la papila es una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico de glaucoma. La posibilidad de realizar mediciones objetivas del tamaño de la papila puede aumentar nuestra precisión diagnóstica si tenemos en cuenta su tamaño a la hora de interpretar los parámetros topográficos papilares. Por otra parte, parámetros como el CSM, no dependen del tamaño papilar, y por ello ofrecen una rentabilidad diagnóstica elevada (Mikelber y cols., 1995; Uchida y cols.,1996; Bathija y cols., 1998a, lester y cols., 2001b). El punto fuerte del “método de análisis de regresión del Moorfields” propuesto por Wollstein y cols. (1998), es precisamente la consideración del tamaño papilar en la determinación de la presencia del daño glaucomatoso.

Asimismo, la influencia del tamaño papilar en los diferentes parámetros topográficos debe ser tenida en cuenta en la interpretación del resultado de los métodos y fórmulas multivariantes. La precisión diagnóstica de estas fórmulas, que involucra parámetros papilares de gran rentabilidad diagnóstica, aumenta con el tamaño del papila (lester y cols., 1997; lester y cols., 2000; Nicolela y cols., 2004). lester y cols. (1997) estudiaron el efecto del tamaño de la papila en la precisión diagnostica del tomógrafo de retina Heidelberg usando la fórmula discriminante descrita anteriormente de Mikelberg y cols. (1995). Utilizaron un grupo de 153 individuos (93 con glaucoma y 60 normales) al que dividieron en 3 subgrupos según el área de la papila: área papilar < 2 mm²,

área papilar entre 2 y 3 mm² y más de 3 mm². Y estudiaron la sensibilidad y especificidad tanto en el grupo entero y como en los tres subgrupos. El grupo entero tuvo una especificidad y sensibilidad del 88% y 74%. La especificidad fue del 83% cuando el área de la papila fue menor de 2 mm² y mejoró al 89% cuando el área papilar fue mayor de 2 mm². La sensibilidad mejoró desde el 65% (área papilar < 2 mm²) al 79% (área papilar entre 2 y 3 mm²) y al 83% (área papilar > 3 mm²), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Otra de las dificultades de interpretación que conlleva el empleo de los topógrafos papilares es, como hemos visto antes, la necesidad de establecer un plano de referencia para el cálculo de los parámetros topográficos, que es el que determina la medida de altura o profundidad retiniana en la estructura papilar. En el HRT II el plano es establecido automáticamente por el programa tras la determinación del contorno papilar por parte del operador. No obstante, pese a usar el mismo contorno en el seguimiento de un mismo paciente, este plano de referencia puede sufrir variaciones en un mismo nervio óptico a lo largo del tiempo, ya que los cambios debidos a la edad o a la progresión del daño glaucomatoso pueden variar su posición. Si el tamaño del papila suponía una dificultad fundamentalmente para el diagnóstico de glaucoma, el plano de referencia supone una dificultad especialmente por el seguimiento de los pacientes, ya que puede variar con el tiempo, mientras que el área del disco permanece inalterable. Por tanto, en el seguimiento de los pacientes glaucomatosos deberemos dar más importancia a los cambios sufridos en los parámetros no dependientes del cálculo de profundidad basado en este plano como, por ejemplo, el CSM (Larrosa y cols., 2002; Nicolela y cols., 2004).

VI.3.2.2.5.- Parámetros topográficos y perimetría

Brigatti y cols. (1995a) compararon los resultados topográficos papilares con los resultados funcionales obtenidos mediante perimetría automatizada blanco-blanco, observando correlaciones estadísticamente significativas del CSM tanto con la desviación media como con la desviación estándar del patrón corregida. Según Iester y cols. (1997c) el área del anillo neuro-retiniano es el mejor predictor de desviación estándar del patrón corregida y, en menor

medida, de la desviación media. Estos autores hallaron correlaciones significativas entre el defecto medio y el área de anillo retiniano, su volumen y el CSM. Las mejores correlaciones con los índices del campo visual las obtuvieron el área del anillo neuro-retiniano y el CSM.

Iester y cols. (1997d), analizaron por sectores las características topográficas papilares y su correlación con los índices del campo visual. Los resultados de su estudio mostraron correlaciones más fuertes entre los parámetros topográficos papilares de los sectores superiores e inferiores con los índices de sus correspondientes regiones del campo visual. Los sectores nasales y temporales obtuvieron en este estudio unas correlaciones más débiles. Los parámetros sectoriales que mostraron asociaciones más fuertes con los índices perimétricos fueron el CSM y el área de la excavación. En muchos casos, estas correlaciones fueron superiores o al menos iguales a las obtenidas por los parámetros globales equivalentes.

Existe una fuerte correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y la pérdida de campo visual en el glaucoma (Tsai y cols., 1995a; Eid y cols., 1997). Eid y cols. (1997) encontraron que los parámetros del grosor de la capa de fibras nerviosas y la relación área de la excavación/área de la papila fueron los que tuvieron una más fuerte correlación con la desviación media campimétrica en los pacientes con glaucoma (Eid y cols., 1997).

Existen varios estudios que han estudiado la correlación de la topografía papilar con los resultados de las pruebas perimétricas recientemente introducidas en la clínica para lograr una detección más precoz del daño glaucomatoso. Así, Polo y cols., 2001 han documentado una alta correlación de los índices de la perimetría de duplicación de alta frecuencia con determinados parámetros papilares, especialmente con el CSM, el área del anillo neuro-retiniano y el cociente área de la excavación/área de la papila. Por otra parte, Teesalu y cols. (1997) estudiaron la correlación de los índices de la perimetría de longitud de onda corta (azul-amarillo) con los parámetros topográficos papilares y documentaron correlaciones más fuertes con el CSM, demostrando además que este parámetro tiene una gran rentabilidad diagnóstica en fases de la enfermedad más precoces. En base a estos resultados, Teesalu y cols. (1997) dividieron las variables topográficas en función de su mejor correlación

con la perimetría de longitud de onda corta o con la perimetría convencional y indicaron que el CSM y la profundidad media de la excavación están mejor correlacionadas con la perimetría de longitud de onda corta, por lo que podrían ser de más utilidad en el diagnóstico precoz de la enfermedad. Otros parámetros, como el área de corte de la capa de fibras nerviosas, su espesor medio o la variación de altura del contorno papilar, se asociaron mejor con los resultados de la perimetría convencional (Larrosa y cols., 2002). Por otra parte, Tsai y cols. (1995a) también hallaron una alta correlación entre el área del anillo neuro-retiniano, el cociente área de anillo/área de la papila y el espesor medio de la capa de las fibras nerviosas con el defecto medio del campo visual en la perimetría de longitud de onda corta.

VI.3.2.3.- Polarimetría láser escáner

La polarimetría de barrido con láser es un método de exploración que mide el espesor de la CFNR en la papila y la región peripapilar. Este método se basa en las propiedades polarizantes de los microtúbulos contenidos en los axones que forman la CFNR y estima el espesor de esta capa a partir de las modificaciones en el estado de polarización (retraso) que sufre un haz de luz láser proyectado sobre la retina (Weinreb y cols., 1990; Weinreb y cols., 1995; Lemij y cols. 2004). De esta manera permite un estudio cuantitativo y reproducible del espesor de la CFNR en cualquier zona y especialmente en la zona peripapilar, pues la distribución de las fibras en haces paralelos, característico de esta zona, se correlaciona con las medidas histopatológicas (Weinreb y cols., 1990; Weinreb y cols., 1995; Zangwill y cols., 1997; Lemij y cols. 2004).

El único polarímetro de barrido con láser que está comercializado en la actualidad es el GDx (Laser Diagnostic Technologies, San Diego, CA, USA). En este polarímetro, una luz láser realiza un barrido de la papila y la región peripapilar y una cámara captura la luz del láser que sufre un retraso porque atraviesa la CFNR.

El polarímetro de barrido láser GDx utiliza como fuente de luz un láser de diodo de baja intensidad con una longitud de onda de 820 nanómetros. Esta luz se proyecta sobre la retina sufre un retraso al atravesar la CFNR. Cuando la

luz es reflejada de nuevo hacia el instrumento, es capturada y el grado de retraso de la luz es analizado por cada píxel y reflejado en un gráfico o “mapa de retraso” del área escaneada. El aparato calcula el espesor de la CFNR en la región explorada basándose en que la modificación del estado de polarización del haz de luz es directamente proporcional al espesor del medio polarizante atravesado (Weinreb y cols., 1990; Weinreb y cols., 1995; García-Feijoó y García-Sánchez., 2002; Lemij y cols. 2004).

Debido a que la córnea y, en menor grado, el cristalino tienen también una cierta capacidad de polarización de la luz, el retraso de la luz que producen tiene que ser compensado (neutralizado). Las primeras versiones del polarímetro de barrido láser GDx utilizaban una compensación uniforme basada en medidas de refringencia de la población general. Sin embargo, los modelos más actuales incorporan una compensación individualizada para cada paciente, llamada compensación corneal variable o VCC. La versión comercial del aparato que incorpora la compensación corneal es el GDx-VCC y este aparato representa la quinta generación de los polarímetros de barrido láser (Lemij y cols., 2004).

El polarímetro de barrido láser GDx es un instrumento fácil de usar: la obtención de imágenes es muy sencilla y el tiempo de adquisición de las imágenes es corto (0,7 segundos), por lo que no requiere un nivel alto de cooperación y puede realizarse la exploración a prácticamente cualquier paciente. El área de la retina que analiza es de 15 grados.

Aunque en las primeras versiones del polarímetro de barrido láser GDx la reproducibilidad era limitada (Swanson y cols., 1995), el instrumento ha sido perfeccionado, incorporando nuevos algoritmos que le han permitido una mayor reproducibilidad (Waldock y cols., 1998).

El objetivo fundamental del polarímetro de barrido láser GDx es la diferenciación de los ojos normales y los ojos glaucomatosos. En los estudios iniciales de Lemij y Tjan Fo-Sang (1996) el instrumento evidenció una elevada sensibilidad (96%) y especificidad (93%). Sin embargo, los resultados de estos trabajos no fueron corroborados por los estudios realizados con posterioridad (Weinreb y cols., 1998; Hoh y cols., 2000; García-Feijoó y García-Sánchez., 2001; Kamal y cols., 2002). Posiblemente esta discrepancia se deba al grado avanzado del defecto glaucomatoso de los pacientes seleccionados en los

estudios iniciales, ya que la sensibilidad de detección aumenta con la severidad de los defectos campimétricos (Trible y cols., 1999). Con respecto a su capacidad para detectar daño en hipertensos oculares o glaucomas incipientes, se ha documentado que su sensibilidad oscila del 57% al 61% y su especificidad del 90% al 93% (Weinreb y cols., 1998). Aunque estas cifras pueden parecer pobres, se refieren a pacientes con perimetría blanco-blanco normal, por lo que se piensa que la polarimetría láser es útil para el diagnóstico (García-Feijoó y García-Sánchez, 2002).

Se ha documentado que la introducción de la compensación corneal variable aumenta la sensibilidad y especificidad de esta técnica diagnóstica (Weinreb y cols., 2003) y que permite que el polarímetro de barrido láser GDx-VCC tenga una moderada a alta capacidad discriminatoria entre ojos normales y glaucomatosos (Da Pozzo y cols., 2005; Da Pozzo y cols., 2006).

La correlación entre esta técnica y otras técnicas que miden el espesor de la capa de fibras nerviosas como el HRT ha sido muy pobre (Mardin y Jünemann, 2001) hasta la introducción de la compensación corneal, que ha permitido aumentar la correlación entre esta técnica y la campimetría (Bowd y cols., 2003) la fotografía de la CFNR (Reus y cols., 2003), y con la tomografía de coherencia óptica (Bagga y cols., 2003).

VI.3.2.4.- Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica es una técnica óptica de adquisición de imágenes que realiza cortes de la retina “in vivo” con alta resolución, de una manera similar a como lo hace el modo B de la ecografía. Sin embargo, en vez de utilizar ecos para adquirir las imágenes, utiliza los principios de la interferometría de baja coherencia (Huang y cols., 1991). El tomógrafo utiliza una luz de baja coherencia de una longitud de onda de 820 nanómetros (infrarrojo cercano) que proyecta sobre la retina. La luz, al llegar a la retina, se refleja dependiendo de la distancia, grosor y reflectividad de las diferentes estructuras retinianas y es comparada con los reflejos de la misma luz de baja coherencia incidente sobre un espejo de referencia situado a una distancia conocida. El tomógrafo de coherencia óptica dispone de un interferómetro que permite combinar los ecos procedentes de la luz reflejada de la retina con la

reflejada en el espejo de referencia, produciéndose un fenómeno denominado “interferencia” que es posible detectar y medir con ayuda de un fotodetector. De esta forma, el tomógrafo de coherencia óptica nos permite obtener de una forma no invasiva imágenes tomográficas de la retina con una resolución axial de 10 micras (Huang y cols., 1991; Liebmann y cols., 2004).

El tomógrafo de coherencia óptica puede escanear la retina peripapilar, la papila y la mácula y se ha utilizado fundamentalmente para el diagnóstico y seguimiento de las afecciones de la retina, aunque en los últimos años ha comenzado a utilizarse en el campo del glaucoma. Existen muchos estudios que han documentado la utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico del glaucoma. Así, Bowd y cols. (2000), utilizando el tomógrafo de coherencia óptica, encontraron diferencias significativas (en torno al 15%) al comparar el espesor global y el espesor del cuadrante inferior de la CFNR en sujetos normales e hipertensos oculares. Pierrot y cols. (1999) al comparar 25 ojos con defectos localizados de la CFNR con 28 ojos normales, determinaron que el tomógrafo de coherencia óptica era capaz de detectar defectos focales en la CFNR con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%.

La tomografía de coherencia óptica presenta la ventaja, con respecto a la polarimetría láser, de que las medidas que toma no se ven afectadas por la birrefringencia de la córnea y el cristalino. Con respecto al láser confocal de barrido presenta la ventaja de que no necesita un plano de referencia para efectuar las medidas. Se ha documentado que el tomógrafo de coherencia óptica permite discriminar sujetos normales de pacientes con glaucoma incipiente con una sensibilidad del 76 al 79% y una especificidad de entre el 68 y el 81% (Sánchez-Galeana y cols., 2001; Liebmann y cols., 2004). Según Zangwill y cols. (2001), en este aspecto la tomografía de coherencia óptica parece ser ligeramente superior (sensibilidad 71%) a la polarimetría láser (sensibilidad 41%) y al láser confocal de barrido (sensibilidad 63%).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en la utilidad de las diferentes técnicas de análisis morfométrico de la papila. Así, Mardin y Jünemann, (2001) compararon el valor diagnóstico de las diferentes técnicas de imagen en el diagnóstico precoz del glaucoma, llegando a la conclusión que la oftalmoscopia o las fotografías del fondo de ojo, interpretadas por un experimentado observador, es la forma mejor y más sensible para el

diagnóstico del glaucoma sin afectación del campo visual. Greaney y cols. (2002) llegaron a una conclusión similar en un estudio posterior, donde documentaron que ni el láser confocal de barrido HRT, ni el polarímetro de barrido láser GDx ni el tomógrafo de coherencia óptica por si solos, son mejores que una exploración fotográfica del nervio óptico realizada por un experto, para distinguir ojos normales de aquellos con glaucoma precoz. También concluyeron que cuando se utiliza una combinación de los mejores parámetros de los cuatro métodos de imagen citados, aumenta la sensibilidad y especificidad de detección de glaucoma precoz.

VI.4.- Campo visual

Definimos campo visual como el área que percibe cada uno de nuestros ojos, por separado, cuando están abiertos (EGS, 2003).

Se ha comparado el campo visual con un mapa topográfico de una isla. La altura de la isla se correspondería con la sensibilidad de la retina y el perímetro de la isla con la extensión de nuestro campo visual. La zona del campo visual más alta o sensible es la central, que se corresponde con la fóvea de la retina. Desde allí, la sensibilidad disminuye hacia la periferia (Zalaufer, 1994).

La extensión del campo visual se expresa en grados. Así, nuestro campo visual se extiende 60 grados hacia la zona superior, entre 70° y 75° hacia la zona inferior; 60° hacia la zona nasal y entre 100° y 110° hacia la región temporal. La mancha ciega, un defecto absoluto de percepción luminosa que está causado por la papila óptica, se localiza cerca del centro del campo visual o punto de fijación, entre los 10 y 20° hacia el campo visual temporal (Vincent, 1994; Stamper y cols., 1999f; Alward, 2000f; Kanski, 2004c).

VI.4.1.- Técnicas perimétricas

La exploración del campo visual se denomina perimetría o campimetría y para ello se han diseñado unos aparatos llamados perímetros o campímetros. Hasta hace poco tiempo, los perímetros eran manuales, es decir, que era el oftalmólogo el que se valía del campímetro para realizar la prueba de una forma manual. Sin embargo, desde comienzos de la década de los 80 se han generalizado los perímetros automáticos que, como su nombre indica, realizan la perimetría de una forma automática, por lo que no requieren de la presencia del oftalmólogo en la exploración.

Con respecto a la técnica utilizada para realizar la perimetría, se distinguen fundamentalmente dos tipos: la cinética y la estática (Vincent, 1994a; Stamper y cols., 1999f; EGS, 2003).

VI.4.1.1.- Perimetría cinética

Este tipo de perimetría utiliza estímulos luminosos redondeados y se efectúa desplazando el estímulo luminoso desde la parte ciega o de “no visión” del campo visual a la zona de “visión”, a lo largo de un meridiano preseleccionado hasta que el paciente avisa de que percibe el estímulo. El procedimiento se repite en el resto de los meridianos, habitualmente separados 15 grados unos de otros, hasta completar los 360° del campo visual. La luminancia y el tamaño del estímulo luminoso se cambian a menudo durante la realización del campo visual para permitir distinguir áreas de distinta sensibilidad dentro del campo visual (Vincent, 1994a; Stamper y cols., 1999f; Alward, 2000f; Kanski, 2004c).

VI.4.1.2.- Perimetría estática

Este tipo de perimetría utiliza estímulos luminosos redondeados que no se mueven, sino que aparecen en una zona del campo visual y posteriormente desaparecen para volver a aparecer en otra zona. En este tipo de perimetría, el tamaño del estímulo luminoso suele permanecer constante y lo que varía es la luminancia del estímulo. Cuanto mayor sea el número de puntos estudiados, mayor será el número de defectos encontrados y cuantificados. Sin embargo, a partir de los 80 puntos, la fatiga del paciente disminuye la precisión y consistencia de las respuestas (Hudson y cols., 1994).

Los perímetros o campímetros automáticos más utilizados en la actualidad son el Humphrey® y el Octopus®. Ambos se componen de una cúpula de proyección con una luminosidad baja y estandarizada (iluminación de fondo) y un proyector que produce estímulos luminosos reproducibles. Los estímulos luminosos pueden tener diferentes formas, tamaños, luminancias y colores, dependiendo del programa empleado para la exploración, ya que estos perímetros emplean diferentes estrategias estandarizadas y controladas por ordenador. En la perimetría blanco-blanco, el fondo es blanco y el estímulo blanco, mientras que en la azul-amarillo, el fondo es amarillo y el estímulo azul. La mayoría de los perímetros automáticos actuales utilizan un estímulo de tamaño estándar de 4 mm² equivalente al tamaño III del perímetro de

Goldmann para realizar muchos de los programas perimétricos porque la visualización de este tamaño de estímulo se afecta poco por los defectos de refracción (Vincent, 1994a; Stamper y cols., 1999f; Alward, 2000f; Kanski, 2004c).

El advenimiento de la perimetría automática ha sido muy importante para la Oftalmología ya que con ella se obtienen exploraciones estandarizadas muy detalladas y reproducibles del campo visual de los pacientes. Además, como el explorador no participa en la prueba y por ello no influye en el resultado de la prueba, los campos visuales obtenidos con esta técnica pueden ser comparados entre los diversos centros que utilicen el mismo perímetro, cosa que no se podía realizar con la perimetría manual.

VI.4.1.2.1.- Perimetría estática automatizada de umbral

En la perimetría automática de umbral se traza el campo visual mediante la determinación de la sensibilidad retiniana en un número de puntos predeterminados. Después, utilizando esos datos, el perímetro construye un mapa de sensibilidad de todo el campo visual mediante la interpolación entre los puntos examinados (Vincent, 1994b; Stamper y cols., 1999f; Alward, 2000f; Kanski, 2004c). Una de las estrategias clásicas del perímetro Humphrey®, la "30-2", examina 76 puntos sobre los 30º centrales del campo de visión del paciente.

Las estrategias de umbral se basan en la sensibilidad retiniana umbral, que se define como el mínimo de luminosidad que el paciente puede percibir en una localización determinada de la retina (Vincent, 1994b; Alward, 2000f). La determinación de la sensibilidad retiniana se realiza en un número concreto de puntos del campo visual. Esto se realiza presentando en una localización definida un estímulo luminoso ligeramente más brillante que el umbral esperado. Si el paciente percibe el estímulo, el perímetro posteriormente proyectará una luz 4 dB más débil en ese mismo punto y repetirá este proceso varias veces hasta que el paciente no perciba el estímulo, lo que indica que se ha cruzado el umbral de percepción luminosa en ese punto. Una vez cruzado el umbral, el perímetro aumentará 2 dB la luminosidad del estímulo hasta que el paciente vuelva a percibir el estímulo luminoso, lo que representa que se ha

vuelto a cruzar otra vez el umbral. De esta forma, los perímetros automáticos obtienen un umbral de sensibilidad en cada punto que exploran y lo expresan en dBs (Bebie y cols., 1976; Alward, 2000f).

Actualmente la perimetría de umbral completo blanco-blanco se considera el “gold standard” para el diagnóstico y seguimiento de pacientes glaucomatosos con defectos del campo visual (Schulzer, 1994; Keltner y cols., 2000; Budenz y cols., 2002). En su contra diremos que consume mucho tiempo en su realización, provocando el “efecto fatiga”, que induce pobres resultados en la perimetría (Jonson y cols., 1988; Hudson y cols., 1994), y que este efecto puede ser incluso más pronunciado en pacientes glaucomatosos (Heijl y Drance, 1983; Searle y cols., 1991).

VI.4.1.2.2.- Estrategia supraumbral

Es la estrategia más simple de las utilizadas en perimetría computarizada, se emplea principalmente para detección. Consiste en la presentación de estímulos visuales a niveles de luminancia por encima de los valores de umbrales normales (supraumbrales) en varias localizaciones en el campo visual. La brillantez debe ser suficiente para que un paciente normal la perciba en todas las localizaciones. Los puntos que se detectan indican, a grosso modo, una función visual normal mientras que los puntos que no se ven reflejan una área de sensibilidad visual disminuida. Los puntos perdidos se pueden cuantificar (es decir, medición del umbral). Seleccionar una intensidad de umbral adecuada es importante; si es demasiado elevada, se puede pasar por alto defectos precoces sutiles, y si es demasiado baja un gran número de personas normales perderán estímulos (Vincent, 1994b; Kanski, 2004c).

VI.4.2.- Apostilbios y decibelios

Para el perímetro de Humphrey®, la iluminación de fondo (expresada en apostilbios) es de 31,5 apostilbios, similar a la del perímetro de Goldmann. El Octopus® utiliza 4 apostilbios como iluminación de fondo, las más baja de los diversos perímetros existentes. El fondo debe ser suficientemente brillante para que el paciente sea examinado en una condición fotópica, que es la que se

utiliza para la exploración del campo visual. Un apostilbio equivale a 0,3183 candelas/m² y a 0,1 mililamberto (Vincent, 1994a; Alward, 2000f; EGS, 2003).

La intensidad del estímulo luminoso utilizado para la exploración del campo visual se cuantifica en decibelios (dB) de atenuación de la luz estímulo (Alward, 2000f). La escala en dB es una escala relativa creada por los fabricantes de perímetros automáticos para medir la sensibilidad de cada punto de la colina de visión. Se trata de una escala logarítmica inversa. Una atenuación de luz de 10 dB es equivalente a 1 unidad log, lo que significa que la intensidad de luz de ese estímulo corresponde a 1/10 de la intensidad de la luz más intensa posible de ese perímetro. Una atenuación de 20 dB es igual a 2 unidades log, y significa que la intensidad de luz de ese estímulo corresponde a 1/100 de la intensidad de la luz de máxima intensidad del aparato.

El valor “cero decibelios”, es la máxima intensidad luminosa que el perímetro puede producir. La escala en decibelios no está estandarizada, en el sentido de que la luminancia máxima es distinta en cada aparato (1.000 apostilbios en Octopus® y 10.000 apostilbios en Humphrey®); por consiguiente, una atenuación de 30 dB en un aparato no sería la misma que una atenuación de 30 dB en otro.

Es importante destacar que (EGS, 2003):

a.- “0” dB no corresponde a la misma luminancia del estímulo para Humphrey® que para Octopus®.

b.- “0” dB no significa que el área explorada sea ciega, sino que en esa área la sensibilidad de la retina al estímulo está por debajo del máximo brillo de ése perímetro en concreto.

VI.4.3.- Tests de referencia para el glaucoma

Los perímetros automáticos disponen de muchos programas informáticos para la exploración del campo visual. Estos programas varían dependiendo de si utilizan una estrategia de umbral o supraumbral y también dependiendo del número y localización de los puntos explorados. Generalmente estos programas están diseñados para permitir un diagnóstico lo más precoz posible de determinadas patologías oftalmológicas, y por ello se

han diseñado programas para glaucoma, para lesiones del sistema sensorial visual, para lesiones maculares, etc. De todos los programas diseñados para el diagnóstico del glaucoma, algunos de ellos han demostrado tener mayor utilidad que otros. A continuación veremos los programas que se han utilizado más frecuentemente para el diagnóstico de glaucoma.

VI.4.3.1.- Técnicas convencionales

VI.4.3.1.1.- Los programas 24-2 o 30-2 del perímetro Humphrey® y el programa 32 del perímetro Octopus®

Estos programas miden la sensibilidad retiniana en 54 o 76 puntos de los 24º o 30º centrales, respectivamente. Los puntos explorados están alineados, con 3 grados de decalaje, con los meridianos principales vertical y horizontal, al objeto de facilitar la detección de defectos de campo visual en “escalón nasal o temporal”. El estudio de los 24º centrales del campo visual permite explorar aproximadamente el 80% del área cortical, mientras que los tests que estudian los 30º centrales, solo aportan información sobre un 3% más del área cortical visual (Wirtschalter, 1996), prolongando la duración del estudio perimétrico.

VI.4.3.1.2.- El programa G1 de Octopus®

Mide la sensibilidad retiniana en 73 puntos, de los que 59 están en los 26 grados centrales (fases 1 y 2 del programa, que requieren corrección óptica) y son explorados en estrategia de “umbral completo”. Los otros 14 puntos que explora este programa están situados entre los 30 y los 60 grados (fase 3 del programa) y son explorados de manera supraumbral.

VI.4.3.2.- Técnicas rápidas: Estrategia SITA de Humphrey® y TOP para Octopus®

Ofrecen la ventaja de un tiempo corto de examen. Nosotros hemos utilizado la perimetría de Humphrey®, por lo que sólo comentaremos a continuación la estrategia SITA (Bengtsson y cols., 1998).

La estrategia SITA (*Swedish Interactive Threshold Algorithm* o Algoritmo sueco de umbral interactivo; Anderson, 1992), disponible para el analizador de campo Humphrey ® II modelo 750 (Humphrey Systems, Dublín, CA), se comenzó a utilizar en 1997 y se basa en los procedimientos de predicción usados en la estadística Bayesiana (Bengtsson y cols., 1997). Con el SITA se pueden explorar, como en las estrategias 30 o 24, los 30^o centrales o los 24^o centrales. Hay dos versiones de SITA: Standard y Fast. El SITA Standard 30-2 tarda el 50 % menos que la estrategia de umbral completo 30-2 (entre 4 y 7 minutos; Bengtsson y cols., 1998a; Wild y cols., 1999) y el SITA Fast 30-2 tarda un 70 % menos que la de umbral completo (entre 2,5 y 5 minutos; Sharma y cols., 1999; Sekhar y cols., 2000). En general, el número de estímulos presentados se reduce en un 29% en campos normales y un 26% en campos con defectos glaucomatosos (Bengtsson y cols., 1997).

El SITA comienza la exploración utilizando modelos probabilísticos de campos visuales normales y glaucomatosos. El perímetro sabe cual es el umbral de un individuo normal de la misma edad que el paciente en un determinado punto. Si el paciente ve el estímulo que corresponde a un estímulo normal, el perímetro deja de explorar ese punto. Si las respuestas no son consistentes ni normales ni se ajustan tampoco a los resultados obtenidos en los puntos próximos, el perímetro sigue explorando ese punto. Dos funciones de probabilidad se mantienen a lo largo del proceso, una describe la probabilidad del umbral para cada punto asumiendo que la respuesta es anormal, mientras que otra asume la normalidad. Después de cada estímulo presentado, nuevas funciones son determinadas basadas en las respuestas previas del paciente (MnKendrick, 2005).

En las estrategias convencionales 24 o 30, el intervalo de respuesta del paciente se fija utilizando el tiempo de respuesta obtenido en los diez primeros puntos explorados en el campo visual y luego se le añaden 0,85 segundos para obtener un tiempo de espera que luego se mantiene durante todo el test. En el SITA, en todo momento se revisa el tiempo de espera dependiendo de las respuestas del paciente. Así, en personas que responden muy rápido, el tiempo de espera va disminuyendo a lo largo del test. El objetivo de esto es que el paciente sea el que dirija el tiempo de espera y no el perímetro. Además de esta forma generalmente se ahorra tiempo.

Durante el test, el SITA determina la sensibilidad umbral en cada punto. Al acabar el test, los umbrales se vuelven a calcular teniendo en cuenta los tiempos de respuesta del paciente. El test determina el tiempo de respuesta medio del paciente y con este tiempo reevalúa todos los puntos determinando en cada punto las respuestas que eran verdaderas y las falsas dependiendo del tiempo de respuesta del paciente, calculando así los falsos positivos y los falsos negativos. Esto también disminuye el tiempo del test, ya que no se utilizan estímulos para determinar los falsos positivos y negativos (Olsson y cols., 1997). Como tampoco se comprueba los 10 puntos usados para calcular la fluctuación a corto plazo en la estrategia umbral completa (Budenz y cols., 2002).

La diferencia entre el SITA Standard y el SITA Fast es que el SITA Fast usa un intervalo de confianza más amplio para la determinación de la estimación del umbral, permitiendo que el calculo del umbral pare antes que el SITA Standard (Wild y cols., 1999).

Las evaluaciones clínicas de las estrategias SITA Standard y el SITA Fast han mostrado que los resultados son similares a los obtenidos con la estrategia clásica de umbral completo (Bengtsson y Heijl, 1998a; Wild y cols., 1999; Budenz y cols., 2002; Budenz y cols., 2002a). Sekhar y cols. (2000) compararon la sensibilidad de las estrategias SITA con la estrategia umbral completo en un estudio con 48 pacientes glaucomatosos, la estrategia SITA Standard obtuvo una sensibilidad del 95% y la SITA Fast del 93%. Budenz y cols. (2002) en un estudio similar con 90 sujetos normales y 82 pacientes con glaucoma obtuvieron una sensibilidad de 98% y 95% para SITA Standard y SITA Fast respectivamente, con una especificidad de 96% para ambas estrategias.

En los estudios realizados la variabilidad test-retest fue excelente para SITA Standard, pero algo peor para el SITA Fast (Shirato y cols., 1999; Wild y cols., 1999a), teniendo ambas estrategias peor variabilidad test-retest en los pacientes glaucomatosos, característica que comparten con la perimetría umbral completo (Wild y cols., 1999).

Sin embargo, es importante saber, que para un paciente dado, los resultados obtenidos con las estrategias SITA no serán los mismos que los obtenidos con los algoritmos de umbral completo. Budenz y cols., (2002a) documentaron que el defecto mostrado con las estrategias SITA, en la desviación del patrón, era de tamaño similar al medido con la estrategia umbral completo pero menos profundo. Similar resultado obtuvieron Heijl and cols, comparando la perimetría umbral completo con la SITA Standard (Heijl y cols., 2000).

Por lo tanto, los defectos en SITA pueden aparecer menos severos que en la perimetría umbral completo si son comparadas ambas estrategias. Los tres métodos tienen alta sensibilidad y especificidad en la detección y progresión de los defectos glaucomatosos cuando los test de base y de seguimiento se realizan con la misma estrategia (Schulzer,1994). Por ello, para valorar la progresión, se debe de usar siempre la misma estrategia. Si se cambia de programa se debe de obtener varias pruebas usando la misma estrategia para que sirvan de referencia (MnKendrick, 2005).

VI.4.3.3.- Técnicas no convencionales

VI.4.3.3.1.- Perimetría azul sobre amarillo o perimetría automatizada de longitud de onda corta (SWAP en la literatura inglesa y PALOC en la española)

A diferencia de la campimetría estática común, que utiliza luz blanca, este tipo de perimetría utiliza una luz azul como estímulo y una luz de color amarillo como fondo (MnKendrick, 2005).

Se ha propuesto, que esta perimetría es más sensible para detectar defectos glaucomatosos tempranos (Jonson y cols., 1993; Sample, 2000; Demirel y Johnson, 2001; Jonson, 2002) y defectos causados por determinadas enfermedades neuro-oftalmológicas que la perimetría automatizada común (Keltner y Jonson, 1995, Sample, 2000). Sin embargo tiene una fluctuación a largo plazo mayor que el blanco-blanco (Hutchings y cols., 2001).

La perimetría azul-amarillo aísla y mide la función de las células ganglionares azul-amarillo o células ganglionares “parvocelulares” de la retina, que son las que reciben la información procedente de los conos azules. Para ello utiliza un fondo amarillo que insensibiliza los conos rojos y verdes de la retina y un estímulo azul de onda corta de 440 nanómetros que coincide con la sensibilidad máxima de los conos azules. Así, la perimetría azul-amarillo mide la función de los conos azules y sus conexiones con las células ganglionares. (Sample, 2000).

Existen al menos dos teorías que establecen las razones por las cuales la perimetría azul-amarillo permite un diagnóstico precoz de los defectos del campo visual. Una primera teoría ha sugerido que las células ganglionares que responden al azul-amarillo son las que se dañan más precozmente en el glaucoma. Una segunda teoría ha sugerido la perimetría azul-amarillo examina solamente uno de los varios caminos que sigue el sistema de la visión, por lo que esta exploración permite una menor redundancia y por ello un diagnóstico más precoz.

Esta prueba sin embargo se afecta con las opacidades del cristalino, por lo que no es de utilidad en pacientes con cataratas significativas y aquellos que

presentan defectos muy avanzados del campo visual en la perimetría automática convencional (Wild y cols., 1998).

Demirel y cols. (2001) estudiaron la prevalencia e incidencia de los defectos perimétricos con perimetría azul-amarillo en comparación con la perimetría blanco-blanco en un estudio con 250 pacientes hipertensos oculares encontrando que los defectos glaucomatosos en la perimetría azul-amarillo ocurren antes que en la perimetría blanco-blanco, monitorizando ambos los mismos procesos glaucomatosos.

Se ha encontrado buena correlación entre los defectos encontrados con perimetría azul-amarillo, las alteraciones glaucomatosas del anillo neuro-retiniano (Larrosa y cols., 2000) y los defectos en la CFNR (Mok y Lee, 2000; Polo y cols., 2000).

Además, se ha descrito que la perimetría azul-amarillo es superior a la blanco-blanco para identificar pacientes con excavación progresiva del nervio óptico y puede, por lo tanto, ser útil en determinar progresión en el glaucoma (Girkin y cols., 2000). Sin embargo no existe ningún trabajo que demuestre que la sensibilidad y especificidad de este procedimiento sean superiores a las de la perimetría blanco-blanco, sino más bien al contrario (González de la Rosa, 2003). Son numerosos los investigadores que advierten que esta perimetría tiene una mayor variabilidad interindividual, superior fluctuación a corto y largo plazo y gran sensibilidad al “efecto fatiga” y al “efecto aprendizaje” (Wild y cols., 1998; González de la Rosa, 2003).

VI.4.3.3.2.- Perimetría de doble frecuencia

Es una técnica perimétrica desarrollada recientemente (Cello y cols., 2000; McKendrick, 2005). Se basa en el fenómeno de la ilusión de duplicación de frecuencias, que se produce cuando un patrón de barras verticales que tiene baja frecuencia espacial es sometido a una alta frecuencia temporal. Lo que ocurre, es que el observador ve el doble de barras de las que realmente existen (Kelly, 1981; González de la Rosa., 2003).

La baja frecuencia espacial y la elevada frecuencia temporal sugieren que este tipo de estímulo evalúa las células My, que constituyen un subgrupo de células M (magnocelulares) que responden de forma no lineal a los

estímulos (Maddess y Henry, 1992; Jonson y Samuels, 1997). Estas células M₁ tienen fibras de diámetro grande y comprenden solamente entre el 3 y 5% de todas las células ganglionares de la retina.

Este tipo de perimetría está en fase de estudio, aunque se ha documentado una alta sensibilidad y especificidad para la detección de pérdida glaucomatosa del campo visual (Johnson y Samuels, 1997; Celloy cols., 2000) que ha sido confirmada en estudios recientes (Casson y cols., 2000; Serguhn y Spiegel, 2001). Algunos autores han sugerido (Wu y cols., 2001) que la perimetría de doble frecuencia puede detectar defectos del campo visual antes que la perimetría de umbral blanco-blanco.

Para González de la Rosa (2003) los estudios que se han publicado utilizando perimetría de doble frecuencia (Andrada y cols., 2001, Bayer y Erb, 2002) muestran una alta especificidad, pero este autor propugna que este hecho es debido a la elección de un nivel de corte entre normalidad y patología que favorece este aspecto. Además, se ha documentado que esta estrategia tiene una sensibilidad-especificidad de aproximadamente 83%, por lo que no supera las descritas para la perimetría blanco-blanco. Por esta razón, en los últimos años esta técnica ha dejado de recomendarse como favorecedora del diagnóstico precoz, para pasar a defenderse su utilidad como procedimiento de rastreo, a causa de su rapidez.

VI.4.3.3.3.- Perimetría Flicker

La perimetría flicker o de “parpadeo” estudia la frecuencia crítica de fusión globalmente o en diversas regiones del campo visual. Es una alternativa a la perimetría de doble frecuencia para el estudio de las vías magno celulares y se ha documentado que tiene una sensibilidad y especificidad en torno al 86% (González de la Rosa, 2003). Sin embargo, diversos estudios han demostrado su utilidad en la detección precoz del glaucoma y de cambios en hipertensos oculares (Lachenmayr y cols., 1991).

Sin embargo, esta técnica es incapaz de medir la evolución de los defectos y es difícil de aplicar en personas de colaboración limitada (González de la Rosa, 2003).

VI.4.3.3.4.- Perimetría Pulsar

Desarrollada por el Prof. González de la Rosa (González de la Rosa, 2003; González de la Rosa, 2005). En esta estrategia, el estímulo cambia simultáneamente de contraste y frecuencia espacial al tiempo que alterna en fase y contrafase a 30 Hz. Este tipo de perimetría presenta una alta sensibilidad y especificidad y resulta patológica en el 34,5% de los hipertensos oculares, por lo que su información esta siendo estudiada como índice de riesgo para la aparición de defectos convencionales (Vidal y cols., 2002). Además, esta técnica es capaz de medir la evolución de los defectos, por lo que está siendo estudiada para la detección y seguimiento del glaucoma.

VI.4.3.3.5.- High Pass Resolution Perimetry

Se basa en la teoría de que las células ganglionares “Parvo” se detectan bien con estímulos de frecuencia espacial alta y frecuencia temporal baja (Frisen, 1987). No ha tenido demasiada aceptación (EGS, 2003).

VI.4.4.- Interpretación del examen perimétrico

Los perímetros actuales suministran una gran cantidad de información acerca de la prueba analizada. En los apartados siguientes analizaremos los distintos índices numéricos así como las distintas presentaciones graficas que proporciona el programa Statpac® del perimetro Humphrey®.

VI.4.4.1.- Índices de fiabilidad

Los resultados de la perimetría pueden afectarse por una gran cantidad de variables dependientes del paciente explorado y de su entorno. Para detectar esta afectación se han desarrollado los llamados índices de fiabilidad del campo visual que son fundamentalmente tres (Vincent,1994c; Stamper y cols, 1999f; Alward, 2000f; Kanski, 2004c):

- ❖ *Pérdidas de fijación*: Analizan la estabilidad de la fijación central del paciente y por ello son un índice de colaboración del paciente. Si las pérdidas de fijación superan el 20 o el 30%, se puede cuestionar la fiabilidad de la prueba.
- ❖ *Falsos positivos*: Analizan si el paciente responde en ausencia de presentación de un estímulo y por ello son también un índice que revela la colaboración del enfermo. Estas respuestas hacen que el campo visual parezca mejor que lo que realmente es. Si el índice de falsos positivos supera el 20-30%, se debe cuestionar la fiabilidad de la prueba.
- ❖ *Falsos negativos*: Se producen cuando un punto de sensibilidad conocida es reexaminado con un estímulo más brillante. Si el paciente no responde, está cometiendo un “falso negativo”. Son también un índice de colaboración del enfermo pero también son propias de campos visuales con daños glaucomatosos severos, en los que la sensibilidad de la retina presenta una gran fluctuación (Bengtsson y Heijl, 2000). Estos falsos negativos pueden hacer que el campo visual aparezca peor de lo que realmente es. Si el índice de falsos negativos supera el 20-30%, se debe cuestionar la fiabilidad del campo visual.

VI.4.4.2.- Representación gráfica de la perimetría: Mapas del campo visual

Los resultados del examen del campo visual mediante perimetría automatizada son representados gráficamente de varias formas:

VI.4.4.2.1.- Valores en decibelios

La mayoría de los programas representan un mapa del campo visual en el que en cada punto explorado muestran el valor o sensibilidad umbral en decibelios (por ejemplo, en los 76 puntos estudiados en un programa 30-2 de Humphrey®).

VI.4.4.2.2.- Escala de grises

Es un mapa de la sensibilidad en decibelios del campo visual, pero no representado numéricamente, sino mediante una escala de grises, cuyas tonalidades (de menos oscuras a más oscuras) dependen del valor de la sensibilidad umbral en cada punto. Permite una rápida visión de conjunto del campo visual, pero no debe utilizarse para valoraciones cuantitativas porque utilizan un número reducido de patrones más o menos oscuros que representan cada uno de ellos grandes rangos de sensibilidad. Así, en estas escalas, la diferencia entre un patrón más oscuro y uno más luminoso puede deberse a un cambio de umbral de sólo 1 dB o de 10 dB.

VI.4.4.2.3.- Desviación total

Los mapas de desviación total representan en valores numéricos (decibelios – dB –) la diferencia entre los valores de umbral de nuestro paciente y los valores normales de umbral para individuos de la misma edad en cada uno de los puntos explorados del campo visual. En el perímetro Humphrey® (analizador StatPac), un valor de cero significa que el paciente tiene el umbral esperable para esa edad, un valor positivo refleja que nuestro paciente es más sensible que la media y un punto negativo refleja que la sensibilidad en ese punto está deprimida con respecto a la media (Heijl y Asman, 1989).

Estos mapas presentan también, un gráfico que asigna un valor de probabilidad estadístico a cada punto, proporcionando una indicación de si la depresión de la sensibilidad es estadísticamente significativa en cada punto explorado (Alward, 2000f).

VI.4.4.2.4.- Desviación del patrón

El mapa de desviación patrón representa también en valores numéricos (dB) en cada punto explorado los valores de umbral corregidos de forma que se elimine la influencia de una posible depresión global de sensibilidad. Este mapa es por ello muy útil para identificar los defectos focales escondidos en un

campo visual difusamente deprimido (causado por ejemplo, por opacidades del cristalino o miosis). En este mapa aparece también la significación estadística de los valores deprimidos. Los valores de probabilidad (p) que indican la significación de los defectos se muestran con <5%, <2%, <1% y 0,5%. Cuanto menor es el valor de “p” mayor es la significación clínica y menor la probabilidad de que el defecto se haya producido “por azar”.

VI.4.4.3.- Índices numéricos globales

Con los valores umbral obtenidos por el perímetro, el programa realiza unos cálculos matemáticos que producen unos índices que nos pueden ayudar para evaluar el resultado del campo visual. Estos índices son cuatro: la desviación media, la desviación estándar del patrón, la fluctuación a corto plazo y la desviación estándar corregida del patrón (Flammer, 1986).

VI.4.4.3.1.- DM (Desviación media)

Mide el componente uniforme o difuso de la pérdida de campo visual. Es la diferencia media entre la sensibilidad normal (a partir de la base de datos normal corregida en función de la edad) y la sensibilidad retiniana del paciente explorado. La desviación media aumenta en depresiones difusas, como las que se producen cuando existe una opacidad de medios, pero también en las depresiones focales severas, como las que se producen a menudo en el glaucoma, afectándose poco si el defecto es localizado. En el perímetro Humphrey®, que es el que hemos utilizado en este estudio, una disminución de la sensibilidad retiniana se indica como un valor negativo, además una desviación media por debajo de -2 dB en ausencia de cataratas, edema de córnea, miosis u otras patologías oculares que puedan afectar el resultado del campo visual, indica depresión generalizada o localizada producida por el glaucoma.

VI.4.4.3.2.- PSD (Pattern standard deviation o desviación estándar del patrón)

Es una cuantificación de la diferencia entre un punto dado y los puntos contiguos. Cuantifica el déficit focal. Su valor es pequeño si el daño es más o menos regular, y aumenta ante la presencia de escotomas o irregularidades pronunciadas en la isla de la visión, también aumenta cuando existe una cierta variabilidad en las respuestas del paciente (Flammer y cols., 1984; Flammer y cols., 1985). Puede ser normal en los casos en los que hay una pérdida difusa. No es un buen índice para el seguimiento del glaucoma avanzado (EGS, 2003).

VI.4.4.3.3.- SF (Short term fluctuation o fluctuación a corto plazo)

Indica la variabilidad en la respuesta entre dos evaluaciones distintas del mismo punto a lo largo de una misma prueba. La fluctuación a corto plazo analiza 10 puntos que siempre se examinan dos veces. Para la mayoría de la población normal, el valor de la fluctuación a corto plazo se encuentran entre 1,5 y 2,5 dB (Flammer y cols., 1985). Una la fluctuación a corto plazo alta significa una disminución de la fiabilidad, pero un aumento de la fluctuación a corto plazo puede ser también un indicativo de daño glaucomatoso inicial (Flammer y cols., 1984; Werner y cols., 1984) sobre todo si la fiabilidad la prueba es buena y la colaboración del paciente adecuada.

VI.4.4.3.4.- CPSD (Corrected Pattern Standard Deviation o desviación estándar del patrón corregida)

Indica la extensión del daño focal en el campo visual teniendo en cuenta la fluctuación a corto plazo, presentando solamente la irregularidad causada por la pérdida de campo visual. Es la desviación estándar del patrón corregida por la fluctuación a corto plazo. Si la fluctuación a corto plazo es alta la desviación estándar del patrón corregida será inferior a la desviación estándar del patrón.

VI.4.4.3.5.- Índices de probabilidad

Cuando los índices globales tienen valores fuera de lo normal, en la hoja de impresión del campo visual, al lado de ellos aparece la probabilidad $p < "x" \%$, indicando que hay una probabilidad del "x" % de que el índice sea realmente normal.

VI.4.4.4.- Test del hemicampo de glaucoma (Glaucoma hemifield test de Humphrey®)

Compara 5 grupos de puntos del hemicampo superior con los mismos grupos de puntos del hemicampo inferior y analiza la existencia de diferencias significativas entre ellos. Los resultados posibles de este test son: anormal, dudoso, normal, sensibilidad anormalmente alta y reducción generalizada de la sensibilidad (Aasman y Heijl, 1992).

VI.4.5.- El campo visual glaucomatoso

La pérdida axonal que produce el glaucoma va a conducir a la aparición de defectos en el campo visual. Sin embargo, debemos recordar que existen un gran número de afecciones oftalmológicas que pueden producir defectos en el campo visual, que en ocasiones son indistinguibles de los defectos glaucomatosos (García Sánchez y cols., 2003).

En general, los defectos del campo visual debidos al glaucoma deben encajar con la orientación de las fibras nerviosas en su entrada en el nervio óptico (Alward, 2000f; García Sánchez y cols., 2003). Las pérdidas del campo visual pueden ser:

Pérdidas difusas: cuando existe una depresión generalizada del campo visual, la desviación media y la desviación total son anormales, mientras que la desviación estándar del patrón y la desviación estándar del patrón corregida suelen ser normales. Puede presentarse tempranamente en el glaucoma y resultar difícil su diagnóstico, pues el daño axonal es aún difuso y la sensibilidad visual puede permanecer dentro de los límites normales. Esta

alteración no es específica de glaucoma, ya que otras enfermedades como la catarata, las ametropías o la miosis pupilar también la pueden producir.

Pérdidas focales: en este caso se producen defectos localizados o escotomas, que son zonas del campo visual con sensibilidad disminuida que están rodeados por zonas de sensibilidad normal. Como las primeras fibras que se suelen afectar son las que entran en el disco óptico por la zona superior o inferior del lado temporal de la papila, los escotomas iniciales suelen ser una extensión de la mancha ciega en forma de coma (escotoma de Seidel) o pequeños escotomas en las zonas paracentrales (área de Bjerrum) que pueden unirse y llegar a formar un escotoma de Bjerrum. Cuando se produce un daño glaucomatoso en las fibras nerviosas más periféricas se observa el llamado escalón nasal (Vincent, 1994e; Stamper y cols, 1999f; Alward, 2000f). Los defectos focales puros producen una alteración de los parámetros que nos informan sobre la irregularidad del campo visual (desviación estándar del patrón y desviación estándar del patrón corregida), y sólo tendrían una leve repercusión sobre el defecto medio (García Sánchez y cols., 2003).

Generalmente las pérdidas focales y difusas se combinan entre sí y no son frecuentes los patrones puros (García Sánchez y cols., 2003).

El avance del glaucoma puede producir nuevos defectos del campo visual o aumentar, profundizar o unir defectos ya existentes. A medida que los escotomas producidos por lesión de las fibras arqueadas aumentan de tamaño, pueden producir un defecto denso y arqueado que puede parecerse a una pérdida de un hemicampo o hemianopsia altitudinal. En las últimas etapas del glaucoma, sólo permanecen en el campo visual una isla central, una isla temporal o ambas (Vincent, 1994e; Stamper y cols, 1999f; Alward, 2000f).

VI.4.5.1- Fluctuación a largo plazo

Los resultados del campo visual pueden variar con el tiempo, como ocurre con los resultados de cualquier examen psicofísico. Sin embargo, la variabilidad de los resultados del campo visual puede indicar un daño glaucomatoso, ya que tanto la fluctuación tanto a corto plazo como a largo plazo aumentan en el glaucoma.

La fluctuación a largo plazo es la variabilidad entre los campo visual realizados en diferentes días y la de a corto plazo es la variabilidad entre dos exámenes del mismo punto durante la misma prueba. La variabilidad a largo plazo es lo bastante alta para que un cambio en un campo visual, en especial si se trata de uno inesperado, deba confirmarse antes de cambiar drásticamente de tratamiento.

La fluctuación a largo plazo puede ser de 1 a 2 dB en los pacientes normales y posiblemente más en pacientes con daño glaucomatoso (Vicent, 1994d; Stamper y cols, 1999f). Por lo que un cambio en la sensibilidad media debe exceder esta cantidad para ser considerado como anormal. Se considera que un cambio en la desviación media de 6 dB o más es el requerido entre el primer y segundo campo para tener un 95 % de certeza que el tercer campo visual confirmara el defecto (Jenni y cols., 1983).

Una fluctuación a largo plazo elevada puede significar un empeoramiento de la enfermedad, mientras que una disminución en los valores indican una mejoría o bien una mayor habilidad del paciente en la realización de la prueba.

VI.4.5.2- Comparación de un ojo con otro

La diferencia entre la sensibilidad media de los dos ojos es menor de 1dB en el 95% de los casos y menor de 1,4dB en el 99% de los casos (Heijl y Asman, 1989). Por lo tanto, variaciones inexplicables de sensibilidad entre los dos ojos mayores de 1 dB pueden ser sospechosas y mayores de 2 dB puede ser anormales. Si la sensibilidad más baja ocurre en el ojo con la PIO mayor o con mayores excavaciones en el disco óptico, puede ser altamente sospechosos de pérdida visual glaucomatosa (Stamper y cols., 1999f).

VI.4.5.3.- Criterios diagnósticos de daño glaucomatoso del campo visual

En ausencia de enfermedades neurológicas o retinianas que afecten el campo visual, se considera que el daño del campo es significativo cuando (Anderson, 1992; Keltner y cols., 2000; EGS, 2003):

- ❖ El resultado del “Test del Hemicampo para Glaucoma” sea anormal y este resultado se confirme en dos exploraciones sucesivas (Katz y cols., 1996), o
- ❖ Exista una disminución de sensibilidad retiniana en 3 puntos del campo visual que se confirme, en dos exploraciones sucesivas. Además, estos puntos tienen que tener una probabilidad $p < 5\%$ de ser normales, al menos uno de ellos debe tener una probabilidad de $p < 1\%$ de ser normal, y ninguno de ellos debe estar contiguo a la mancha ciega.
- ❖ Desviación estándar corregida del patrón con $p < 5\%$, si el campo visual es normal según otros criterios, confirmándose este resultado en dos exploraciones sucesivas.

VI.4.6.- Clasificaciones

VI.4.6.1.- Clasificación de Hodapp

Basada en la extensión y en la proximidad del defecto al punto de fijación, Hodapp propuso una clasificación en tres estadios considerando el valor de la desviación media, el número de puntos con sensibilidad reducida en el mapa de desviación patrón y en la presencia de puntos defectuosos dentro de los 5 grados centrales (Aasman y Heijl., 1992; Sponsel y cols., 1995). Enfatiza la cercanía de los puntos con defecto al punto de fijación.

- ❖ *Daño Glaucomatoso Inicial*
 1. Desviación media < -6 dB.
 2. Menos de 19 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 10 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
 3. Ausencia de sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales.
- ❖ *Daño Glaucomatoso Moderado*
 1. Desviación media < -12 dB.
 2. Menos de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales, con menos de 20 puntos de probabilidad $p < 1\%$.

3. Ausencia de defectos absolutos (0 dB) en los 5 grados centrales.
4. Tan sólo un hemisferio puede tener sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales.

❖ *Daño Glaucomatoso Avanzado*

1. Desviación media > -12dB.
2. Más de 37 puntos con una $p < 5\%$ de ser normales y/o más de 20 puntos de probabilidad $p < 1\%$.
3. Defectos absolutos (0 dB) en los 5 grados centrales.
4. Sensibilidad <15 dB en los 5 grados centrales de ambos hemisferios.

VI.4.6.2.- Clasificación basada en el número y profundidad de los puntos con defecto

Los investigadores del estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” propusieron una clasificación en la que la puntuación del defecto campimétrico se basa en el número y la profundidad de los grupos de puntos adyacentes con sensibilidad disminuida, en el hemisferio superior o inferior y en el área nasal de la desviación total (AGIS-2, 1994). La puntuación abarca desde el 0 (sin defecto) al 20 (todos los puntos severamente deprimidos). Este sistema de puntuación es bastante preciso. Sin embargo, *es demasiado complejo para su uso rutinario*. Se puede adaptar a los programas de umbral completo, como el 30-2 de Humphrey o el G1 de Octopus.

VI.4.6.3.- Clasificaciones basadas en los índices perimétricos

Fueron propuestos por primera vez por Flammer (1986) para los perímetros Octopus, actualmente están disponibles para otros perímetros. Desde un primer momento se vio que la desviación estándar del patrón corregida estaba elevada en las primeras fases del glaucoma, y que no variaba con la progresión del defecto glaucomatoso (indicado por el aumento de la desviación media; Gollamundi y cols., 1988). Es decir que la desviación estándar del patrón corregida era sensible a los primeros estadios de la

enfermedad, y que permanecía estable después. Asimismo se demostró que la desviación media era sensible a la progresión del defecto, pero de escasa utilidad para la detección precoz. Por este motivo resulta de utilidad combinar ambos índices de campo para tener una visión más amplia del defecto campimétrico del glaucoma. Brusini (1996) propuso una clasificación usando estos índices en un diagrama de coordenadas cartesianas dividido en 5 estadios, con la desviación media en el eje X y la desviación estándar corregida del patrón en el eje Y. Se trata de un método sencillo y rápido, apropiado para la práctica diaria, con buena correspondencia con los tres estadios de Hodapp (Brusini, 1996; Kokak y cols., 1997).

VI.4.7.- Empeoramiento del campo visual

Buscar un empeoramiento en el campo visual es la parte más importante en el manejo del glaucoma crónico porque éste es el resultado que afecta a la calidad de vida de los pacientes. Cambios en el campo visual provocarán al médico considerar una modificación en el manejo clínico. Para identificar una progresión en el campo visual, es necesario una serie de campos, normalmente más de tres, y a menudo entre 5 o 6. Diagnosticar una progresión del campo en una serie corta de campimetrías es arriesgado, debido a la variabilidad inherente en las respuestas del paciente (Stamper y cols., 1999f). La excepción sería un cambio importante asociado con síntomas que sugieran pérdida visual y asociado a cambios incuestionables en la papila o en la CFNR. En muchos casos de cambio brusco, la causa no es debida al glaucoma, pudiendo ser de origen vascular o debida a alteraciones de las vías visuales (EGS, 2003).

Ensayos recientes (Kass y cols, 2002) demuestran que la progresión del campo visual glaucomatoso normalmente es lenta, y raramente se detecta en un año de seguimiento, incluso en un estricto régimen de test/retest. En la práctica clínica hay que hacer un abordaje individual, con un seguimiento más estricto en los casos de glaucoma avanzado o con defectos de campo visual cerca de la fijación (EGS, 2003; EGS, 2003a).

Un programa práctico es realizar 2-3 exámenes de “entrenamiento” al paciente, lo que nos proporciona una media de valores basales y repetir los

exámenes dos veces al año. Una rutina clínica que implique exámenes menos frecuentes reduce la probabilidad de identificar el cambio (EGS, 2003).

Si al analizar una campimetría nos encontramos con un grupo de puntos (no periféricos) en un mismo hemicampo con sensibilidad reducida, mayor o igual a 5dB, o un punto único mayor de 10dB, será necesario confirmarlo. Esta confirmación requiere dos exámenes consecutivos más antes de considerar un cambio permanente (Keltner y cols., 2000; EGS, 2003).

VI.4.7.1.- Programas de análisis del cambio

VI.4.7.1.1.- Análisis de probabilidad de cambio del glaucoma (Humphrey-Statpac-2)

Este programa se desarrolló para contestar a la pregunta, ¿tiene el paciente glaucoma?. En esta manipulación estadística se compara el campo visual actual con los valores combinados de dos campos previos (Morgan, 1991). Muestra el cambio en dB a partir de los cambios de la línea base y asigna una probabilidad significativa al valor. Un triángulo vacío significa que el campo está mejor (con una probabilidad de $p < 5\%$), mientras que uno lleno indica que el punto está peor (con una probabilidad de $p < 5\%$). Es importante escoger los campos previos apropiados. Se ha documentado que este análisis de probabilidad se correlaciona bien con la evaluación clínica rutinaria de la progresión de los defectos glaucomatosos (Mc Naught y cols., 1996; Alward, 2000f; EGS, 2003).

VI.4.7.1.2.- Progressor (análisis de regresión lineal punto a punto)

Es un programa que analiza la progresión del campo visual estudiando todas las medidas de sensibilidad luminosa mediante análisis de regresión lineal. Generando una pendiente de regresión lineal en cada localización, con un signo negativo o positivo, y el valor de la "p" (Birch y cols., 1995; Fitzke y cols., 1996). Se trata de un test excelente para el seguimiento, pero necesita un software especial.

VI.4.7.2.- Criterios de la Sociedad Europea del Glaucoma para la progresión del defecto campimétrico

Para la aparición de un defecto nuevo en un área previamente normal (EGS, 2003).

- ❖ Un grupo de tres o más puntos (sin incluir la hilera periférica), que cada uno de los cuales muestre una pérdida ≥ 5 dB comparando con la exploración basal, en dos campo consecutivos.
ó
- ❖ Un punto único que pierda ≥ 10 dB comparado con la exploración basal, en dos campos consecutivos(sin incluir la hilera periférica).
ó
- ❖ Un grupo de tres o más puntos (sin incluir la hilera periférica), cada uno de los cuales pierdan sensibilidad, con una $p < 5\%$ comparando con la basal, en dos exploraciones consecutivas.

Para la profundización de un defecto preexistente

- ❖ Un grupo de tres puntos (sin incluir la hilera periférica), cada uno de los cuales pierda ≥ 10 dB en comparación la exploración basal, en dos campo consecutivos. Estos puntos pueden ser distintos, siempre y cuando se trate de puntos contiguos.
ó
- ❖ Un grupo de tres puntos (sin incluir la hilera periférica) o tres puntos que formen parte del mismo escotoma, cada uno de los cuales empeora ≥ 5 dB como mínimo, y muestra una disminución de la sensibilidad en comparación con la exploración basal con una $p < 5\%$ en dos campo visuales consecutivos. Estos puntos pueden ser distintos, siempre y cuando se trate de puntos contiguos.

Para la extensión de un escotoma previo a puntos adyacentes

- ❖ Al menos dos puntos dentro de los 15 grados centrales previamente normales, o tres puntos normales al inicio si están localizados fuera de los 15 grados centrales, cada uno de los cuales ha bajado sus sensibilidad con una $p < 5\%$ en comparación con la exploración basal.

ó

- ❖ Al menos dos puntos dentro de los 15 grados centrales previamente normales, o tres puntos normales al inicio si están localizados fuera de los 15 grados centrales, cada uno de los cuales ha bajado su sensibilidad con una $p < 5\%$ en comparación con la exploración basal.

Para depresión difusa

- ❖ Una pérdida significativa del defecto medio con una $p < 1\%$ y que no se explique por opacidades de medios o cambios en el tamaño pupilar.

ó

- ❖ Una desviación estándar del patrón corregida que muestre tendencia evidente a empeorar basándose en los últimos 5 campos visuales.

ó

- ❖ Una disminución en todos los puntos ≥ 3 dB de dos campos consecutivos que no se explique por cambios en la transparencia de medios o cambios en el tamaño pupilar.

VI.5.- Flujo sanguíneo

Algunos hallazgos han indicado la necesidad de estudiar la relación entre el flujo sanguíneo y el glaucoma:

- La existencia de GPAA de presión normal (Pillunat y cols., 1989).
- La presencia de hemorragias peripapilares en pacientes con glaucoma (Yamamoto y cols., 2004).
- La mayor prevalencia de oclusión de vena de la de retina en pacientes con glaucoma (EGS, 2003).
- La asociación de GPAA de presión normal con migraña, fenómeno de Raynaud y disregulación vascular primaria (inapropiada vasoconstricción arterial o inadecuada dilatación; Drance, 1972; Phelps y Corbett, 1985; Broadway y Drance, 1998; Flammer y cols., 2001)
- La asociación de GPAA de presión normal con hipotensión sistémica y un número excesivo de picos nocturnos en la presión arterial diastólica (Hayreh y cols., 1994; Leske y cols., 2002).
- La asociación de glaucoma y un perfil de coagulación sanguínea anormal (Klaver y cols., 1985; Harmard y cols., 1994; O'Brien y cols., 1997).
- La asociación de GPAA de presión normal y miocardiopatía isquémica silenciosa (Kaiser y cols., 1993).
- La asociación de GPAA de presión normal e infartos cerebrales (Ong y cols., 1995).
- La asociación de GPAA de presión normal e historia de shock hipotensivo o episodios de pérdida severa de sangre (Hayreh y cols., 1994a; EGS, 2003).

Para entender la fisiopatología de todos estos trastornos, es necesario conocer los factores que controlan el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, el cual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Flujo} = \text{Presión de perfusión} / \text{Resistencia al flujo}$$

Donde:

Presión de perfusión = presión arterial media – presión intraocular

Presión arterial media = presión arterial diastólica + 1/3 (presión arterial sistólica – presión arterial diastólica)

A partir de estas fórmulas se deduce que el flujo sanguíneo está en función de la resistencia al flujo, de la presión arterial y de la PIO (Hayreh, 2002)

- **Resistencia al flujo.** Depende del estado y calibre de los vasos que irrigan la cabeza del nervio óptico, los cuales se encuentran sometidos a su vez a tres factores:
 - o *Eficiencia de la autorregulación del flujo sanguíneo a nivel de la cabeza del nervio óptico.* Actúa en condiciones normales y tiene por objetivo mantener un flujo sanguíneo relativamente constante durante los cambios en la presión de perfusión. Este mecanismo actúa solo dentro de unos márgenes críticos de presión; si se superan estos límites, la autorregulación claudica. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la arteriosclerosis, la aterosclerosis y la hipercolesterolemia pueden alterar el mecanismo autorregulador. Hoy se poseen evidencias de una deficiente autorregulación a nivel de la cabeza del nervio óptico en el glaucoma (Pillunat y cols., 1985).
 - o *Alteraciones en los vasos que abastecen a la circulación de la cabeza del nervio óptico,* consecutivas a vasoespasmos, vasoconstricción/dilatación farmacológica, enfermedades generales y cardiovasculares diversas o trastornos en la producción de agentes vasoactivos derivados del endotelio.
 - o *Propiedades reológicas de la sangre,* sobre todo en patologías que causan aumento de la viscosidad de la sangre. Su asociación con el glaucoma ha quedado demostrada en varios estudios (Klaver y cols., 1985; Harmard y cols., 1994; O'Brien y cols., 1997).
- **Presión Arterial.** Uno de los factores determinantes del flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico es la presión de perfusión

en su lecho vascular, la cual depende sobre todo de la PA, estando influido tanto por la hipertensión como la hipotensión arterial.

- *La hipertensión arterial crónica*, puede interferir con el flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico al provocar un aumento de la resistencia en las arteriolas terminales y un incremento en los niveles de autorregulación. Estos ajustes aumentan la tolerancia a la hipertensión arterial pero lo disminuyen la tolerancia al descenso de la presión arterial.
- *La hipotensión*, por debajo del nivel crítico de autorregulación, reduce el flujo sanguíneo a través de la cabeza del nervio óptico, lo cual puede obedecer a factores generales o locales. Entre los generales tenemos la hipotensión arterial nocturna (Hayreh y cols., 1994) y los tratamientos antihipertensivos intensos, así como las hemorragias masivas, el shock y la hemodiálisis (Hayreh y cols., 1994). Y entre los locales, están las estenosis de las arterias regionales como la carótida interna, la oftálmica o las arterias ciliares posteriores (que irrigan la cabeza del nervio óptico).
- **Presión Intraocular.** Existe una relación inversa entre PIO y presión de perfusión a nivel de la cabeza del nervio óptico. En las personas sanas (con presión arterial y autorregulación normales), se requiere un incremento mucho mayor de la PIO para interferir de modo significativo con el flujo de la cabeza del nervio óptico, que en pacientes con hipotensión arterial, autorregulación defectuosa u otros factores de riesgo vascular.

Es muy difícil medir la perfusión sanguínea ocular, pero el desarrollo y perfeccionamiento de técnicas e instrumentos ha permitido recientemente la realización de mediciones más exactas de la perfusión ocular. Los resultados obtenidos con estos instrumentos nos muestran importantes alteraciones de la perfusión ocular en los pacientes con glaucoma (García-Sánchez y cols., 2003; Grieshaber y Flammer, 2005). Estas alteraciones deberían de tomarse en cuenta en el manejo del glaucoma, especialmente cuando la enfermedad progresa a pesar de un buen control de la PIO (Flamer y cols., 2002; Grieshaber y Flammer, 2005).

VI.6.- Test sensibilidad al contraste

La función visual no sólo viene determinada por la agudeza visual, sino también por la sensibilidad al contraste (Rubin, 2001). El contraste es la diferencia entre la cantidad de luz reflejada por dos superficies adyacentes. Se mide mediante el parámetro luminancia, expresándose en candelas/m².

La sensibilidad al contraste es la capacidad de distinguir el límite entre dos objetos adyacentes. Varía de forma directamente proporcional a la iluminación: cuando existe una buena iluminación mejora la sensibilidad al contraste (Stamper, 1984).

Para una persona normal, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste están correlacionadas (Rubin, 2001). Una reducción en la agudeza visual debido a un error de refracción tiene un predecible efecto en la sensibilidad al contraste. No obstante, varios tipos de disfunciones visuales como las lesiones cerebrales, las neuropatías ópticas, las ambliopías y el glaucoma (Ross y cols., 1984) pueden causar una reducción en la sensibilidad al contraste a pesar de una agudeza visual normal (Rubin, 2001). El daño glaucomatoso del nervio óptico afecta a la sensibilidad al contraste en mayor medida que a la agudeza visual (Stamper, 1984; Stamper, 1989; Sample y cols., 1991).

Ross y cols., (1984) cuantificaron el defecto visual en un grupo de 50 pacientes con glaucoma. De todos los parámetros usados, la medición de la sensibilidad al contraste fue el método más sensible para medir el defecto visual en pacientes con glaucoma, siendo, junto con la agudeza visual de cerca, el mejor predictor de la dificultad que experimentan los pacientes en la realización de actividades diarias dependientes de la visión.

Varios autores han estudiado la relación entre la sensibilidad al contraste y distintos tratamientos hipotensores. Así, Piltz y cols., (1993) demostraron una mejoría significativa en la sensibilidad al contraste en pacientes con glaucoma de presión normal después del tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio. Otros autores como Pomerance y Evans (1994) determinaron los cambios en la sensibilidad al contraste en 16 pacientes con glaucoma después del tratamiento tópico con betabloqueantes, encontrando una mejoría significativa en todas las frecuencias espaciales, sin hallar cambios en la agudeza visual. Evans y cols., (2003) diseñaron un estudio, con 16 pacientes,

para investigar la hipótesis de que la terapia con brimonidina produciría mayores beneficios en la visión que otros fármacos como el timolol. Después de tres meses de tratamiento, los pacientes tratados con brimonidina mostraron una significativa mejoría en la sensibilidad al contraste. Por el contrario, el grupo tratado con timolol presentó un descenso de la sensibilidad al contraste en la frecuencia de 18 ciclos/grado. En otro estudio Gandolfi y cols. (2005) midieron el efecto de la reducción quirúrgica de la PIO mediante trabeculectomía base limbo sobre la sensibilidad al contraste en ojos con un aumento de la PIO (≥ 30 mm de Hg) pero sin defecto glaucomatoso en la perimetría blanco-blanco. Después del tratamiento quirúrgico, estos autores observaron una mejora de la sensibilidad al contraste paralela con la reducción de la PIO.

Por otro lado, Wilensky y Hawkins (2001) compararon la relación entre la sensibilidad al contraste y los defectos perimétricos en pacientes glaucomatosos con una agudeza visual igual o mejor de 0,5 y documentaron una relación entre el descenso en la sensibilidad al contraste y la afectación del campo visual indicada por la desviación media. Esto explicaría las frecuentes quejas sobre la su visión que presentan los pacientes glaucomatosos a pesar de ver 0,5 o más en el optotipo de Snellen.

Por razones teóricas, la mayoría de los investigadores han usado para la exploración de la sensibilidad al contraste estímulos de barras de onda sinusoidal, que se alternaban en patrones de barras oscuras y claras, con un perfil de luminancia sinusoidal dado. Las barras de onda sinusoidal varían en frecuencia espacial (ancho de la barra) y contraste. La función de sensibilidad al contraste se deriva de la medición del contraste más bajo detectado a lo largo de un amplio rango de frecuencias espaciales (Rubin, 2001).

Los métodos tradicionales para medir la sensibilidad al contraste requerían caros y sofisticados equipos que además empleaban gran cantidad de tiempo. Recientemente, nuevos tests de sensibilidad al contraste se han desarrollado para uso clínico, entre los que destacamos el Vistec Vision Contrast Test System (Ginsburg, 1984), el CSV-1000 (Pomerance y Evans, 1994) y las cartas de Pelli-Robson (Pelli y cols., 1988). Estos test permiten realizar esta exploración de una forma sencilla y rápida.

La unidad de sensibilidad al contraste CSV-1000E (Vector Vision, Dayton, Ohio, USA), que ha sido utilizada en este estudio, es una prueba estandarizada que tiene una demostrada fiabilidad para uso clínico (Pomerance y Evans, 1994). Esta unidad tiene una fuente de iluminación fluorescente que retroilumina una pantalla translúcida y posee una serie de fotocélulas y un circuito de control exclusivo, que automáticamente monitoriza y ajusta la intensidad de luz a un nivel estandarizado de $85 \text{ candelas/m}^2 \pm 0,1$ unidad logarítmica (u.log), garantizando de esta forma resultados fiables de un examen a otro. Este test mide la capacidad del paciente para detectar diferencias en luminancia (contraste) entre barras de ondas sinusoidales y su fondo. La respuesta de interés es el umbral de contraste del observador, que es la cantidad mínima de contraste requerido para detectar la presencia del patrón de estímulos. Los umbrales de contraste son medidos para rejillas de varias frecuencias espaciales. El recíproco del umbral al contraste es la sensibilidad al contraste (Jindra y Zemon, 1989).

Para realizar esta exploración se coloca al paciente, con la mejor corrección óptica, a una distancia de 2,5 m de la unidad. La pantalla translúcida presenta cuatro frecuencias espaciales: 3, 6, 12 y 18 ciclos/grado (c/g). Cada frecuencia se presenta en una fila de círculos, separada por un espacio blanco del resto de frecuencias del test. Cada frecuencia presenta 17 círculos de 3,75 centímetros de diámetro. El primer círculo, a la izquierda de la fila presenta barras con un alto contraste. El resto de los 16 círculos aparecen en 8 columnas a lo largo de la fila. En cada columna, un círculo presenta barras y el otro está blanco. Los círculos que presentan barras disminuyen en contraste de izquierda a derecha. Se invita al paciente a que nos indique si las barras aparecen en el círculo de arriba o en el de debajo de cada columna. El nivel de contraste de la última respuesta correcta es tomada como contraste umbral.

Los niveles de sensibilidad al contraste en cada columna oscilan desde los 0,70 a 2,08; 0,91 a 2,29; 0,61 a 1,99 y 0,17 a 1,55 u.log. para los 3, 6, 12 y 18 c/g, respectivamente. Los niveles de contraste disminuyen en pasos de 0,15 unidades logarítmicas para los niveles 3 a 8 y 0,17 u.log. para los niveles 1 a 3. El cambio de contraste entre el círculo ejemplo y el nivel 1 es de 0,3 u.log. El valor 0 no existe en la escala logarítmica. Si el paciente no puede ver el círculo ejemplo se anotan los siguientes valores: 0,1; 0,31; 0,01 y $-0,43$ u.log. para los

3, 6, 12 y 18 c/g, respectivamente. El tiempo adecuado para realizar el examen es de 30-40 segundos por ojo, por lo que es un test bastante rápido.

VII.-Tratamiento del Glaucoma

El propósito del tratamiento es preservar la función visual de los pacientes, evitando una minusvalía visual (Tuulonen y cols., 2003) así como mantener la calidad de vida del paciente con un coste aceptable. El coste del tratamiento del glaucoma, en términos de inconveniencias y efectos secundarios, así como su financiación por parte del paciente y de la sociedad debe ser motivo de una valoración cuidadosa. La calidad de vida está estrechamente relacionada con la función visual. Los efectos secundarios del tratamiento, la dosificación y la constante preocupación del paciente por la pérdida de la visión, son las principales causas del detrimento de la calidad de vida del paciente glaucomatoso (EGS, 2003d; Polo y cols., 2003a).

Entre las posibles opciones de tratamiento del glaucoma, se encuentran la reducción de PIO, la mejoría del flujo sanguíneo ocular, y el efecto neuro protector directo. Actualmente se admite que la única de estas tres estrategias que ha demostrado fehacientemente que puede preservar la función visual es la reducción de la PIO (Sommer y cols., 1991b; Tielsch y cols., 1991a; AGIS-7, 2000; Gordon y cols., 2002). Sin embargo, a pesar de la estrecha relación existente entre las cifras de PIO y la neuropatía óptica glaucomatosa existe una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad al daño glaucomatoso, condición que dificulta el establecer un nivel de PIO a partir del cual se pueda predecir con certeza la aparición de un daño glaucomatoso.

Aunque en la actualidad existen evidencias de que hay alteraciones del flujo sanguíneo en pacientes con GPAA (Leske y cols., 2002; Flammer y cols., 2002), no se ha podido documentar la utilidad de la mejora del flujo ocular sanguíneo en el tratamiento del glaucoma. Si embargo, como se admite que la alteración del flujo sanguíneo ocular es un factor de riesgo de glaucoma, se piensa que los pacientes en los que exista esta alteración deben recibir un tratamiento hipotensor ocular más agresivo (Flammer y cols., 2002; EGS, 2003d).

El concepto de neuroprotección hace referencia a la protección de las células ganglionares frente una muerte prematura secundaria a la acción de endo o exo-toxinas o isquemia. Se piensa en la actualidad que en el glaucoma,

el aumento de la PIO u otros factores causan una isquemia de las células ganglionares de la retina y de sus axones que induce la liberación de mediadores citotóxicos que, a su vez, producirían un daño celular secundario activando la apoptosis (Nickells, 1996; Yoles y Schwartz, 1998; Osborne y cols., 1999). Así se ha propuesto que en el glaucoma podrían utilizarse fármacos neuroprotectores que actuaran directamente sobre estas vías patogénicas de muerte celular y evitaran la muerte de las células ganglionares (Levin, 2003a). Varios estudios experimentales han demostrado las posibilidades de este tipo de tratamiento en modelos animales de lesión neuronal, tanto “in vivo” como “in vitro” (Hirooka y cols., 2000; Lipton, 2003; Vidal-Sanz y cols., 2000; Lafuente y cols., 2002), pero todavía no se ha podido demostrar la utilidad de este tratamiento en seres humanos.

El esquema clásico del manejo del paciente glaucomatoso consta de los siguientes pasos (Polo y cols., 2003a):

- Establecer y documentar la situación “basal” del paciente (funcional y estructural) cuantificando la existencia y grado de daño glaucomatoso: diagnóstico de la enfermedad.
- Determinar y calcular una “PIO diana” en el caso que sea necesario iniciar un tratamiento.
- Disminuir la PIO: Intentar conseguir un nivel de PIO ajustado a la PIO diana a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes.
- Monitorización y seguimiento del paciente, evaluando la consecución de la PIO establecida así como la estabilidad o progresión del glaucoma.
- Modificar y reevaluar la PIO “diana” así como las posibles intervenciones terapéuticas dependiendo del curso evolutivo de la enfermedad.

En la realización de los pasos descritos de debe incluir los siguientes principios:

- Minimizar los efectos adversos tanto oculares como sistémicos del tratamiento y su impacto en el estado de salud general y calidad de vida de los pacientes.
- Educar a los pacientes sobre su enfermedad e involucrarlos en el manejo de su enfermedad.

VII.1.- Cuándo iniciar el tratamiento médico en el glaucoma. ¿A quién tratar?

Existe una falta de uniformidad en los patrones del tratamiento de los pacientes glaucomatosos, no existiendo un consenso suficiente de cuando iniciar un tratamiento antiglaucomatoso (Polo y cols., 2003). Posiblemente la falta de uniformidad en cuando tratar a un paciente glaucomatoso venga condicionada por la ausencia de criterios uniformes para definir el glaucoma, ya que es este primer punto el que condiciona el resto de decisiones, incluida la decisión terapéutica (Bathija y cols., 1998).

En base a los resultados del examen del paciente vistos con anterioridad, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003e; EGS, 2003f), de la Sociedad Finlandesa de Oftalmología (Tuulonen y cols., 2003) y de Polo y cols. (2003) en la Mesa Redonda del 79 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología sobre actualización en el tratamiento del glaucoma, se establecen unos criterios diagnósticos y unas decisiones terapéuticas:

- *Campo visual y nervio óptico normales:* Un paciente con PIO elevada, donde la perimetría y evaluación del nervio óptico son normales, es clasificado como hipertenso ocular. Ante un diagnóstico de hipertensión ocular la actitud inicial es conservadora planteando un control y revisiones periódicas. Es necesario realizar un análisis individualizado de los factores de riesgo de cada sujeto para establecer aquellos individuos que pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar un glaucoma de cara a decidir iniciar un tratamiento antiglaucomatoso. Si disponemos de algún método de estudio de la CFNR o de perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC), estos se utilizarían para el diagnóstico precoz. Si existieran defectos característicos glaucomatosos de la CFNR, el enfermo se clasificaría como glaucomatoso, iniciándose el tratamiento. En la actualidad existe una tendencia consensuada a considerar que la evidencia de lesiones o alteraciones características en la CFNR es un criterio suficiente para el diagnóstico de daño glaucomatoso, (Sommer y cols., 1991c; Abecia y

Honrubia, 1992; Honrubia y cols., 1992; Polo y cols., 1998; Tuulonen y cols., 2003). Por el contrario, un estudio de la CFNR dentro de la normalidad reforzaría nuestra actitud conservadora planteando un control y revisiones periódicas. El resultado de un estudio de PALOC alterado confirmaría la existencia de una pérdida funcional glaucomatosa. Sin embargo, actualmente, no se dispone de suficientes estudios a largo plazo (Polo y cols., 2002) que evidencien la evolución de estos pacientes, por lo que la actitud sería conservadora clasificando a los pacientes como sospechosos de glaucoma, planteando solamente el control y seguimiento de éstos.

- *Campo visual y nervio óptico sospechosos:* Aquellos pacientes en los que existe un nervio óptico sospechoso con campo visual normal, campo visuales sospechosos con nervios normales o sospecha tanto en el campo como en el nervio óptico son clasificados como sospechosos de glaucoma. En principio la actitud es también conservadora, con repeticiones del campo visual y revisiones periódicas (EGS, 2003e). De la misma manera que los sujetos hipertensos oculares, es necesario realizar una valoración y análisis de los factores de riesgo de glaucoma en un intento de cuantificar el nivel de riesgo individualizado de cada paciente. En esta población, este análisis debe ser más meticuloso ya que, a diferencia de los anteriores, estos pacientes ya presentan algún indicador o evidencia de sospecha de daño (papila sospechosa o campo visual alterado). Este condicionante nos determina que a la hora de decidir iniciar un tratamiento fijemos unos límites inferiores en los límites de los factores de riesgo implicado en el glaucoma. No obstante, y en gran medida, nuestras decisiones en referencia al manejo de estos pacientes se verán influidas por la capacidad de seguimiento y monitorización del paciente, así como por la disponibilidad de medios técnicos que permitan detectar los cambios incipientes característicos de la enfermedad.
- *Campo visual normal y nervio óptico alterado:* Es una situación relativamente frecuente en la práctica clínica. Han sido muchos los

estudios que han demostrado que los cambios estructurales a nivel del nervio óptico pueden preceder a la aparición de los defectos campimétricos característicos del glaucoma (Heijl y Bengtsson, 1989a; Quigley y cols., 1992; Katz y cols., 1997). En la actualidad estos pacientes son clasificados como glaucomas pre-perimétricos (Tuulonen y cols., 2003) o glaucomas iniciales (EGS, 2003e) condición que determina la decisión de iniciar tratamiento. La única excepción a ésta decisión diagnóstica serían aquellos pacientes en los que se evidenciara un nervio óptico de gran tamaño que suele ser una fuente frecuente de errores diagnósticos llevando erróneamente a considerar la existencia de un daño glaucomatoso (Jonas y cols., 1988b; Jonas y cols., 1988; Jonas y cols., 1989a). Estos sujetos, se clasificarían como sospechosos de glaucoma precisando inicialmente un control y seguimiento periódico (Polo y cols., 2003). En el caso en el que el estudio de la CFNR evidenciara defectos característicos de glaucoma (defectos en sector, atrofas difusas o atrofas mixtas) se confirmaría el diagnóstico de glaucoma (Polo y cols., 2003; EGS, 2003). En el caso de la PALOC, el planteamiento diagnóstico sería similar (Polo y cols., 2002): La existencia de una PALOC alterada reforzaría el diagnóstico de glaucoma, mientras que si fuera normal, se clasificaría al sujeto como sospechoso de glaucoma. La exploración de los 10^o centrales del campo visual se analizaría de igual forma que la PALOC (Tuulonen y cols., 2003).

- *Campo visual alterado y nervio óptico normal.* Es una situación clínica que también se nos presenta con frecuencia en la práctica clínica. La orientación diagnóstica en estos casos es repetir los campos visuales analizando la fiabilidad y posibles artefactos de los mismos (Bengtsson, 2000a). En múltiples ocasiones, a pesar de que los índices de fiabilidad que aportan los perímetros están dentro de la normalidad pueden existir indicios que evidencian un efecto fatiga o una pérdida de atención por parte del paciente (Schulzer, 1994; Keltner y cols., 2000a). Desde el punto de vista del diagnóstico consideraremos estos pacientes como sospechosos de glaucoma planteando un control y seguimiento

periódico. La única excepción son aquellos pacientes que presentan papilas ópticas pequeñas ($<2\text{mm}^2$; Jonas y cols., 1990; Heijl y Molder., 1993; Polo y cols., 2003). Este tipo de papilas conducen frecuentemente a errores diagnósticos ya que existe una gran dificultad para evidenciar cambios glaucomatosos incipientes. En muchas ocasiones, mínimas excavaciones centrales de aspecto fisiológico, pueden ser pérdidas adquiridas del anillo neuro-retiniano siendo prácticamente imposible evaluar la existencia de un cambio estructural. Si podemos realizar un estudio de la CFNR, la evidencia de defectos característicos en la misma nos confirmaría un diagnóstico certero de glaucoma. Si la CFNR está dentro del patrón de la normalidad clasificamos al sujeto como sospechoso del glaucoma.

- *Campo visual y nervio óptico alterados.* La existencia de una perimetría que no cumple los criterios de normalidad y una papila óptica en la que se evidencian signos característicos de daño glaucomatoso confirman el diagnóstico de glaucoma justificando claramente la decisión de iniciar tratamiento (Caprioli, 1992). En estos pacientes no es preciso realizar ninguna otra exploración adicional. No obstante, si se puede, resulta útil disponer de mediciones cuantitativas de los elementos estructurales (polarimetría de la CFNR; tomografía papilar -HRT-) de cara a la monitorización de la progresión de la enfermedad lo largo del tiempo. En términos generales la alternativa del tratamiento médico suele ser la opción inicial más comúnmente elegida. Existen excepciones a la opción médica planteando un tratamiento alternativo con láser o quirúrgico (estadios de daño severo, PIO basales extremadamente altas en donde existen pocas posibilidades de éxito del tratamiento médico, imposibilidad de cumplimentación,...) lo que reafirma el planteamiento de que las decisiones terapéuticas deben plantearse de forma individualizada.

Resultados Alterados	Exploración Normal	Comentarios	Exploraciones Complementarias (Si disponibilidad)	Diagnostico	Tratamiento	Recomendaciones
Campo Visual Nervio Óptico				<i>Glaucoma</i>	Iniciar Tratamiento	
Campo Visual	Nervio Óptico	Si papila < 2mm ² Si papila > 2mm ²	CFNR Alterada CFNR Normal	<i>Glaucoma</i> <i>Sosp. Glaucoma / artefacto campo visual</i> <i>Glaucoma</i> <i>Sosp. Glaucoma</i>	<i>Iniciar Tto. Seguimiento</i> <i>Iniciar Tto. Seguimiento</i>	Repetir campo visual Repetir campo visual Descartar otras causas de alteración del campo visual
Nervio Óptico	Campo Visual	Si papila < 3mm ² Si papila > 3mm ²	CFNR Alterada CFNR Normal PALOC Alterada PALOC Normal	<i>Glaucoma</i> <i>Pre-perimétrico</i> <i>Glaucoma</i> <i>Sosp. Glaucoma</i> <i>Glaucoma</i> <i>Sosp. Glaucoma</i>	<i>Iniciar Tto. Seguimiento</i> <i>Iniciar Tto. Seguimiento</i> <i>Iniciar Tto. Seguimiento</i>	Descartar anomalías de papila. Megaexcavación
PIO > 21 mm de Hg	Campo Visual Nervio Óptico		CFNR Alterada CFNR Normal PALOC Alterada PALOC Normal	<i>Hipertenso Ocular</i> <i>Glaucoma</i> <i>Hipertenso Ocular</i> <i>Sosp. Glaucoma</i> <i>Hipertenso Ocular</i>	<i>Seguimiento</i> <i>Iniciar Tto. Seguimiento</i> <i>Seguimiento</i> <i>Seguimiento</i>	

Tabla 1.1: Criterios de diagnostico de glaucoma según los resultados de la campimetría, nervio óptico y otras exploraciones complementarias. PIO: Presión intraocular. CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. PALOC: Perimetría automatizada de longitud de onda corta. Tto: Tratamiento.

VII. 2.- Eficacia del tratamiento antiglaucomatoso:

VII.2.1.- Eficacia del tratamiento en la hipertensión ocular

Hay pocos estudios publicados sobre la eficacia del tratamiento en la prevención del daño glaucomatoso. La mayoría de los estudios se centran en estudiar el efecto reductor del tratamiento que es, por ahora, el único tratamiento del glaucoma (Tuulonen y cols., 2003).

En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (*The Ocular Hypertension Treatment Study -OHTS-*) la mitad de los 1.636 pacientes que participaron recibieron tratamiento tópico, mientras que los sujetos control no fueron tratados, siendo el objetivo del estudio comparar la tasa de desarrollo de GPAA entre los dos grupos (Gordon y Kass, 1999; Kass y cols., 2002). Los niveles iniciales de PIO fueron de 24 a 32 mm de Hg y el objetivo fue reducir la presión al menos en un 20% sobre la presión basal en el grupo con tratamiento, alcanzando en todo caso una PIO menor o igual a 24 mm de Hg. En el 40% de los pacientes al menos tuvieron que ser usadas dos medicaciones para alcanzar la PIO diana establecida. Tras cinco años de seguimiento el 4,4% de los sujetos en el grupo con tratamiento y el 9,5% de los sujetos en el grupo control desarrolló un daño glaucomatoso (Kass y cols., 2002). Estos datos muestran que el tratamiento médico de la hipertensión ocular reduce el riesgo relativo de desarrollo de daño glaucomatoso en un 54%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un 90% de pacientes no tratados en este estudio no evolucionaron a GPAA (Kass y cols., 2002).

Los cambios observados en estos pacientes cuando ocurría la conversión a GPAA consistieron en hallazgos en el disco óptico y en el campo visual en un 10% de los casos, mientras que en torno a un 50% únicamente presentaban cambios en la papila y un 40% sólo en el campo visual (Kass y cols., 2002).

Estudios previos habían analizado si la administración tópica aislada de timolol podía prevenir el desarrollo de anomalías glaucomatosas en pacientes con PIO elevada (22-30 mm de Hg) sin anomalías en el nervio óptico ni en el campo visual (Epsein y cols., 1989; Kass y cols., 1989; Schulzer y cols., 1991; Rossetti y cols., 1993; Ontoso y cols., 1997; Heijl y Bengtsson, 2000a). Sin

embargo, las conclusiones de los estudios mencionados son difíciles de valorar debido a las diferentes definiciones de enfermedad y tamaño pequeño de las muestras estudiadas.

VII.2.2.- Eficacia del tratamiento en el glaucoma de ángulo abierto

El estudio del “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (*Early Manifest Glaucoma Trial -EMGT-*) fue el primer estudio randomizado con una potencia suficiente y con un grupo control sin tratamiento para evaluar el efecto de la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo (Leske y cols., 1999; Heijl y cols., 2002). Los pacientes del de este estudio fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con trabeculoplastia y betaxolol o a grupo control sin tratamiento, con un seguimiento frecuente (campo visual cada 3 meses y fotografías de la papila cada 6 meses). Tras 6 años de seguimiento, la progresión fue menos frecuente en el grupo con tratamiento (45%) que el grupo control (62%) y ocurrió significativamente más tarde en los pacientes tratados. Mientras que los porcentajes de progresión variaron en los diferentes grupos de pacientes, los efectos positivos del tratamiento estuvieron presentes tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada, en glaucomas de alta y baja presión; y en pacientes en estadios de la enfermedad inicial o más avanzada (Heijl y cols., 2002).

El riesgo de progresión era inferior cuanto mayor hubiera sido la disminución inicial de la PIO inducida por el tratamiento. Por cada mm de Hg de reducción de la PIO en la primera visita de seguimiento respecto a la basal, el riesgo de progresión de la enfermedad disminuía un 10%.

Algunos pacientes no presentaron ninguna progresión de la enfermedad incluso después de varios años sin tratamiento, sin experimentar una reducción de la calidad de vida. Este estudio defiende la idea de que los pacientes con un riesgo bajo de progresión podrían estar sin tratamiento, sólo con revisiones periódicas el tiempo que permanezcan sin cambios, y esta progresión se relaciona con el grado de la enfermedad (Heijl y cols., 2002; Polo y cols., 2003b).

En el estudio de “Colaboración del Glaucoma de Tensión Normal” (*Collaborative Normal Tensión Glaucoma Study -CNTG-*), se comparó la evolución de pacientes tratados frente a no tratados en el glaucoma de tensión normal. El objetivo del tratamiento fue reducir un 30% la PIO media basal. Este estudio demostró que la proporción de pacientes sin empeoramiento campimétrico era superior en el grupo de sujetos tratados con respecto al grupo de sujetos no tratados (controles). Sin embargo, la eficacia protectora del tratamiento solo pudo ser demostrada después de las modificaciones de los criterios de progresión y de la corrección de los campos visuales tras la extracción de las cataratas y la enfermedad siguió progresando en el 20% de los ojos incluso cuando la PIO había descendido de forma substancial (30% o más del valor basal). Además, cerca de la mitad de los pacientes sin tratamiento no presentaron progresión en el campo visual, con un seguimiento riguroso de 5 a 7 años (CNTGSG, 1998; CNTGSG, 1998a; CNTGSG, 2001).

En el estudio de “Intervención del Glaucoma Avanzado” (*Advanced Glaucoma Intervention Study -AGIS-*) el objetivo era determinar la eficacia de la secuencia trabeculoplastia-trabeculectomía-trabeculectomía frente a la secuencia trabeculectomía-trabeculoplastia-trabeculectomía en pacientes con glaucoma avanzado de ángulo abierto no controlado con tratamiento médico. En este estudio el objetivo era obtener una PIO menor de 18 mm de Hg. Para estudiar la asociación entre la PIO y la progresión glaucomatosa del campo visual, los autores realizaron dos tipos de análisis. En un primer procedimiento, denominado análisis predictivo dividieron 738 ojos en 3 grupos (<14 mm de Hg; 14-17,5 mm de Hg y > 17,5 mm de Hg) de acuerdo con la presión encontrada en las tres primeras visitas semestrales (18 meses post tratamiento). En este análisis se evidenció que los ojos con presiones medias mayores de 17,5 mm de Hg en este periodo presentaron un empeoramiento del campo visual frente a los que tuvieron una presión media menor de 14 mm de Hg, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas hasta los 7 años del seguimiento (AGIS-7, 2000). En un segundo procedimiento, denominado análisis asociativo, los autores dividieron 586 ojos en cuatro grupos (100%; 75 al 99,9%; 50 al 74,9% y del 0 al 50%) de acuerdo con el porcentaje de veces en el que la PIO se encontró por debajo de 18 mm de Hg en las visitas

semestrales de los primeros 6 años (AGIS-7, 2000). Los ojos con PIO inferiores a 18 mm de Hg, tras 6 años de revisiones no presentaron un aumento significativo del defecto del campo visual respecto al inicial en el 100% de los casos, mientras que en el resto de los grupos todos presentaban un aumento significativo del defecto campimétrico en las revisiones. La cantidad de deterioro en el campo visual fue mayor a los 7 años que a los 2 años. Estos resultados indican que una PIO baja y una baja fluctuación de la PIO, se asocia con una progresión reducida del defecto del campo visual en el glaucoma avanzado.

Sin embargo, hay que tener en cuenta en este estudio, que la eficacia del tratamiento solo pudo ser demostrada con un análisis post-hoc (Tuulonen y cols., 2003), donde los subgrupos no fueron randomizados y ni comparados desde el principio del estudio, lo cual puede causar error de selección (Tuulonen y cols., 2003; García-Feijoó, 2005).

VII.3.- La presión intraocular objetivo (PIO diana)

La PIO diana o presión objetivo es la presión que evita el desarrollo del daño glaucomatoso o la progresión del ya existente (EGS, 2003g; Tuulonen, 2003). Esta PIO diana no es la misma para todos los pacientes. Es difícil precisar el nivel de PIO en el que no se desarrollará un mayor daño para cada paciente y para cada ojo, e incluso dentro del mismo paciente en el curso de la enfermedad (García-Feijoó, 2005). La presión objetivo varía dependiendo de (EGS, 2003g; Tuulonen y cols., 2003):

- *El nivel de PIO previo al tratamiento*
- *El riesgo de lesión del nervio óptico producida por la PIO, que a su vez depende de:*
 - La PIO media
 - La PIO máxima y
 - Las fluctuaciones de la PIO
- *El estadio del glaucoma.* Cuanto mayor es el daño glaucomatoso preexistente más baja debe ser la PIO objetivo. En ojos con un daño severo preexistente, cualquier daño ulterior puede ser funcionalmente importante.
- *Ritmo de progresión del daño glaucomatoso.* La progresión del daño es más frecuente cuanto más alta sea la PIO, más severo sea el daño preexistente y cuántos más factores de riesgo existan.
- *Edad del paciente.* A menor edad mayor resistencia del nervio óptico.
- *Expectativa de vida del paciente.* A mayor edad, menor esperanza de vida.
- *Presencia de otros factores de riesgo.* El ojo puede requerir un nivel de PIO más bajo si existen otros factores de riesgo añadidos.

Las aproximaciones más sencillas para el cálculo de la PIO diana son aplicar una reducción porcentual o una cantidad fija sobre la PIO basal, o bien utilizar presiones fijas de referencia. Aunque también existen fórmulas de cálculo. Siguiendo las pautas de los defensores de la bajada porcentual el descenso de presión propuesto inicialmente sería (García-Feijoó, 2005):

- Glaucomas incipientes: 20-25%
- Glaucomas moderados: 25-35%
- Glaucomas avanzados, progresión rápida: 35-40%

Si no está claro la PIO diana que debemos calcular, podríamos reducir inicialmente un 30% y ajustarla de acuerdo con la evolución del caso (Alward, 2000). Esta aproximación tiene problemas ya que no establece un ajuste de acuerdo con la PIO inicial del paciente. Para evitarlo, otros autores como Palmberg (2004) son partidarios de establecer una reducción fija:

- Glaucomas incipientes-moderados: 17 mm de Hg
- Glaucomas avanzados o normotensionales: 12 mm de Hg

Otro modelo sería emplear una combinación de descensos porcentuales y descensos fijos. Así, siguiendo a la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003g) y a Tuulonen y cols. (2003), el objetivo inicial sería una reducción de al menos un 20% o un 25% de la presión inicial y en el glaucoma avanzado conseguir que en todas la visitas la PIO sea inferior a 18 mm de Hg (AGIS-7, 2000; EGS, 2003g).

La determinación de la PIO objetivo puede necesitar ajustes durante la evolución de la enfermedad. Se debe reevaluar periódicamente la PIO objetivo de cada paciente considerando: la eficacia y el costo versus beneficio (EGS, 2003g; Boyd y Luntz, 2003).

- *Eficacia*: Evaluaremos en cada revisión si nos encontramos dentro de los límites tensionales fijados, ya que no es infrecuente que con el paso del tiempo los fármacos hipotensores puedan perder eficacia, siendo necesario cambiar o añadir otras medicaciones. Una vez alcanzada la PIO objetivo, habrá que evaluar la situación estructural y funcional del paciente confirmando la estabilización de la enfermedad (Tuulonen y cols., 2003). Si el campo visual continúa empeorando con un ritmo clínicamente significativo, puede ser necesario disminuir la PIO objetivo. A la hora de reevaluar el paciente es importante descubrir otros factores de riesgo, como la hipotensión sistémica, el mal cumplimiento del tratamiento y los picos tensionales.

- *Costo versus beneficio*: Nos podemos encontrar ante la situación clínica en la que no alcanzamos la PIO diana pero la mantenemos en un límite aceptable. En este caso, aunque puede ser beneficioso para el enfermo reducir algo más la PIO, evaluaremos el coste terapéutico de esta reducción adicional (riesgos, calidad de vida, efectos secundarios,..), especialmente en el caso en los que no evidenciamos un deterioro o empeoramiento de la enfermedad. La eficacia final del tratamiento se debe valorar de manera cuidadosa en cada individuo.

Desafortunadamente una de las limitaciones del abordaje del glaucoma por el concepto de la PIO objetivo, es que sólo sabemos a posteriori si la PIO inicialmente seleccionada como objetivo es la adecuada o no. En otras palabras, el paciente tiene que empeorar antes de que podamos comprobar si la PIO objetivo no era la adecuada. La progresión puede ser lenta y puede ser necesario de 3 a 5 años de seguimiento para encontrar un nivel seguro de PIO para un paciente concreto (Odger y Riise, 1985a; CNTGSG, 1988; CNTGSG, 1988a; AGIS-7, 2000; Rasker y cols., 2000; CNTGSG, 2001; Heijls y cols., 2002; Kass y cols., 2002).

VII.4.-Tratamiento médico inicial en el glaucoma: la monoterapia

Una vez determinada la PIO diana hay que intentar conseguir un nivel de PIO ajustado a ésta a través de las diferentes opciones terapéuticas existentes, como son el tratamiento médico, o el tratamiento quirúrgico o con láser. A la hora de decidir cuál de estas opciones constituye el primer eslabón en la cadena de tratamiento se debe realizar un análisis individualizado para cada paciente, teniendo cuenta factores tan diversos como el diagnóstico, la severidad o estadio de la enfermedad, el pronóstico y los factores de riesgo. Tradicionalmente, la terapéutica médica ha constituido el punto de partida más frecuentemente empleado en el esquema terapéutico del manejo del paciente glaucomatoso, quedando la trabeculoplastia láser y los procedimientos quirúrgicos como alternativas de segunda línea para aquellos casos en los que no se consigue un control tensional adecuado a pesar del tratamiento médico máximo (EGS, 2003h; Polo y cols., 2003a; Tuulonen y cols., 2003). El estudio de "Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma" (*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* -CIGTS-; Lichter y cols., 2001) incluyó 607 pacientes con glaucoma de ángulo abierto de nuevo diagnóstico, los cuales se asignaban aleatoriamente a tratamiento farmacológico o trabeculectomía. Ambos tratamientos redujeron efectivamente la PIO durante los 5 años de seguimiento, alcanzando la PIO objetivo determinada al inicio del estudio. El tratamiento quirúrgico redujo la PIO un 48%, hasta una media de 14-15 mm de Hg, mientras que el tratamiento médico obtuvo una reducción de un 35% hasta una media de 17-18 mm de Hg. A pesar de la diferencia de la PIO obtenida, la progresión del campo visual no difería significativamente según la terapia aplicada inicialmente. Los resultados muestran que ambos tratamientos son útiles a la hora de reducir la PIO de forma considerable.

La terapéutica médica representa un reto que implica no sólo al facultativo sino también al paciente en base al carácter crónico y frecuentemente asintomático de la enfermedad. El diagnóstico, la severidad de la enfermedad, el pronóstico así como el condicionante de que pueda ser necesario el empleo de tratamiento durante el resto de la vida son aspectos que deben ser discutidos con el paciente. En la selección de la terapia médica del glaucoma no solo hay que tener en cuenta los objetivos del tratamiento,

sino también los diferentes aspectos farmacológicos de las diferentes drogas empleadas incluyendo el mecanismo de acción, la duración de acción, los efectos secundarios locales y sistémico, si como las contraindicaciones e interacciones que puedan tener las drogas hipotensoras con las medicaciones usadas en la enfermedad sistémicas (EGS, 2003h; Polo y cols.,2003a).

Existen muchos fármacos antiglaucomatosos. La elección del tratamiento tiene que hacerse teniendo en cuenta la calidad de vida, el coste y el cumplimiento. En general, si son necesarias más de dos medicaciones tópicas para el control de la PIO, habría que considerar otras modalidades terapéuticas, como la trabeculoplastia láser o la cirugía.

Clásicamente los betabloqueantes han sido los fármacos de primera elección en el glaucoma ya que son eficaces y generalmente bien tolerados. En los últimos años los derivados de las prostaglandinas han superado, para muchos oftalmólogos a los betabloqueantes como fármacos de primera elección. Sin embargo, las características de los pacientes nos pueden hacer considerar otros fármacos como terapia de primera elección.

Se considera que el tratamiento hipotensor es “efectivo” cuando el efecto observado es al menos igual al medio publicado para esa misma molécula en una población similar. Si la monoterapia de primera elección no es efectiva o no es bien tolerada, es preferible cambiar a otro fármaco tópico en monoterapia. Si la primera elección en monoterapia es bien tolerada y efectiva, pero resulta insuficiente para alcanzar la PIO objetivo, entonces puede asociarse cualquier otro fármaco tópico (EGS, 2003h; Polo y cols.,2003a).

Hay numerosos estudios comparando el efecto hipotensor ocular y la seguridad de los diferentes fármacos. Estas publicaciones varían de forma considerable en la muestra de población, metodología, criterios de definición del objetivo, gráficas de análisis estadístico y calidad general, lo que hace muy difícil extraer conclusiones y realizar comparaciones (EGS, 2003h). El medio más fiable para comparar la eficacia hipotensora de los diferentes fármacos en pacientes con glaucoma es el meta-análisis (Tuulonen y cols., 2003). Sin embargo, de todos los fármacos anti glaucomatosos, únicamente se ha llevado a cabo un meta análisis con los betabloqueantes (Rosseti y cols., 1993; Ontoso y cols., 1997; EGS, 2003h; Tuulonen y cols., 2003).

VII.4.1.- Antagonistas adrenérgicos: Betabloqueantes

El maleato de timolol (1978) fue el primer betabloqueante utilizado para el tratamiento del glaucoma y su introducción supuso una revolución en el tratamiento del glaucoma ya que, en comparación con la medicación existente en esa época, tenía una eficacia excelente, una administración espaciada y unos efectos oculares mínimos (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003; Schuman, 2003). Posteriormente aparecieron otros betabloqueantes para uso tópico, como el carteolol, betaxolol y levobunolol (Novack, 1987).

VII.4.1.1.- Mecanismo de acción

Estos fármacos disminuyen la producción de humor acuoso al actuar sobre los receptores beta del cuerpo ciliar, sin que se conozcan en profundidad los mecanismos que desencadena en éste bloqueo (Brubaker y cols., 1982a; Neufeld y cols., 1983). No aumentan la salida de humor acuoso por vía trabecular ni por vía uveoescleral. El efecto máximo se produce a las 2 horas de su aplicación (EGS, 2003h; Schuman, 2003).

VII.4.1.2.- Posología

Una gota cada doce horas con dos excepciones: el levobunolol, que puede ser administrado una vez al día (Akako y cols., 1995) y el maleato de timolol en gel que puede utilizarse con la misma pauta (Rouland y col., 2002).

VII.4.1.3.- Grupos

Los Betabloqueantes tópicos se dividen en dos grupos: no selectivos (bloquean los receptores β_1 y β_2) y los selectivos (bloquean únicamente los receptores β_1).

- Beta-1 selectivos: Betaxolol 0,25% y 0,50%
- No selectivos: Maleato de timolol 0,1%, 0,25% y 0,5%

Levobunolol 0.25%, 0,5%

- Con ASI*: Carteolol 0,5% y 2%

(*ASI: Actividad Simpaticomimética Intrínseca. La importancia clínica de la ASI no ha sido probada aún; EGS, 2003h).

Maleato de timolol

El descenso de la PIO que produce se cifra entre un 20% y 25%, y este porcentaje de descenso es prácticamente común para todos los betabloqueantes no selectivos (Berson y cols., 1985; Dunn y Frohlich, 1981).

El timolol ha sido el fármaco de elección en el tratamiento del glaucoma prácticamente desde su aparición. Durante años ha sido el referente con el que debía compararse cualquier nuevo fármaco hipotensor. En la actualidad esta posición de privilegio es compartida con los análogos de las prostaglandinas, fármacos con una mayor eficacia hipotensora y mejor perfil de seguridad sistémica (EGS, 2003h; Katz, 2003; Martínez de la Casa y cols., 2003).

Betaxolol

Único betabloqueante selectivo β_1 disponible en nuestro país en la actualidad. La ausencia de bloqueo β_2 se traduce en menores efectos adversos a nivel respiratorio que con el resto de los betabloqueantes (Buckley y cols., 1990). Sin embargo, no deben ser usados en pacientes con patología respiratorias de base, siendo preferible utilizar un fármaco de otra familia. Los estudios que equipara la potencia hipotensora del betaxolol frente a otros betabloqueantes no selectivos le confieren una reducción en la PIO ligeramente por debajo del 20% (Berson y cols., 1985; Stewart y cols., 1986).

Algunos estudios han atribuido al betaxolol una cierta actividad bloqueadora de los canales de calcio (Melena y cols., 1999). El exceso de calcio intracelular es uno de los acontecimientos fundamentales en la muerte neuronal, por lo que a aquellas sustancias que bloquean la entrada de calcio a la célula se les supone una función neuroprotectora (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

VII.4.1.4.- Contraindicaciones principales

- No selectivos: asma, historia de enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal (<60 lats/min), bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.
- Beta-1 selectivos: contraindicación relativa en asma, enfermedad pulmonar obstructiva, bradicardia sinusal(<60 lats/min), bloqueo cardiaco o insuficiencia cardiaca.

VII.4.1.5.- Efectos secundarios principales

VII.4.1.5.1.- No selectivos:

- Sistémicos:
 - Efectos adversos a nivel cardiopulmonar (Dorigo y cols., 1990): el bloqueo beta se caracteriza por una disminución en la frecuencia cardiaca, una disminución en la contractilidad y un enlentecimiento de la conducción (Prakash y cols., 1990). Pueden producir bradicardia, arritmia, insuficiencia cardiaca y síncope. En los sujetos jóvenes, la administración de betabloqueantes se ha relacionado con una menor tolerancia al ejercicio (Ajayi y cols., 2003).
 - Efectos adversos a nivel pulmonar (Le Jeune y cols., 1989): el bloqueo β_2 induce una broncoconstricción, produciendo broncoespasmos y obstrucción de la vía área. En neonatos la administración de betabloqueantes se ha relacionado con episodios de apnea (Olsson y cols., 1979).
 - Otros: incremento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (West y Longstaff, 1990). Efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (depresión, ansiedad, disminución de la libido y alteraciones del sueño). Edema distal, hipotensión. Hipoglucemia que puede ser enmascarada en pacientes diabéticos insulino-dependientes (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y

cols.,2003; Schuman, 2003).También se ha relacionado con hipotensión arterial nocturna, lo que podría constituir un riesgo para la progresión del daño óptico glaucomatoso (Hayreh y cols., 1999).

- Oculares (infrecuentes): prácticamente no presentan efectos adversos más que los derivados de los vehículos en los que van formulados, fundamentalmente el cloruro de benzalconio (Stamper y cols., 1999h; EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols.,2003). Producen un descenso de la producción lagrimal que puede producir cuadros de ojo seco en pacientes con función lagrimal ya disminuida (Coakes y cols., 1981), queratopatía epitelial y disminución de la sensibilidad corneal.

VII.4.1.5.2.- Beta-1 selectivos

Son mejor tolerados en la mayoría de los pacientes sensibles a los no selectivos, aunque en la práctica pueden presentar todos los efectos secundarios de los no selectivos.

VII.4.1.6.- Interacciones farmacológicas

Con los antagonistas del calcio orales o intravenosos: se deben tomar precauciones si se asocian betabloqueantes y antagonistas del calcio por la posibilidad de trastornos de la conducción auriculoventricular, insuficiencia cardiaca izquierda e hipotensión.

Con digital: el uso conjunto de digital y betabloqueantes puede producir efectos aditivos en el alargamiento del tiempo de conducción.

Con fármacos depleccionantes de catecolaminas: posibilidad de efectos aditivos y de producción de hipotensión y/o bradicardia marcada.

VII.4.1.7.- Periodo de lavado

El tiempo necesario para que los beta-bloqueantes pierdan completamente su acción es de 2-5 semanas (EGS, 2003h).

VII.4.2.- Agonistas adrenérgicos: Simpaticomiméticos

VII.4.2.1.- Mecanismo de acción

Estos fármacos estimulan los receptores adrenérgicos alfa, produciendo una inhibición de la adenil-ciclase y una reducción del AMP cíclico intracelular, lo que se traduce en una disminución de la producción de humor acuoso por el epitelio ciliar (Robin y Burnstein, 1998).

VII.4.2.2.- Grupos

Se dividen en dos grupos: los agonistas no selectivos y los agonistas selectivos α_2 . Los primeros ya no se utilizan por su elevada tasa de efectos adversos. De los segundos, la clonidina está también abandonada por sus efectos secundarios a nivel sistémico (sedación e hipotensión arterial severa; Harrison y Kaufmann, 1997).

- No selectivos: Dipivefrina 0,1%
 Epinefrina 0,25% y 2%
- Alfa-2 selectivos: Apraclonidina 0,5% y 1%
 Brimonidina 0,2%
 Clonidina 0.125%-0.5%

Apraclonidina

Disponible desde 1988. Es un derivado de la clonidina menos lipófilo y con menores efectos adversos a nivel central. Es un potente hipotensor con dos limitaciones fundamentales: la alta incidencia de reacciones alérgicas locales cuando se usa de forma prolongada y su pérdida de eficacia con el tiempo (taquifilaxia; Araujo y cols., 1995). En la actualidad la apraclonidina no se usa en el tratamiento crónico del glaucoma, sin embargo mantiene un papel importante en el tratamiento de los picos tensionales que se producen tras la mayoría de los tratamientos con láser del segmento anterior (Rosenberg y cols., 1995): iridotomías, capsulotomías y trabeculoplastias (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

Brimonidina

Se presentó en España en 1991. Estudios en modelos animales han demostrado que la brimonidina es el agonista con mayor selectividad sobre los receptores alfa-2 (Burke y Schwartz, 1996). A las seis horas de la instilación la eficacia del fármaco disminuye con descensos de PIO que oscilan entre el 14 - 16%. Estudios comparativos con timolol al 0,5% administrado dos veces al día han probado que la brimonidina tienen eficacia similar en los picos del fármaco, mientras que lo largo del día el timolol parece mantener de una forma más estable las cifras de PIO (Schuman, 2000; EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003). En el tratamiento de los picos tensionales tras trabeculoplastia, la brimonidina al 0,2% presenta una eficacia similar a la apraclonidina 1% (Barnes y cols., 1999).

Estudios recientes atribuyen un papel adicional a éste fármaco en el campo de la neuroprotección (Martínez de la Casa y cols., 2003) . La activación de los receptores alfa-2 por la brimonidina parece aumentar la supervivencia y la funcionalidad de las células ganglionares de la retina en modelos experimentales de lesión del nervio óptico e isquemia retiniana (Vidal-Sanz y cols., 2001). La administración intravítrea de brimonidina ha demostrado aumentar la producción de una neurotrofina, el factor de crecimiento derivado del cerebro, la cual parece tener un importante papel y la protección celular nivel del sistema nervioso central cuando éste es sometido a situaciones de estrés (Gao y cols., 2002). Falta por demostrar la utilidad clínica que esto pueda tener en los pacientes con glaucoma.

VII.4.2.3.- Mecanismo de acción

- Apraclonidina (Toris y cols., 1995a):
 - Disminuye la producción de humor acuoso en torno a un 12 %
 - Incrementa en un 53% la salida del humor acuoso por la vía trabecular
 - Disminuye la presión venosa episcleral en un 10%.

- Brimonidina (Derick y cols., 1997; Adkins y Balfour, 1998):
 - Disminuye la producción de humor acuoso.

- Aumenta el flujo uveoescleral.

VII.4.2.4.- Posología

- Apraclonidina 0,5% y 1%: una gota 2-3 veces al día
- Brimonidina 0,2% una gota 2 veces al día

VII.4.2.5.- Contraindicaciones principales

Los alfa-2 selectivos no deben usarse en tratamiento concomitante con inhibidores orales de la monoaminoxidasa (IMAOs) ni en la infancia.

VII.4.2.6.- Efectos secundarios más frecuentes

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de alfa-2 agonistas aparecen a nivel local (Stamper y cols., 1999h; Schuman, 2000; EGS, 2003h; Katz, 2003; Martínez de la Casa y cols., 2003). La aparición de conjuntivitis foliculares alérgicas es la principal limitación para el uso crónico de estos fármacos. Los efectos adversos derivados de la estimulación de los receptores α_1 (midriasis y retracción palpebral) son poco frecuentes con la brimonidina. La vasoconstricción que producen en las mucosas puede dar lugar a sequedad de boca y nariz.

A nivel sistémico son fármacos seguros sin tener prácticamente efectos adversos importantes a dosis terapéuticas.

VII.4.2.7.- Interacciones farmacológicas

La brimonidina, al ser más lipofílica que la apraclonidina, atraviesa más fácilmente la barrera hemato-encefálica, por lo que se debe evitar su uso cuando el paciente esté siendo tratado con depresores del sistema nervioso central (Cantor, 2000) debido a la posibilidad de efecto aditivo o potenciador. La apraclonidina y la brimonidina no deben utilizarse en pacientes en tratamiento con IMAOs o antidepresivos tricíclicos (EGS, 2003h).

VII.4.2.8.- Periodo de lavado

Estos compuestos pierden su acción en 1-3 semanas (EGS, 2003h).

VII.4.3.- Inhibidores de la anhidrasa carbónica

VII.4.3.1.- Mecanismo de acción

Inhiben la enzima anhidrasa carbónica, reduciendo la formación de humor acuoso y, por lo tanto, la PIO (Berson y cols., 1980).

VII.4.3.2.- Grupos

VII.4.3.2.1.- Orales

El más conocido es la acetazolamida. Se empezó a usar en el tratamiento del glaucoma en 1954. Se usan cuando la medicación tópica no es efectiva o factible. El uso asociado de inhibidores de la anhidrasa tópicos y sistémicos no es aditivo ni deseable (EGS, 2003h).

VII.4.3.2.2.- Tópicos

Comercializados desde finales de los años 90. La estructura molecular de la dorzolamida y la brinzolamida es muy similar. La principal diferencia es que la brinzolamida es más lipofílica, lo que permite utilizar menores concentraciones para obtener el mismo efecto que la dorzolamida. Esto redundará en una menor incidencia de efectos adversos tanto a nivel local como sistémico (Stamper y cols., 1999h; Schuman y cols., 2000; EGS, 2003h; Katz, 2003; Martínez de la Casa y cols., 2003).

La *dorzolamida al 2%* produce un descenso en la PIO que oscila entre el 11 y el 16%. Comparada con los betabloqueantes, produce un descenso en la PIO similar al obtenido con betaxolol e inferior al que produce el maleato de timolol 0,5% administrado dos veces al día. La dorzolamida únicamente es más

eficaz que el timolol durante la noche, con menores fluctuaciones de PIO (Orzalesi y cols., 2000).

La *brinzolamida al 1%* produce un descenso de la PIO en torno al 14-16%. Las comparaciones entre los dos fármacos, brinzolamida al 1%, dos veces al día, y dorzolamida al 2%, administrada 3 veces al día, no han demostrado diferencias en cuando a la respuesta hipotensora (BCSG, 2000).

VII.4.3.3.- Posología

- | | |
|-------------------|---|
| - Dorzolamida 2% | Monoterapia: una gota 3 veces al día-
Como terapia coadyuvante de los
betabloqueantes: 2 veces al día. |
| - Brinzolamida 1% | Se administra 2 veces al día tanto en
monoterapia como en asociación. |
| - Acetazolamida | Pastillas de 250 mg (cada 6 horas
como dosis máxima).
Cápsulas de 500 mg de liberación
retardada (cada 12 horas). |

VII.4.3.4.- Contraindicaciones principales

- Tópicos: Hipersensibilidad a algún componente del producto.
- Orales: contraindicados en situaciones en las cuales la natremia y/o potasemia estén disminuidas, en casos de enfermedad o disfunción de riñón o hígado, en la insuficiencia a suprarrenal y en la acidosis hiperclorémica.

VII.4.3.5.- Efectos secundarios

VII.4.3.5.1.- Tópicos

Aparecen generalmente a nivel local. Se relacionan más frecuentemente con la dorzolamida, que presenta un pH más ácido en su formulación lo que frecuentemente provoca la aparición de picor, escozor y quemazón ocular (Stamper y cols., 1999h; Schuman y cols., 2000; EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003). La brinzolamida es mejor tolerada (BPTSG, 2000), aunque puede producir visión borrosa tras su aplicación con más frecuencia que la dorzolamida,

Ambos fármacos pueden producir edema corneal en pacientes con endotelios dañados previamente, ya que la anhidrasa carbónica es uno de los dos mecanismos enzimáticos de los que se vale el endotelio corneal para mantener el estroma corneal con bajo grado de hidratación (Konowal y cols., 1999). Cuando el endotelio es normal, el efecto de estos fármacos sobre el mismo es insignificante.

Entre los efectos sistémicos encontramos sabor amargo (metálico), cefalea, urticaria, angioedema, prurito, astenia, vértigo, parestesias y miopía transitoria (Stamper y cols., 1999h; Schuman y cols., 2000; EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

VII.4.3.5.2.- Orales

El más significativo es el desarrollo de nefrolitiasis. Al aumentar la dosis puede aumentar la incidencia de somnolencia y/o parestesias. Otros efectos secundarios que producen son pérdida de apetito, síntomas gastrointestinales. depresión, discrasias sanguíneas. Son posibles la acidosis metabólica y el desequilibrio electrolítico. Si el paciente esta en tratamiento con otros diuréticos orales, se deben monitorizar los electrolitos séricos (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

Estos compuestos son sulfamidas, por lo que pueden ocurrir cualquier reacción adversa de los derivados de las sulfamidas: anafilaxia, fiebre y rash (eritema multiforme), síndrome de Stevens-Johnson, depresión de la médula ósea, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia y agranulocitosis (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

VII.4.3.6.- Interacciones farmacológicas

Los sistémicos deben ser utilizados con precaución en pacientes con tratamiento concomitante con esteroides por la posibilidad de desarrollar hipokalemia (EGS, 2003h).

VII.4.3.7.- Periodo de lavado

El tiempo necesario para perder su actividad completamente es de una semana en los tópicos y de 3 días en los sistémicos(EGS, 2003h).

VII.4.3.5.- Efectos sobre el flujo sanguíneo ocular

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica incrementan las concentraciones de CO₂ en los tejidos. El CO₂ es un potente vasodilatador, por lo que se ha propuesto que los inhibidores de la anhidrasa podrían tener un papel importante en la vaso-regulación, incrementando el aporte sanguíneo a los tejidos, lo que tendría un efecto beneficio en la progresión del daño glaucomatoso y vendría a sumarse al efecto hipotensor que estos fármacos producen (Pillunat y cols., 1999). Aún está por terminar el papel exacto que esto puede suponer en el manejo y la progresión del daño glaucomatoso (Martínez de la Casa y cols., 2003).

VII.4.4.- Análogos de las prostaglandinas

Los derivados de las prostaglandinas son un grupo reciente de fármacos de gran potencia hipotensora. El latanoprost fue el primero que apareció en el mercado español. Hay cuatro análogos comercializados y tres de ellos están disponibles en nuestro país.

VII.4.4.1.- Grupos

La posología es la misma para los tres fármacos: una gota una vez al día, preferiblemente por la tarde.

Latanoprost 0,005%

Es una pro-droga análogo de la prostaglandina PGF₂α, con un potente efecto hipotensor. Desde el año 2002 esta autorizado su uso como fármaco de primera línea en el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma (EGS, 2003h).

El latanoprost es absorbido a través de la córnea, donde las esterasas hidrolizan la prodroga dando lugar a un ácido libre que es el responsable del efecto hipotensor. Actúa incrementando la salida de humor acuoso por la vía uveoescleral, siendo este el principal mecanismo por el que hacer descender la PIO (Schachtschabel y cols., 2000). Este aumento en la salida del acuoso se debe a la interacción del fármaco con los receptores prostanoideos del músculo ciliar, lo que provoca un incremento en la biosíntesis de metaloproteinasas (Lindsey y cols., 1997), de modo que se altera el colágeno del músculo ciliar reduciendo la resistencia hidráulica de la vía uveoescleral.

Un estudio que engloba tres estudios comparativos entre latanoprost y timolol concluye que el descenso tensional medio obtenido con latanoprost es de 7,7 mm de Hg (31%), mientras el obtenido tras el tratamiento con timolol es de 6,5 mm de Hg (26%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Hedman y Alm, 2000). Asimismo, con el latanoprost se alcanzaron presiones objetivo significativamente más bajas que con el timolol. La eficacia hipotensora del latanoprost se mantiene estable a largo plazo (Watson, 1998). En las comparaciones realizadas con el resto de fármacos hipotensores, el latanoprost también se ha mostrado superior con diferencias estadísticamente significativas con todos de ellos (Martínez de la Casa y cols., 2003).

Travoprost 0,004%

El travoprost es un potente análogo sintético de la prostaglandina PGF₂α, una prodroga con una alta afinidad y selectividad por los receptores prostanoideos. Estructuralmente es similar a otros análogos de la prostaglandina PGF₂α como el latanoprost. Al ser instilado, las esterasas de la cornea lo hidrolizan rápidamente. El travoprost no muestra afinidad prácticamente por ninguno de los otros receptores conocidos, lo que disminuye la incidencia de efectos secundarios (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

En cuanto a su eficacia hipotensora, el travoprost 0,004% se ha mostrado en todos los estudios superior al timolol 0,5% administrado dos veces al día, con diferencias que oscilan entre 0,9% y 2,4 mm de Hg (Fellman y cols., 2002). El descenso tensional obtenido tras el tratamiento con travoprost oscilan, según los distintos estudios, entre el 27 y el 35% (Goldberg y cols., 2001).

Bimatoprost 0,03%

El bimatoprost imita el mecanismo de acción de las prostamidas. Las prostamidas son miembros de la familia de los ácidos grasos que incluyen la anandamida, la odeamida y la palmitiletanolamida. Las prostamidas se sintetizan a partir de la anandamida por acción de la cicloxigenada-2 (Martínez de la Casa y cols., 2003).

Los responsables del fármaco defienden que el bimatoprost no actúa como una prodroga, sino que su potencia hipotensora es intrínseca y no requiere, como en el caso del latanoprost, ser hidrolizado a un metabolito activo para poder ejercer su acción (Woodward y cols., 2001). Estos estudios no podían demostrar hasta el momento cuál es el receptor al que se une el bimatoprost. Otra serie de estudios han demostrado que el bimatoprost sufre un mecanismo de hidrólisis similar al del latanoprost, dando lugar a un metabolito prácticamente igual al resultante de la hidrólisis del latanoprost. Este metabolito (17-fenil PGF_{2α}) presenta una alta afinidad por los receptores prostanoideos (Sharif y cols., 2003) y sería el responsable principal de la acción hipotensora del fármaco. Esto pondría en duda el concepto de prostamida y asemejaría el bimatoprost a las otras prostaglandinas conocidas (Martínez de la Casa y cols., 2003).

En ensayos de eficacia hipotensora comparando el bimatoprost administrado una vez al día con el timolol 0,5% administrado dos veces al día, el bimatoprost se mostró como un hipotensor más potente, disminuyendo 2-3 mm de Hg más la PIO (Brandt y cols., 2001a; Sherwood y Brandt., 2001). Brandt y cols. (2001a) documentaron una reducción media de la PIO con respecto a la basal de 9,1 mm de Hg (35,2%) a los tres meses de tratamiento en el grupo del bimatoprost y de 7,8 mm de Hg (26,2%) en el grupo del timolol.

Parrish y cols. (Parrish y cols., 2003) en un estudio comparando la eficacia hipotensora de los tres análogos de prostaglandinas demostraron que los tres fármacos mostraban una eficacia comparable sin diferencias significativas en ninguna de las exploraciones ni en ninguno de los momentos del día en los que se realizaron las mediciones a las 12 semanas de tratamiento. Sin embargo los pacientes pueden responder de diferente manera a estos fármacos (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

VII.4.4.2.- Mecanismo de acción

La acción más evidente es el aumento del flujo uveoescleral, reduciendo la PIO en un 25-35%. La reducción de la presión intraocular comienza, en torno a las 2-4 horas de la primera administración y su efecto pico se alcanza en torno a las 8-12 horas. El máximo descenso de la PIO se alcanza en torno a las 3-5 semanas del comienzo del tratamiento (EGS, 2003h).

VII.4.4.3.- Contraindicaciones principales

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a algún componente del producto.

VII.4.4.4.- Efectos secundarios

VII.4.4.4.1.- Locales

- Hiperemia conjuntival: bimatoprost hasta un 44,7% (Higginbotham y cols., 2002), latanoprost 27,6% (Netland y cols., 2001), travoprost 49,5% (Netland y cols., 2001) La hiperemia, que es el efecto secundario más frecuente, es generalmente bien tolerada, aparece al inicio del tratamiento y disminuye, en la mayoría de los casos, a lo largo del mismo (Zhang y cols., 2001).
- escozor y quemazón, sensación de cuerpo extraño y picor.

- Aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas, que son reversibles tras suspender la medicación (Wand, 1997; Netland y cols., 2001).
- Cambios en la pigmentación iridiana (Wistrand y cols., 1997; Brown, 1998), sobre todo en iris de color verde-marrón, azul/gris-marrón y amarillo-marrón. El incremento de la pigmentación parece ser debido a la interacción entre el fármaco y los receptores prostanoideos presentes en los melanocitos iridianos, produciendo un aumento de la cantidad de eumelanina contenida en los melanocitos, pero sin incrementar el número de estos (Prota y cols., 2000). Los efectos a largo plazo en el iris y en otras estructuras oculares son desconocidos (EGS, 2003h).
- Se han documentado pocos casos de edema macular cistoide, la mayoría de ellos en afáquicos y pseudofáquicos con ruptura de la cápsula posterior del cristalino o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular (Miyake y cols., 1999; Moroi y cols., 1999). Dada su baja incidencia, los análogos de las prostaglandinas pueden ser usados con precaución incluso en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación (EGS, 2003h). Este efecto adverso puede disminuirse si se emplean conjuntamente fármacos antiinflamatorios no esterorideos, como el diclofenaco (EGS, 2003h).
- Otros:
 - Pigmentación de la piel de los párpados (Rendón y cols., 2003).
 - Reactivación de queratitis herpética (Wand y cols., 1999).
 - Uveítis anterior (Warwar y Bullock, 1999).
 - Desarrollo de quistes iridianos que simulan melanomas (Lai y cols., 2003).

VII.4.4.4.2.- Sistémicos

La incidencia de efectos adversos sistémicos tras el tratamiento con análogos de las prostaglandinas es muy escasa. Tras el tratamiento con

latanoprost han sido descritos casos aislados de mareo, asma, disnea, cefaleas y dolor precordial, sin que se haya podido establecer una relación causal directa en el acontecimiento adverso (Waldock y cols., 2000).

VII.4.4.5.- Interacciones farmacológicas

Cuando se mezclan gotas que contiene timerosal con bimatoprost, latanoprost o travoprost se produce precipitación.

VII.4.4.6.- Periodo de lavado

El tiempo necesario para que las prostaglandinas pierdan su acción completamente es de 4 a 6 semanas (EGS, 2003h).

VII.5.- Cumplimentación

El glaucoma es una enfermedad crónica, progresiva, que frecuentemente requiere medicación tópica y revisiones de seguimiento periódicas por lo que es esencial contar con la colaboración del paciente para un control satisfactorio de la enfermedad. La cumplimentación no debe considerarse exclusivamente como la aplicación del tratamiento prescrito, sino también que éste se realice de forma correcta en términos de dosificación, frecuencia, duración, etc. así como el cumplimiento de las recomendaciones revisiones y controles planificados.

El cumplimiento con la medicación es considerablemente menor de lo que se presupone por los médicos, y muchos de los pacientes faltan a revisiones (Cramer y Mattson, 1989; Patel y Spaeth, 1995). Se ha establecido un incumplimiento del tratamiento en un 28-59% de los pacientes glaucomatosos (Polo y cols., 2003a) y se estima que la falta de cumplimiento terapéutico tiene un papel importante en la progresión hacia la ceguera del glaucoma (Polo y cols., 2003a; EGS, 2003i).

Esta falta de cumplimentación viene condicionada por la confluencia de varios factores (EGS, 2003i; Polo y cols, 2003a):

- En primer lugar el glaucoma es una enfermedad crónica y sistemática que precisa un tratamiento en muchas ocasiones de carácter permanente.
- Por otro lado los pacientes con glaucoma frecuentemente son mayores, pudiendo tener disminuidas las habilidades cognitivas, así como presentar limitaciones en sus habilidades físicas que interfiera en la administración de las medicaciones.
- La aparición de efectos adversos locales y sistémicos.
- En muchas ocasiones el paciente no percibe un beneficio claro a la aplicación del tratamiento determina en un incumplimiento del mismo.

El escaso cumplimiento produce lo siguiente (EGS, 2003i): :

- La falta de instilación de gotas, así como una técnica ineficaz al administrárselas.

- El uso excesivo de gotas
- La autoadministración de gotas que no han sido recetadas.
- El no respetar la hora de la administración de gotas o la administración de gotas equivocadas (éste problema es frecuente si son necesarios numerosos fármacos, o después de un cambio en el régimen terapéutico del paciente)

Existen diferentes líneas de actuación diseñadas para incrementar y mejorar la cumplimentación como son (EGS, 2003i; Polo y cols., 2003a):

- Información y educación: una información personalizada constituye una herramienta vital para mejorar el cumplimiento. El paciente debe ser una parte activa del proceso conociendo los diferentes actos relacionados con su enfermedad así como los síntomas de los efectos adversos potenciales.
- Se debe intentar describir el menor número posible de fármacos, con la menor concentración y frecuencia de aplicación. Puede reducirse la irritación ocular al disminuir el número de colirios con conservantes.
- Intentar minimizar los inconvenientes causados por el tratamiento, y el horario de instilación de las gotas se debe adaptar a la rutina diaria del paciente.
- Aprendizaje del uso y empleo de las medicaciones: se debe enseñar al paciente a instilarse correctamente el tratamiento.

VIII.- Calidad de Vida

La calidad de vida se define, según la OMS, con la percepción de un individuo de su situación vital en función de la cultura y sistema de valores en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas y preocupaciones (EGS, 2003g). Esta calidad de vida puede verse afectada por la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia y las relaciones sociales. Los individuos diagnosticados de glaucoma pueden perder calidad debida por una o varias de las siguientes razones (Odberg y cols., 2001; EGS, 2003g):

- Diagnóstico del glaucoma. El ser diagnosticados de una enfermedad crónica y potencialmente causante de ceguera genera preocupaciones y ansiedad tanto en los pacientes con sus familias.
- Pérdida funcional debido a la enfermedad. La presencia de un daño o deterioro funcional glaucomatoso cuantificado través de los defectos a nivel del campo visual y las alteraciones de la sensibilidad de contraste condiciona una alteración o disminución de la calidad de vida de los pacientes, existiendo una correlación directa entre el nivel de interferencia en la calidad de vida y la severidad del daño del campo visual. En términos generales, en las fases iniciales del glaucoma, sólo un 6% de los pacientes refieren sintomatología funcional visual determinante de una alteración en su calidad de vida, mientras que en las fases tardías de la enfermedad las alteraciones funcionales constituyen uno de los aspectos más trascendentales de dicha pérdida (Polo y cols., 2003a).
- Inconvenientes del tratamiento. Los regímenes terapéuticos complejos, la interferencia con las actividades diarias y cotidianas, las dificultades en la aplicación del tratamiento, son algunos de los muchos inconvenientes relacionados con los tratamientos de carácter crónico.
- Efectos secundarios del tratamiento. Posiblemente representan, a excepción de los defectos campimétricos muy severos, la mayor interferencia en la calidad debida de los pacientes (EGS, 2003g; Polo y cols., 2003a).

- Coste del tratamiento. Junto con el componente económico propio de los fármacos se incluyen la necesidad de un plan de visitas y controles médicos regulares y periódicos.

Con el objeto de mantener en nuestros pacientes la calidad de vida, debemos no sólo centrarnos en el tratamiento de la enfermedad, sino también en el efecto de nuestro diagnóstico y tratamiento sobre el individuo. Así, debemos consultarles a la hora de prescribir un determinado tratamiento y utilizar los que tengan un mismo efecto pero una menor repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos

I.- Objetivos generales:

- 1.- Realizar un diagnóstico clínico de los pacientes en monoterapia con un fármaco hipotensor ocular tópico de nuestra área de salud y un seguimiento de los pacientes durante un año.

- 2.- Analizar las características topográficas de las papilas de estos pacientes con el topógrafo láser confocal Heidelberg. Calcular la especificidad y sensibilidad de la clasificación diagnóstica del análisis de regresión del Moorfields.

- 3.- Valorar los efectos secundarios oculares y sistémicos de los diferentes tipos de fármacos utilizados en monoterapia en estos pacientes.

II.- Objetivos específicos:

1. Valorar si los pacientes en monoterapia con un fármaco hipotensor ocular tópico de nuestra área de salud necesitan o no el tratamiento.

2. Analizar mediante diversas técnicas de exploración (agudeza visual, sensibilidad al contraste, espesor corneal central, presión intraocular, cociente de la excavación papilar, campo visual y topografía láser confocal de la papila realizada con el topógrafo HRT II) las características clínicas de estos pacientes.

Pacientes y Métodos

Los pacientes participantes en este estudio procedían de los estudiados en las distintas consultas del Servicio de Oftalmología II, del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de El Palmar (Murcia) y de los pacientes del área de salud correspondiente a dicho servicio atendidos en el Ambulatorio del Carmen (Murcia). Para el estudio, se solicitó a los oftalmólogos de dicho ambulatorio que remitieran a la unidad de glaucoma pacientes con tratamiento hipotensor ocular en monoterapia por glaucoma de ángulo abierto o por hipertensión ocular. De los pacientes remitidos, cumplían los criterios de inclusión 96 pacientes, por lo que se estudiaron los 192 ojos de dichos pacientes.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio entre Junio de 2002 y Mayo de 2003. El último seguimiento fue realizado en Mayo de 2004.

Todos los pacientes recibieron información sobre la naturaleza y propósito del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Este estudio se realizó según las recomendaciones en investigación biomédica con sujetos humanos adoptadas en el 18º Congreso Médico mundial en Helsinki (Finlandia) en 1964 y las revisiones posteriores.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de El Palmar (Murcia) el 20 de Junio de 2002 (Documento 3.1).

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Doña ROSA GARCIA RODRIGUEZ, Presidente del Comité Etico de Investigación Clínica del HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor D. JAIME MIRALLES DE IMPERIAL, para que se realice el ensayo clínico: "Determinación de la repercusión de diferentes tratamientos antiglaucomatosos tópicos en pacientes con hipertensión ocular o con claucoma de ángulo abierto" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

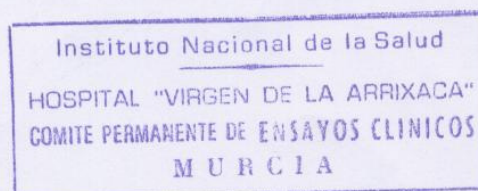
Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital "Virgen de la Arrixaca" de Murcia por el Dr. D. JOSE CALZADO HINOJOSA como investigador principal.

Lo que firmo en Murcia a 20 de Junio de 2002

Firmado:



Documento 3.1: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, en el cual se acepta la realización del ensayo clínico con fármacos antiglaucomatosos tópicos.

I.- Participantes

I.1.- Criterios de inclusión

1. Edad superior a 35 años.
2. Diagnóstico de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto o de Hipertensión ocular.
3. Tratamiento hipotensor ocular tópico con un solo fármaco.
4. Presión intraocular con tratamiento inferior a 23 mm de Hg.
5. Consentimiento informado.

I.2.- Criterios de exclusión

I.2.1.- Condición ocular

1. Tratamiento previo con terapia hipotensora ocular con dos o más fármacos.
2. Historia de intervención quirúrgica filtrante ocular.
3. Cirugía ocular o Trabeculoplastia con láser realizados en los tres meses previos al estudio.
4. Historia de glaucoma de ángulo cerrado.
5. Uso actual de lentes de contacto.
6. Equivalente esférico inferior a -8 (menos ocho) dioptrías.
7. Inflamación/infección ocular en los tres meses previos al inicio del estudio.
8. Hipersensibilidad al cloruro de benzalconio o cualquier otro componente de las soluciones de los colirios comercializados conteniendo timolol, latanoprost o brimonidina.
9. Cualquier otra condición ocular anormal o síntomas que impidan incluir al paciente en el estudio, según criterio del investigador.

I.2.2.- Enfermedades concomitantes

1. Fallo cardíaco, bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado.
2. Asma bronquial, historia de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

I.2.3.- Condiciones propias del sexo femenino

1. Embarazo.
2. Lactancia materna.

I.2.4.- Condiciones generales

1. Incapacidad de someterse al plan de tratamiento/visitas.
2. Haber participado en cualquier otro estudio clínico en el mes previo al inicio del tratamiento.
3. Imposibilidad para realizarles una topografía de la papila con el láser confocal Heidelberg (HRT II) y/o incapacidad de los pacientes para realizar un campo visual basal aceptable.

I.3.- Criterios de exclusión durante el estudio

1. Aparición de efectos secundarios de alguno de los fármacos aplicados.
2. Falta de control de la PIO (PIO \geq 23 mmHg) a pesar del tratamiento con el fármaco asignado durante el estudio.

II.- Diseño del estudio

II.1.- Tipo de estudio

Se trata de un estudio clínico descriptivo y un ensayo clínico aleatorio.

II.2.- Esquema general del estudio

En la visita previa al estudio se valoró si los pacientes remitidos reunían los criterios de inclusión, y aquellos que los tenían fueron invitados a participar en el estudio.

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio suspendieron su tratamiento hipotensor ocular tópico durante al menos tres semanas antes de la primera visita (periodo de lavado).

A cada paciente se realizaron cinco visitas: primera o basal, segunda, un mes después de la basal, y tercera, cuarta y quinta visitas a los 3, 6 y 12 meses de la visita basal. La anamnesis y las exploraciones que se les realizaron en cada una de ellas se detallan a continuación (Tabla 3.1.), y fueron realizadas siempre por dos médicos internos residentes de la especialidad de Oftalmología.

En la primera visita se realizó una historia clínica y una exploración oftalmológica completa que incluía una paquimetría corneal, una topografía de la papila con el láser confocal HRTII y una campimetría. En la segunda visita se evaluó sobre todo la PIO y los posibles efectos adversos del fármaco aplicado. En la tercera visita se efectuó una encuesta sobre síntomas oculares, efectos adversos del fármaco, se realizó la determinación de la PIO, una exploración con lámpara de hendidura, una topografía de la papila y una campimetría. En las visitas 4^a y 5^a se realizó una encuesta sobre síntomas oculares y efectos adversos de los fármacos y una exploración oftalmológica completa. En la 5^a visita se realizó además una topografía papilar y una campimetría.

En cada una de las visitas, según los datos disponibles de cada paciente, y siguiendo un cuadro de decisión de diagnóstico y tratamiento (ver más

adelante), se decidió el inicio o no de tratamiento farmacológico en monoterapia según los datos obtenidos en la exploración del paciente.

	VISITA PREVIA	VISITA-1 BASAL	VISITA-2 ½ -1 MES	VISITA-3 MES-3	VISITA-4 MES-6	VISITA-5 MES-12
Criterios de Inclusión	X					
Anamnesis		X				
Síntomas oculares		X		X	X	X
AV con y sin Corrección		X			X	X
Test de contraste		X			X	X
Biomicroscopía		X	X	X	X	X
PIO		X	X	X	X	X
Espesor Corneal Central		X				
Gonioscopia		X				
Fondo de ojo		X	X	X	X	X
Topografía papilar (HRT II)		X		X		X
Campo Visual SITA Fast		X		X		X
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X

Tabla 3.1.- Esquema general de los procedimientos y exploraciones realizados en cada visita del estudio

Aquellos ojos que en la primera o en sucesivas visitas precisaron tratamiento fueron asignados aleatoriamente a recibir uno de los siguientes tres fármacos:

- Brimonidina al 0,2% (2 mg/ml) (Alphagan ®, Allergan S.A., Tres Cantos, Madrid, España), una gota cada 12 horas.
- Latanoprost al 0,005% (50 µg/ml) (Xalatan ®, Pfizer S.A., Alcobendas, Madrid, España), una gota una vez al día por la noche (entre las 20 y las 24 horas).
- Timolol al 0,5% (5 mg/ml) (Timoftol 0,5%®, Alcon-Cusí S.A., El Masnou, Barcelona, España) una gota cada 12 horas.

La asignación aleatoria a cada grupo de tratamiento se realizó de la siguiente forma, cada día de consulta tenía asignado un fármaco determinado por sorteo que se alternaba de forma rotatoria por orden alfabético, si un paciente cumplía los criterios de tratamiento se le instauraba el fármaco asignado al día de la consulta.

A continuación se detalla el contenido de la historia clínica y de las exploraciones que se realizaron a los pacientes incluidos en el estudio.

III.- Historia clínica

En la historia de los pacientes se registraron sus datos personales, así como la historia clínica general y ocular de cada paciente.

III.1.- Anamnesis

Se realizó una anamnesis completa y detallada, que dividimos en dos partes. En la primera parte, *anamnesis general*, insistimos en la existencia de alergias medicamentosas y enfermedades previas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, enfermedades cardiovasculares y otros problemas sistémicos, así como de antecedentes quirúrgicos generales de los pacientes. Por último, se recogió información sobre los tratamientos médicos que estaban siguiendo los enfermos en el momento de su inclusión en el estudio.

En una segunda parte, *anamnesis oftalmológica*, se indagó en todos los problemas oftalmológicos que pudieran presentar o haber presentado los pacientes así como sus antecedentes quirúrgicos oftalmológicos. En esta segunda parte se hizo un subapartado que fue denominado *anamnesis centrada en glaucoma*, donde se recabó información acerca del inicio de la enfermedad, ¿Cuándo fue diagnosticado?, ¿De qué fue diagnosticado? ¿Qué fármacos habían usado con anterioridad? ¿Intolerancia a alguno de los fármacos? Y un apartado donde se le preguntaba al paciente acerca de los antecedentes familiares de glaucoma.

III. 2.- Cuestionario de síntomas oculares

Se realizó una encuesta en la que se preguntaba específicamente por los siguientes síntomas oftalmológicos:

- Sensación de cuerpo extraño
- Picor, escozor
- Quemazón
- lagrimeo/epífora
- Dolor ocular
- Visión borrosa
- Fotofobia
- Fotopsias
- Ojo seco
- Secreción (Legañas)
- Molestias inespecíficas
- Ojo rojo

Para cada uno de los síntomas, el paciente realizaba su gradación en cuatro grupos: 0: asintomático, 1: leve (no afecta calidad vida), 2: moderado (afecta la calidad de vida del paciente) y 3: severo (insoportable y/o el paciente ha suspendido el tratamiento por los síntomas).

III.3.- Exploración

III.3.1.- Agudeza visual

La toma de agudeza visual fue realizada siempre en el mismo gabinete, con el mismo optotipo (de Snellen) a 5 metros del paciente y con la mejor corrección óptica posible. Esta exploración se realizó en condiciones ambientales mesópicas y con una iluminación del optotipo de 50-100 lúmenes por centímetro cuadrado. La agudeza visual del paciente se registró en fracciones decimales.

III.3.2.- Test de sensibilidad al contraste

Para la exploración de la sensibilidad al contraste se utilizó la unidad de sensibilidad al contraste CVS-1000E (Vector Vision, Dayton, Ohio, USA), que es una prueba estandarizada y que tiene una fiabilidad demostrada para uso clínico (Pomerance y Evans, 1994). Sus características técnicas han sido descritas anteriormente en la introducción.

Para su realización se colocaba al paciente, con la mejor corrección óptica posible, a una distancia de 2,5 m de la unidad. Se le dieron instrucciones al paciente para que indicara si las barras aparecían en el círculo de arriba o en el de debajo de cada columna. El nivel de contraste de la última respuesta correcta fue tomado como contraste umbral. El tiempo adecuado para realizar el examen se estimó en 30 a 40 segundos por ojo.

III.3.3.- Biomicroscopía

El examen mediante lámpara de hendidura, permitía valorar el segmento anterior del ojo de todos los pacientes. Se prestaba mayor atención a los signos que pudieran ser provocados por los fármacos (hiperemia conjuntival, queratopatía, etc.) así como a la existencia de cualquier patología de los medios que alterase su transparencia, dificultando así la evaluación del fondo del ojo, la exploración mediante el topógrafo papilar HRT II y la realización de campimetría.

III.3.4.- Presión intraocular

La PIO se determinó con un tonómetro de aplanación tipo Perkins (Perkins MK2®, Clement Clarke Int. Ltd., Harlow, UK). En la visita 3 también se determinó la PIO con un tonómetro digital Tono-Pen XL (Mentor, Santa Bárbara, CA, EEUU). Siempre que se tomó la PIO con el tonómetro de Perkins se efectuaron tres tomas de presión en cada ojo, anotándose la media de las tres medidas.

Previamente a la determinación de la PIO se instiló en el fondo de saco conjuntival inferior una gota de colirio Colircusí Fluotest® (Alcon-Cusí S.A., El

Masnou, Barcelona, España), colirio que contiene clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml y fluoresceína sódica 2,5 mg/ml.

III.3.5.- Gonioscopia

Se realizó en todos los pacientes una gonioscopia indirecta con anestesia tópica (Colirio anestésico doble®, Alcon-Cusí S.A., El Masnou, Barcelona, España, colirio que contiene 1 mg de tetracaína clorhidrato y 4 mg de oxibuprocaina clorhidrato) y una lente de contacto de tres espejos tipo Goldmann (Volk Optical Inc., 7893 Enterprise Drive, Mentor, OH 44060, EEUU). Para permitir el acople de la lente a la córnea se colocó en su concavidad una pequeña cantidad de solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 1,75% (Gonioftal 1500®, Alcon-Cusí S.A., El Masnou, Barcelona, España),

Para valorar la amplitud del ángulo se utilizó la clasificación de Shaffer (Stamper y cols., 1999d), basada en el número de estructuras que se visualizan cuando aplicamos la lente de gonioscopia sin ninguna inclinación y sin realizar presión. Esta clasificación, como vimos anteriormente en la introducción, distingue 4 tipos de ángulo: *grado 0 o ángulo cerrado, grado I o ángulo potencialmente cerrado, grado II o ángulo estrecho, grado III o ángulo intermedio y grado IV o ángulo abierto.*

III.3.6.- Funduscopia

Para la visualización del fondo de ojo, en todos los pacientes dilatábamos la pupila con 1 a 3 gotas de colirio de tropicamida® (Colircusí Tropicamida®, Alcon-Cusí, El Masnou, Barcelona, España). Una vez obtenida una midriasis adecuada se estudiaba la región del polo posterior con una lente de no contacto de 78 dioptrías (Volk Optical Inc., 7893 Enterprise Drive, Mentor, OH 44060, EEUU), haciendo especial hincapié en la valoración de la papila óptica, tanto cualitativa como cuantitativamente. La periferia de la retina la explorábamos posteriormente con un oftalmoscopio indirecto (OMEGA 100®, Heine Optotechnik, Alemania) y una lente de 2.2 dioptrías (Volk Optical Inc., 7893 Enterprise Drive, Mentor, OH 44060, EEUU).

En la exploración de la papila se prestó atención especialmente a la forma del anillo neuro-retiniano y al cociente diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila (E/P).

Se consideró que un cociente E/P mayor de 0,7 era sospechoso de glaucoma (Foster y cols., 2002; EGS, 2003).

Además, diferencias mayores de 0,2 entre ambos ojos del cociente E/P también se consideraron sospechosas de glaucoma en el ojo con la papila más excavada (EGS, 2003; Fishman, 1970; Hawker y cols., 2003).

Los adelgazamientos localizados o “muecas” del anillo neuroretiniano, sobre todo en las regiones inferiores y superiores de la papila, también fueron considerado como un signo de sospecha de glaucoma, porque violaban la regla “ISNT” (ver introducción).

III.4.- Pruebas complementarias

III.4.1.- Paquimetría

Se midió el espesor corneal central mediante paquimetría ultrasónica, realizada con un paquímetro Paxis (B.V.I. International, Clermont, Francia). Se realizaron múltiples medidas en cada paciente y se anotó la media de las tres medidas más fiables (o próximas entre sí).

III.4.2.- Topografía de la papila óptica

Para realizar una topografía de la papila utilizamos el tomógrafo de láser confocal Heidelberg II (HRT II; Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Alemania), cuyas características hemos detallado en la Introducción. Esta exploración puede realizarse sin dilatación pupilar.

Una vez obtenida la imagen tridimensional con el HRT II, sobre la imagen obtenida se definió manualmente el contorno papilar. Para minimizar posibles errores, esto siempre se realizaba comparando la imagen de la

pantalla del HRT con la obtenida simultáneamente de la exploración del nervio óptico con lente de 78 D en la lámpara de hendidura.

Se definieron las topografías como exploraciones válidas cuando la papila en ellas era claramente visible y tenían una desviación estándar global (Topography Standard Deviation) de menos de 40 micras. Si en un paciente no se podía obtener una imagen válida en la primera visita, esta exploración se repetía dos veces más en sucesivas visitas, y si ninguna de las exploraciones era aceptable se excluía al paciente del estudio.

El topógrafo de retina HRT II que fue utilizado para este estudio contenía un software (versión 1.6) que facilitaba catorce parámetros numéricos de la papila. Se analizaron de esos parámetros, los siguientes: área del disco (disk area), área de la excavación (cup area), área del anillo (rim area), volumen del anillo (rim volume), relación excavación/área del disco (cup/disk area ratio), medida de la morfología de la excavación (cup shape measure - CSM), variación de altura del contorno de la papila (height variation contour) y el espesor medio de la capa de fibras nerviosas (mean RNFL thickness).

El programa del HRT II también proporciona un diagnóstico de la morfología papilar mediante la clasificación de análisis de regresión del Moorfields (Moorfields regression analysis classification) que clasifica la papila óptica del paciente en uno de estos tres tipos: “fuera de límites normales”, “dentro de límites normales” o “en los límites de la normalidad”. Para realizar esta clasificación, la clasificación de análisis de regresión del Moorfields compara los valores del logaritmo del área de anillo neuro-retiniano del sujeto evaluado con los valores de normalidad corregidos para la edad y el tamaño papilar y determina si están fuera de los límites del intervalo de confianza del 99,9% (Wollstein y cols., 1998) en 6 regiones de la papila: temporal (0°), temporal superior (46° - 90°), nasal superior (91° - 135°), nasal (136° - 225°), nasal inferior (226° - 270°), temporal inferior (271 - 315°) y temporal (316° - 45°) y globalmente en toda la papila. Cuando los valores de una de las regiones están “fuera de los límites normales” la clasificación global de la clasificación de análisis de regresión del Moorfields es de “fuera de los límites normales”.

A todos los pacientes se les realizaron 3 topografías de la papila a lo largo del estudio, en las visitas 1, 3 y 5. De las topografías tomadas en la visita

1 y 3, se consideró la mejor de ellas como topografía basal. En el análisis estadístico sólo se tomó en cuenta la topografía basal y la realizada en la quinta visita (topografía final).

III.4.3.- Campimetría

Se realizó una campimetría estática automatizada utilizando el perímetro Humphrey II® modelo 750 (Humphrey Systems, Carls Zeiss Meditech, Dublín, CA, EEUU) con la estrategia SITA-Fast 30-2 (*Swedish Interactive Threshold Algorithm*; algoritmo sueco de umbral interactivo rápido). La estrategia SITA Fast 30-2 tarda entre 2 y 5 minutos en explorar los 30 grados centrales del campo visual, es decir, un 70 % menos que la estrategia de umbral completo. Las características de esta estrategia así como las comparaciones de la misma con las estrategias clásicas se han comentado en la introducción.

Los pacientes realizaron tres campimetrías a lo largo del estudio en las visitas 1, 3 y 5. De las campimetrías que se hicieron en las visitas primera y tercera se tomó la mejor de ellas como campimetría basal. El análisis estadístico se realizó sólo en las campimetrías válidas y entre la campimetría basal y la realizada en la visita 5 (campimetría final).

El perímetro Humphrey® que se usó contiene un software llamado StatPac® para SITA versión A10-2 que calcula la desviación media y la desviación estándar del patrón y realiza el llamado test de hemicampo para glaucoma. Para la realización del campo visual, se corrigió a los pacientes con la mejor corrección óptica para lejos y una adición para cerca adecuada según edad del paciente. Se utilizó la misma graduación en todos los campos visuales del mismo paciente. Todas las campimetrías se realizaron en días diferentes a los que se realizaron la exploración oftalmológica completa y la tomografía de la papila para evitar el cansancio del paciente.

Los campos visuales con baja fiabilidad (pérdidas de fijación > 33%, falsos positivos > 33%, o falsos negativos > 33%) fueron excluidos y repetidos en días posteriores. En los campos fiables, se valoró la validez de la prueba de acuerdo con los defectos campimétricos, la colaboración del paciente en la prueba, el tiempo de realización y la concordancia del campo visual con la patología de la papila.

Los criterios que se utilizaron para considerar que el daño del campo visual era indicativo de daño glaucomatoso, en ausencia de enfermedades neurológicas o retinianas que pudieran afectar los resultados de esta prueba, fueron los siguientes (EGS, 2003; Keltner y cols., 2000).

- ❖ Que el resultado del “Test de Hemicampo para Glaucoma” fuera anormal (Katz y cols., 1996).
- ❖ Que tres puntos del campo visual tuvieran una $p < 5\%$ de ser normales, que al menos uno de ellos tuviera una $p < 1\%$ de ser normal, y que ninguno de ellos estuviera contiguo a la mancha ciega.
- ❖ Que la desviación estándar del patrón tuviera una $p < 5\%$ de ser normal, aunque el campo visual fuera normal según otros criterios.

Si algunos de estos criterios se repetía en las pruebas sucesivas, era considerado como evidencia suficiente de daño glaucomatoso. Los campos visuales con defectos que cumplían los criterios anteriores, eran clasificados además según la clasificación de Hodapp (Aasman y Heijl., 1992) en: defectos glaucomatosos leves, moderados ó severos (ver introducción).

III.5.- Criterios diagnósticos

En base a la tonometría, a la exploración clínica de la papila óptica, y a los resultados perimétricos, se realizó un Diagnóstico Clínico Final para cada uno de los ojos de los pacientes. Estos diagnósticos clínicos finales fueron: “sin patología”, “hipertensión ocular” (HTO), “glaucoma primario de ángulo abierto” (GPAA) y “sospecha de GPAA”; siguiendo los siguientes criterios (tabla 3.2; EGS, 2003e; EGS, 2003f; Polo y cols., 2003; Tuulonen y cols., 2003):

- *Campo visual y nervio óptico normales.*
 - Los ojos con PIO ≥ 23 mmHg, fueron diagnosticados de **hipertensión ocular.**
 - Aquellos ojos con PIO < 23 mmHg, se consideraron **sin patología.**

- *Campo visual y nervio óptico alterados.*

Los ojos con perimetría que cumplía los criterios de glaucoma y una papila óptica sospechosa de glaucoma eran diagnosticados de **glaucoma primario de ángulo abierto** y en ellos se iniciaba el tratamiento, independientemente de la PIO que presentasen (Caprioli, 1992). Si la PIO era inferior a 23 mmHg se diagnosticaban de GPAA de presión normal y si la PIO era igual o superior a 23 mmHg eran diagnosticados de GPAA de presión alta.

- *Campo visual alterado y nervio óptico normal.*

Aquellos ojos con papila normal y criterios perimétricos de glaucoma se consideraron como **sospechosos de glaucoma**. Si la PIO era inferior a 23 mmHg se consideraban sospechosos de GPAA de presión normal y si la PIO era igual o superior a 23 mmHg eran considerados como sospechosos de GPAA de presión alta.

- *Campo visual normal y nervio óptico alterado.*

Los ojos con papila sospechosa de glaucoma y campo visual normal se clasificaron como **sospechosos de glaucoma**. Si la PIO era inferior a 23 mmHg se consideraban sospechosos de GPAA de presión normal y si la PIO era igual o superior a 23 mmHg eran considerados como sospechosos de GPAA de presión alta.

III.6.- Criterios de tratamiento

- En todos los enfermos incluidos en el estudio, cuando se observaba una presión intraocular era mayor o igual a 23 mmHg en cualquiera de las visitas, se inició tratamiento farmacológico con un fármaco hipotensor ocular tópico, cualquiera que fuera el diagnóstico del paciente.
- Si la PIO de los enfermos en las diferentes visitas era menor de 23 mmHg no se inició tratamiento, salvo en los ojos

diagnosticados de GPAA, en los cuales iniciamos el tratamiento sin tener en cuenta el nivel de PIO.

RUEBAS ALTERADAS	PRUEBAS NORMALES	PRESION INTRAOCULAR	DIAGNÓSTICO CLÍNICO FINAL
	Campo Visual	≥ 23 mmHg	<i>Hipertenso Ocular</i>
	Nervio Óptico	< 23 mm Hg	<i>Sin patología</i>
Campo Visual Nervio Óptico		≥ 23 mmHg	<i>Glaucoma presión alta (PA)</i>
		< 23 mmHg	<i>Glaucoma presión normal (PN)</i>
Campo Visual	Nervio Óptico	≥ 23 mmHg	<i>Sospecha Glaucoma PA</i>
		< 23 mmHg	<i>Sospecha Glaucoma PN</i>
Nervio Óptico	Campo Visual	≥ 23 mmHg	<i>Sospecha Glaucoma PA</i>
		< 23 mmHg	<i>Sospecha Glaucoma PN</i>

Tabla 3.2: Criterios diagnósticos seguidos para la clasificación "Diagnóstico Clínico Final"

III.7.- Resultados de la topografía

Una vez efectuado el diagnóstico de cada uno de los ojos de los pacientes en base a los criterios anteriormente expuestos, se analizó el grado

de coincidencia de éste diagnóstico con el efectuado por la clasificación de análisis de regresión del Moorfields del topógrafo HRT II y se calculó la especificidad y sensibilidad de la misma, tanto a nivel global (en toda la papila) como en los diferentes sectores papilares.

IV. - Análisis de los datos

Para la recogida sistemática de los datos de los pacientes se confeccionó una base de datos con el programa Microsoft Access® (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399, EE.UU.) y para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS 11.0® (SPSS Inc., 233 S. Wacker Drive, Chicago, Illinois 60606, EE.UU.) para Windows® (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399, EE.UU.).

Considerando el bajo tamaño muestral global, así como el correspondiente a cada subgrupo, y entendiendo la poca potencia derivada, decidimos realizar exclusivamente un estudio descriptivo y exploratorio en el que solo pretendimos describir asociaciones en las variables estudiadas, para lo cual utilizamos los siguientes pruebas estadísticas:

- Para la comparación de dos medidas cuantitativas repetidas o apareadas se utilizó *la t de Student-Fisher para datos apareados*. Si las medidas eran independientes se usó *la t de Student-Fisher para datos independientes*.
- Para la comparación de más de dos grupos respecto a una variable cuantitativa se realizó *el análisis de la varianza (ANOVA)*. Si este análisis demostraba la existencia de diferencia significativa entre los grupos analizados, se realizaba una comparación posterior “post hoc” para detectar cual de ellos era el que difería mediante la técnica de comparación múltiple de *la diferencia honestamente significativa de Tukey*.
- Para determinar la posible asociación entre dos variables cuantitativas se empleó la correlación de Pearson.

- Se utilizaron tablas de contingencia para la comparación de porcentajes así como para el cálculo de la sensibilidad y especificidad. Una vez realizadas dichas tablas se utilizaron las siguientes fórmulas:
 - Especificidad: Verdaderos negativos / Verdaderos negativos + Falsos positivos.
 - Sensibilidad: Verdaderos positivos / Verdaderos positivos + Falsos negativos.
 - Valor predictivo negativo: Verdaderos negativos / Verdaderos negativos + Falsos negativos.
 - Valor predictivo positivo: Verdadero positivo / Verdadero positivo + Falso positivo.
 - Razón de probabilidad negativa: Especificidad / 1 – Sensibilidad.
 - Razón de probabilidad positiva: Sensibilidad / 1 – Especificidad.

Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$ en todas las pruebas estadísticas utilizadas.

En este estudio un ojo o los dos ojos de un paciente se incluían en el estudio si cumplían los criterios de inclusión. El diagnóstico de ambos ojos podía coincidir o no. Se describieron y analizaron los resultados de los ojos derechos por un lado y por otro los resultados de los ojos izquierdos (análisis descriptivo). Al analizar los resultados obtenidos en los diferentes grupos diagnósticos, comparamos estadísticamente los ojos derechos con los ojos derechos y los izquierdos con los izquierdos (análisis inferencial). Sin embargo, no comparamos los ojos derechos con los izquierdos porque, para que los datos a comparar fueran datos pareados, debíamos eliminar antes los pacientes que tuvieran diferente diagnóstico en los dos ojos, con lo que finalmente, el análisis inferencial no coincidiría con el análisis descriptivo.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 96 pacientes (192 ojos), de los que solo 70 pacientes (140 ojos; 72,9%; figura 4.1.1) completaron el periodo de seguimiento de 12 meses. Los veintiséis pacientes restantes (52 ojos; 27,1%; figura 4.1.1) abandonaron o fueron excluidos en diferentes momentos a lo largo del estudio:

- 6 pacientes (6,3%) fueron estudiados solamente hasta la primera visita (basal), porque 3 de ellos abandonaron y 3 de ellos fueron excluidos del estudio en ese momento.
- 11 pacientes (11,5%), fueron seguidos hasta la segunda visita (1 mes), porque 7 de ellos abandonaron y 4 fueron excluidos en esa visita.
- 7 pacientes (7,3%) fueron seguidos durante 3 meses (hasta la tercera visita) porque 2 de ellos abandonaron el estudio y 5 fueron excluidos en ese momento.
- 2 pacientes (2,1%) fueron seguidos hasta la cuarta visita (6 meses) porque 1 de ellos fue excluido y 1 abandonó en esa visita.

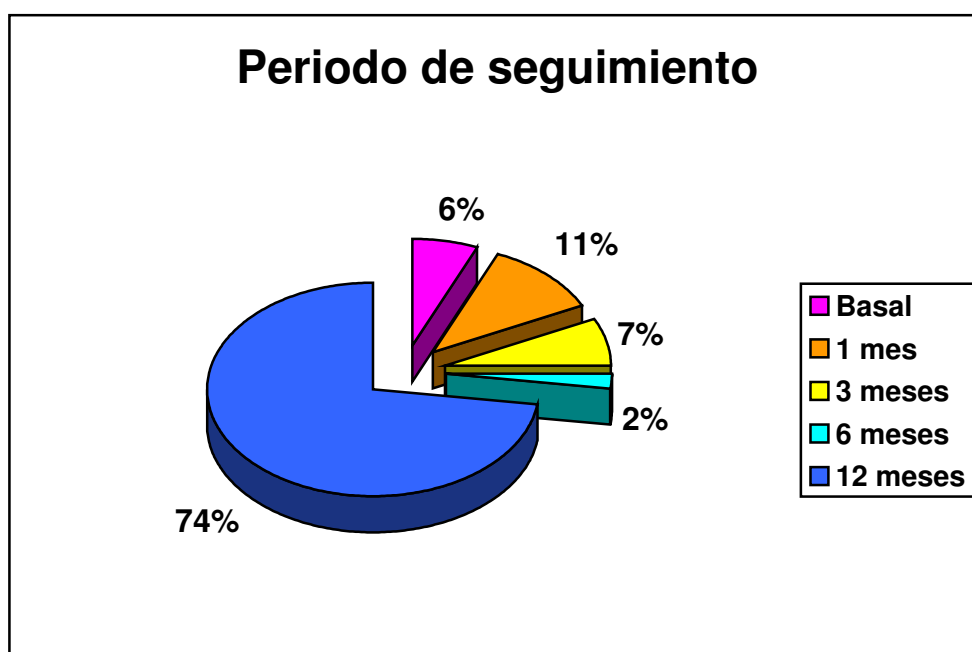


Figura 4.1.1: Distribución de los pacientes en porcentajes según el periodo de seguimiento.

A continuación exponemos las características clínicas y demográficas de la muestra total del estudio (n = 96) que fue denominada “Grupo inicial de pacientes”, También denominaremos “Grupo de excluidos y abandonos” (n = 26) al grupo de pacientes que fueron excluidos o abandonaron el estudio y, finalmente, “Grupo estudio” (n = 70) al grupo de pacientes que completaron el estudio.

I.- Características demográficas y clínicas

I.1.- Grupo inicial de pacientes

Todos los pacientes del estudio eran de raza blanca caucásica.

De los 96 pacientes incluidos en el estudio, 55 eran mujeres (57,3%) y 41 hombres (42.7%) .

La edad media de los pacientes fue de 61,77 años con una desviación estándar (DE) de 10,754 años, aunque tenían edades comprendida entre los 36 y 83 años. Si distribuimos a los pacientes por décadas (tabla 4.1.1), el grupo más numeroso fue el de edades comprendidas entre los 61 y los 70 años, que contaba con 34 pacientes (35,4%), seguido por el grupo de edades comprendidas entre 51 y 60 años, que incluía 24 pacientes (25%; tabla 4.1.1).

I.1.1.- Antecedentes personales

De los 96 pacientes del estudio, 48 (50%) presentaban hipertensión arterial, 18 (18,8%) diabetes mellitus, 9 (9,4%) dislipemias y 12 (12,5%) presentaban alguna enfermedad cardiovascular (Tabla 4.1.1.1), como infarto agudo de miocardio (3 pacientes; 3,1%) y arritmias (4 pacientes; 4,1%). Otros pacientes del estudio presentaban otro tipo de enfermedades, como: síndrome ansioso-depresivo (4 pacientes; 4,1%), osteoporosis (3 pacientes; 3,1%), artrosis (3 pacientes; 3,1%), hernia de hiato (3 pacientes; 3,1%) y alteraciones del funcionamiento del tiroides (4 pacientes; 4,16%). Otras enfermedades que presentaban los pacientes han sido reflejadas en la tabla 4.1.1.1.

Antecedentes Personales	N.º Pacientes (%) n = 96
Hipertensión arterial	48 (50%)
Diabetes mellitus	18 (18,8%)
Dislipemias	9 (9,4%)
Enfermedades cardiovasculares	12 (12,5%)
- Infarto agudo de miocardio	3 (3,1%)
- Angor	1 (1%)
- Accidente cerebrovascular agudo	1 (1%)
- Arritmias	4 (4,1%)
- Valvulopatías	1 (1,4%)
- Cardiopatía hipertensiva	2 (2,1%)
Otras enfermedades	
- Síndrome ansioso-depresivo	4 (4,1%)
- Osteoporosis	3 (3,1%)
- Artrosis	3 (3,1%)
- Hernia de hiato	3 (3,1%)
- Síndrome Prostático	4 (4,1%)
- Hipo-hipertiroidismo	2 (2,1%)
- Úlcera gastro-duodenal	2 (2,1%)
- Enfermedad de Parkinson	1 (1%)
- Insuficiencia venosa periférica	2 (2,1%)
- Neoplasia de mama	1 (1%)

Tabla 4 .1.1.1: *Antecedentes personales de los pacientes del grupo inicial.*

Se analizaron las combinaciones de las enfermedades cardiovasculares con aquellas patologías que las agravan, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipemias, encontrándose que 10 pacientes (10,8%) padecían hipertensión arterial y diabetes mellitus, que 5 pacientes (5,2%) tenían hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, que 2 pacientes (2,1%) tenían enfermedades cardio-vasculares, hipertensión arterial y diabetes

mellitus, y que un paciente (1%) tenía una diabetes mellitus y una dislipemia, otro tenía una hipertensión arterial, una dislipemia y una enfermedad cardiovascular y, finalmente, que un paciente padecía hipertensión arterial, diabetes mellitus y una dislipemia.

De entre los antecedentes quirúrgicos no oftalmológicos de los pacientes del grupo inicial (n = 96), podemos destacar que 17 pacientes (17,70%) se habían sometido a alguna intervención quirúrgica. Estas intervenciones fueron, por orden de frecuencia, seis histerectomías (tres con anexectomía), tres colecistectomías, dos cirugías de úlcus gástrico, dos apendicectomías, una prótesis mitral con by-pass aorto-coronario, una resección de tiroides, una mastectomía y una varicectomía.

En cuanto a las alergias medicamentosas, 12 pacientes (12,5%) del grupo de estudio presentaban algún tipo de alergia medicamentosa. La alergia más frecuente fue a la penicilina en 8 pacientes (66,6%), seguida de la alergia a vitamina B, que se registró en 2 pacientes (16%). Se detectaron también alergias a metamizol, estreptomina y ácido clavulánico.

En relación con los fármacos que estaban tomando habitualmente los pacientes de la muestra es de destacar que ningún paciente estaba en tratamiento con corticoides tópicos u orales. De los pacientes que seguían algún tratamiento, sólo un paciente tomaba betabloqueantes orales (1%), 2 pacientes tomaban fármacos vasodilatadores periféricos (2,08%) y 48 pacientes (50%) estaban tomando fármacos antihipertensivos orales (9 tomaban antagonistas de la angiotensina II, 14 inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA-, 11 diuréticos, 12 bloqueadores de los canales del calcio y 2 tomaban, tanto fármacos IECA como bloqueadores de los canales del calcio).

I.1.2.- Antecedentes oftalmológicos

El equivalente esférico de los ojos derechos de los pacientes fue de 0,239 D (DE: 1,752), variando entre -7,70 D y +4,13 D. En los ojos izquierdos la media del equivalente esférico fue de 0,447 D (DE: 1,743), variando entre -6,88 D y +4,63 D.

En 28 ojos (14,5%) el equivalente esférico estuvo entre -1 y -4 D; presentando solo 6 ojos (3,1%) un equivalente de menos de -4 D.

De los 192 ojos estudiados, 3 ojos (1,53%) habían tenido una trombosis de rama venosa de la retina, 1 ojo (0,52%) tenía un síndrome de Claude-Bernard-Horner congénito, 2 ojos (1,04%) presentaban una ambliopía (una por anisometropía y otra por estrabismo) y 2 ojos (0,52%) presentaban exoftalmos por orbitopatía tiroidea. El 83,3% de los ojos estudiados (160 ojos) eran fágicos y de ellos, 23 ojos (12%) presentaban cataratas leves (Tabla 4.1.1.2).

Antecedentes Oftalmológicos (Médicos)	N.º Ojos (%) n = 192
Cataratas	23 (12%)
Trombosis de rama venosa	3 (1,56%)
Síndrome de Horner congénito	1 (0,52%)
Ambliopía	2 (1,04%)
Exoftalmos	2 (1,04%)
Antecedentes Oftalmológicos (Quirúrgicos)	N.º Ojos (%) n = 192
Cirugía Catarata	29 (15,10%)
Cirugía Pterigium	4 (2,08%)
Cirugía Desprendimiento de retina	3 (1,56%)
Cirugía Estrabismo	1 (0,52%)
Trabeculoplastia láser argón	1 (0,52%)
Capsulotomía láser YAG	4 (2,08%)

Tabla 4.1.1.2: Antecedentes oftalmológicos del grupo de pacientes inicial.

Con respecto a los antecedentes quirúrgicos oftalmológicos, 29 ojos (15,10%) habían sido intervenidos de cataratas. La cirugía del pterigium había sido realizada en 4 ojos (2,08%), 3 ojos (1,56%) habían sido intervenidos de desprendimiento de retina y 2 ojos (1,4%) de cirugía de estrabismo. Cinco de los ojos incluidos en el estudio habían recibido algún tratamiento con láser: 1 ojo (0,52%) había sido sometido a trabeculoplastia con láser de argón y 4 ojos (2,08%) habían recibido una capsulotomía con láser YAG (Tabla 4.1.1.2).

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de hipertensión ocular y/o glaucoma y del subsiguiente inicio del tratamiento era de 3,987 años (DE: 3,557), con un valor mínimo de 0,03 años (4 meses) y un máximo de 23,13 años. Dieciséis pacientes (16,7 %) habían sido diagnosticados en el último año, 57 pacientes (59,4%) entre 1 y 5 años antes, 18 pacientes (18,8%) entre 5 y 10 años antes y 5 pacientes (5,2%) más de 10 años antes (Figura 4.1.1.1).

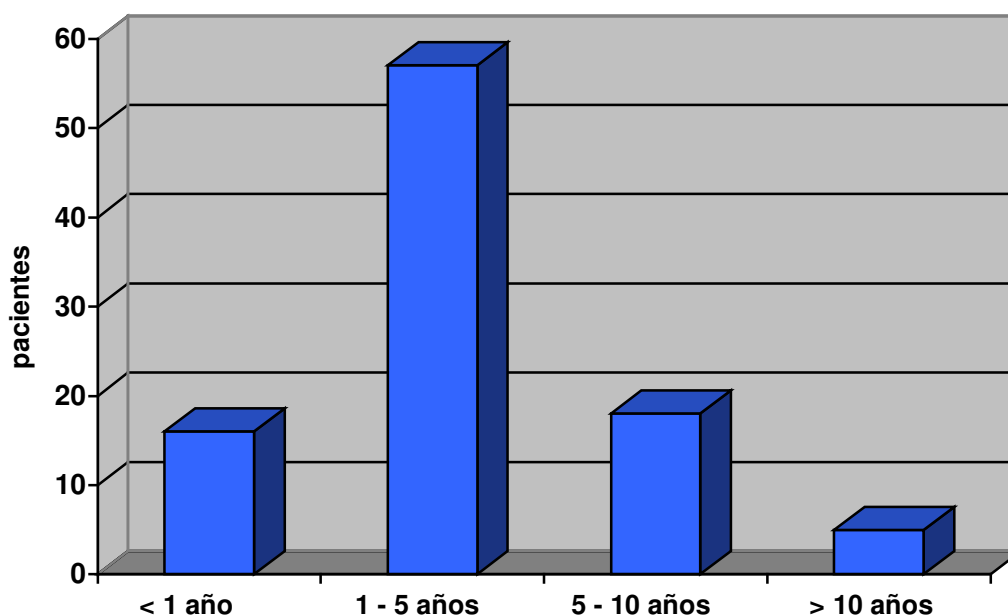


Figura 4.1.1.1: Distribución de los pacientes según los años transcurridos desde el diagnóstico.

El diagnóstico comunicado por los enfermos, a su entrada en el estudio, era de glaucoma en 58 pacientes (60,4%) e hipertensión ocular en 38 pacientes (39,6%).

Con respecto al tratamiento hipotensor ocular que recibían los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio, podemos decir que todos los pacientes estaban siendo tratados en ambos ojos con un fármaco solamente (monoterapia). Los fármacos más frecuentes eran los betabloqueantes en 56 pacientes (58,3%), seguidos por los análogos de las prostaglandinas en 32 pacientes (33,3%), los inhibidores de la anhidrasa carbónica en 7 pacientes (7,3%) y, por último, los alfa-2 agonistas selectivos, que eran usados por un paciente (1%). La distribución de los pacientes según los distintos principios activos utilizados puede verse en la tabla 4.1.1.3 y figura 4.1.1.2.

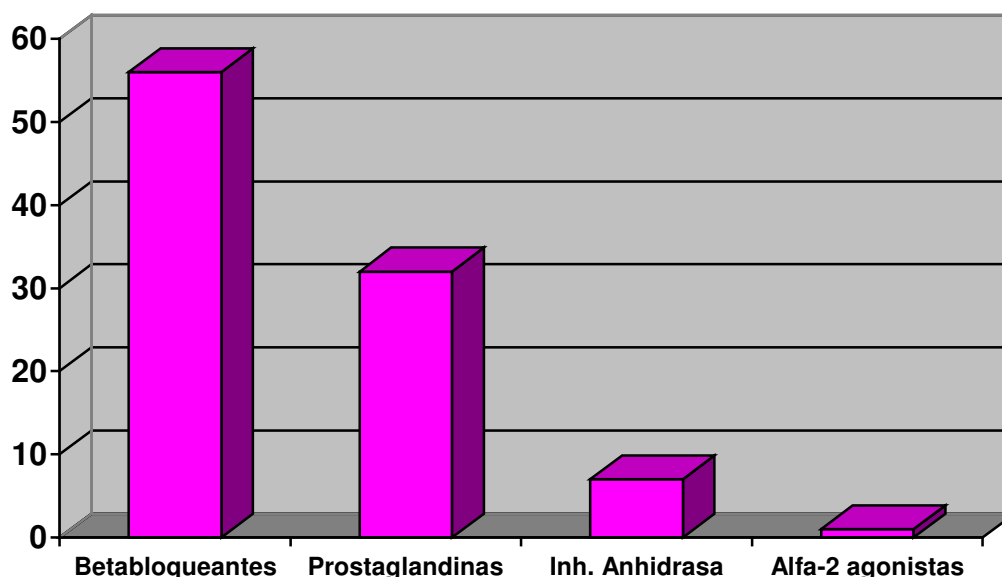


Figura 4.1.1.2: Distribución de los pacientes según el tratamiento hipotensor ocular tópico que estaban recibiendo en el momento de su inclusión en el estudio.

Tratamiento hipotensor ocular tópico previo	
Fármaco	N.º Pacientes (%) n = 96
Betabloqueantes frecuencia (%)	56 (58,3%)
Timolol 0,1 y 0,5%	41 (73,2%)
Betaxolol	6 (10,7%)
Levobunolol	4 (7,14%)
Carteolol	5 (8,9%)
Análogos de las prostaglandinas	32 (33,3%)
Latanoprost	31 (96,8%)
Bimatoprost	1 (3,12%)
Inhibidores anh. carbónica tópicos	7 (7,3%)
Dorzolamida	1 (14,2%)
Brinzolamida	6 (85,7%)
Alfa-2 agonistas	1(1%)
Brimonidina	1 (100%)

Tabla 4.1.1.3: *Tratamiento previo del grupo inicial de pacientes.*

I.1.3.- Antecedentes familiares de glaucoma

En el grupo inicial de pacientes (figura 4.1.1.3), 65 pacientes (67,7%) no tenían antecedentes familiares de glaucoma, 17 (17,7%) tenían antecedentes de glaucoma en familiares de primer grado, otros 11 (11,5%) tenían antecedentes de glaucoma en familiares de segundo grado, y dos pacientes tenían antecedentes de glaucoma en familiares de tercer grado (2%).

I.1.4.- Mejor agudeza visual corregida (MAVC)

La MAVC en los ojos derechos fue de 0,843 (DE: 0,229), pero presentó un valor mínimo de 0,05 y un valor máximo de 1. La MAVC de los ojos

izquierdos fue de 0,806 (DE: 0,236), presentando un valor mínimo de 0,05 y un valor máximo de 1.

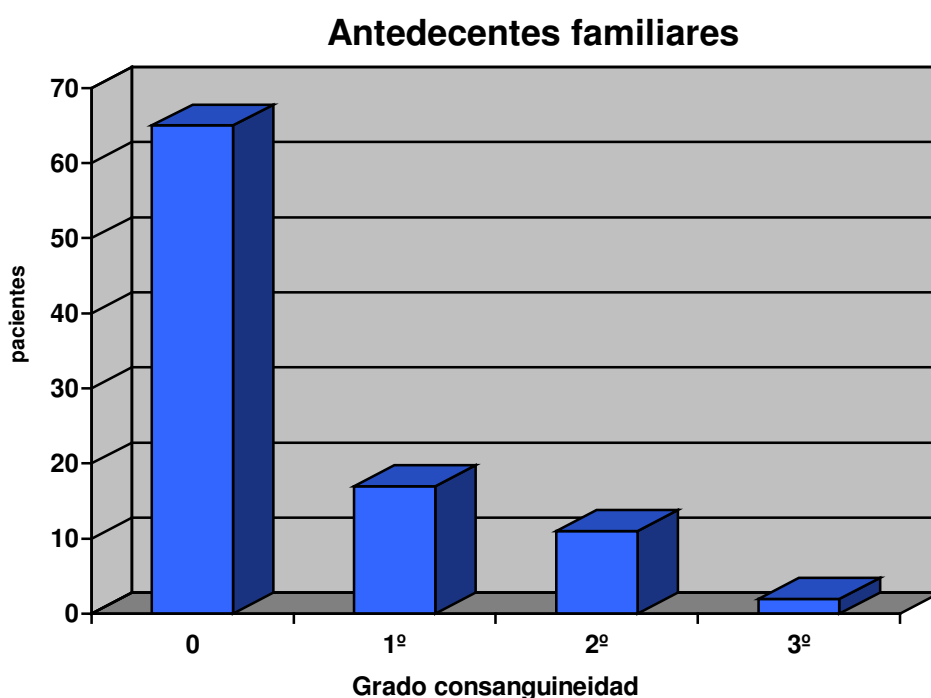


Figura 4.1.1.3: Antecedentes familiares de glaucoma según el grado de consanguinidad

I.1.5.- Color del iris

La coloración del iris de los pacientes de la muestra (Figura 4.1.1.4) fue la siguiente: azul, gris o verde homogéneo en 20 ojos (10,4%), marrón homogéneo en 116 ojos (60,4%), azul-marrón / gris-marrón en 46 ojos (24%), verde-marrón en 6 ojos (3,1%) y amarillo-marrón en 4 ojos (2,1%).

I.1.6.- Presión intraocular en la primera visita

La PIO media en la primera visita en los ojos derechos ($n = 96$) de los 96 pacientes fue de 19,67 mmHg (DE: 3,864), aunque presentó un valor mínimo de 10 mmHg y un valor máximo de 28 mmHg. La PIO en la primera visita en los

ojos izquierdos ($n = 96$) fue de 18,83 mmHg (DE: 3,678), aunque presentó un valor mínimo de 10 mmHg y un valor máximo de 26 mmHg.

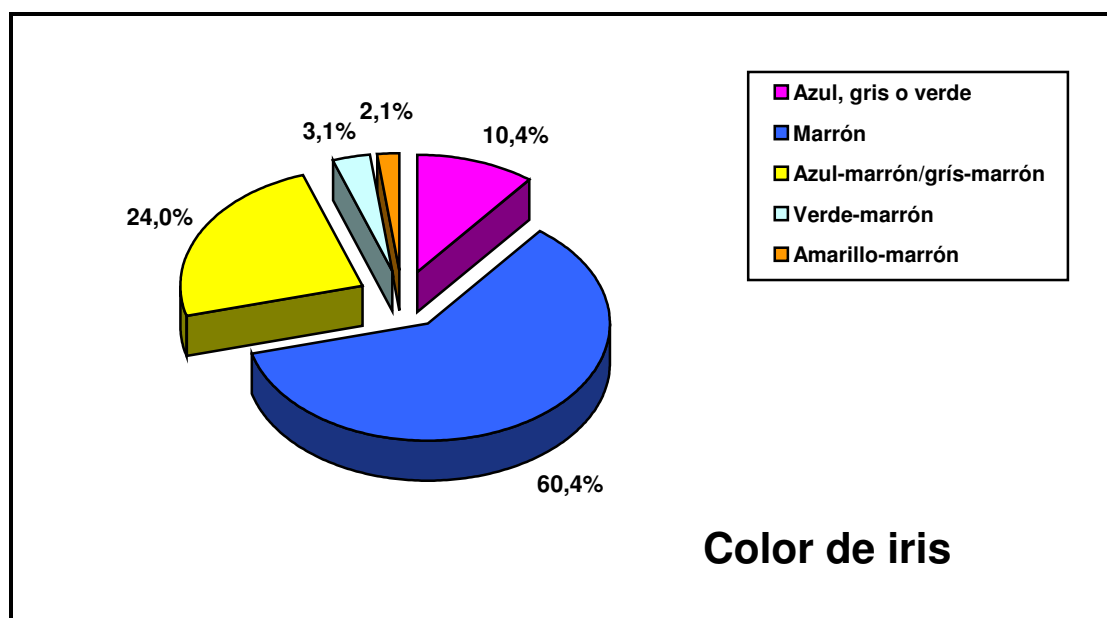


Figura 4.1.1.4: Color del iris de los ojos ($n = 192$) de los pacientes del grupo inicial de pacientes.

I.1.7.- Papila

En la primera exploración oftalmológica, la relación E/P fue de 0,405 (DE:0,170) en los ojos derechos ($n = 96$) y de 0,401 (DE: 0,157) en los ojos izquierdos ($n = 96$). Tanto en ojos derechos como izquierdos, oscilando los valores de esta relación entre 0 y 0,9.

I.1.8.- Espesor corneal central

Se obtuvo la medida del espesor corneal central en 87 (91%) de los 96 pacientes. Los ojos derechos presentaron una paquimetría media de 563,52 μm (DE: 40,120), siendo el valor mínimo obtenido en estos ojos de 451 μm y el valor máximo de 713 μm . Los ojos izquierdos presentaron una paquimetría media de 565,72 μm (DE: 41,766); su valor mínimo fue 463 μm y el máximo de 695 μm .

I.2.- Grupo de excluidos y abandonos

Las características clínicas de este grupo (n = 26) se pueden observar en la tabla 4.1.1.

I.2.1.- Situación de los pacientes

Este grupo de 26 pacientes esta formado por los pacientes que abandonaron o se excluyeron a lo largo del estudio. En la primera visita, abandonaron 3 pacientes y otros 3 fueron excluidos. En la segunda visita, abandonaron 3 pacientes y otros 3 fueron excluidos. En la segunda visita, abandonaron 7 pacientes y excluimos del estudio a 4 pacientes. En la tercera visita, se excluyeron a 5 pacientes, abandonando el estudio 2 pacientes. Y en la cuarta visita, abandono un paciente y fue excluido otro (Figura 4.1.2.1) .

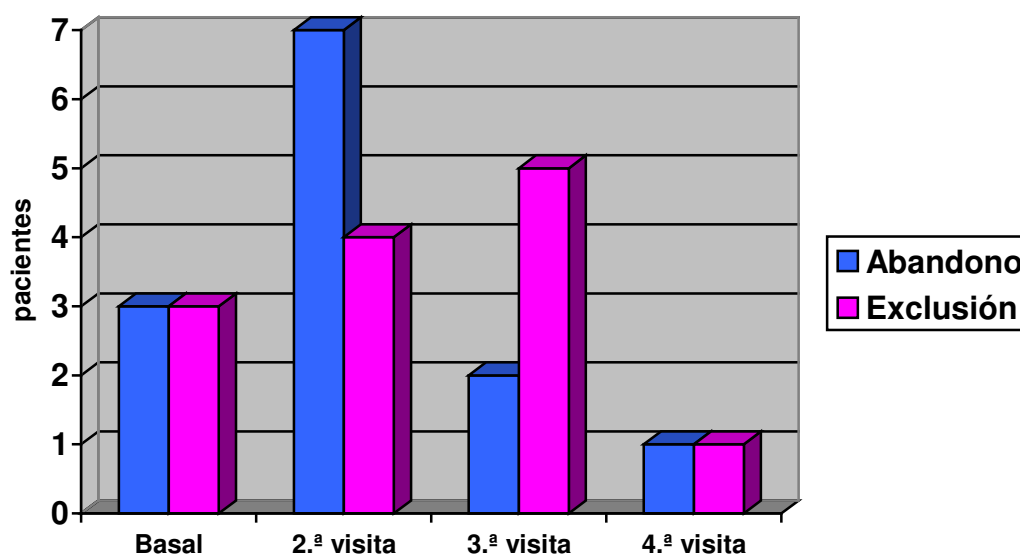


Figura 4.1.2.1: Número de pacientes que abandonaron o que fueron excluidos del estudio en cada visita. Basal, 2.ª visita (un mes), 3.ª visita (3 meses) y 4.ª visita (6 meses).

En total fueron 13 (13,54%) los pacientes que abandonaron el estudio. Las causa por las que los pacientes abandonaron el estudio fueron: 4 pacientes (30,8%) por enfermedades, 6 pacientes (46,1%) por pérdida de interés y 3

pacientes (23,1%) por no haberseles prescrito ningún tratamiento y considerar ellos que necesitaban el tratamiento. De los 13 pacientes que abandonaron el estudio, a 3 pacientes (23,1%) se les había prescrito tratamiento con timolol, a dos pacientes (15,3%) con latanoprost y al resto (8 pacientes; 61,5%) habíamos considerado que no precisaba tratamiento (Tabla 4.1.2.1).

Trece pacientes (13,54%) también fueron excluidos del estudio. Las causas de exclusión fueron: en 6 pacientes (46,1%) porque no era posible realizarles la topografía papilar (2 timolol, 2 brimonidina, 1 latanoprost y 1 sin tratamiento); en tres pacientes (23,1%) porque los fármacos asignados no habían logrado controlar la PIO (1 brimonidina, 1 timolol y 1 latanoprost) y en cuatro pacientes (30,8%) porque aparecieron efectos secundarios que obligaron a suspender el tratamiento y a excluir al enfermo del estudio (3 brimonidina y 1 timolol).

Causas de exclusión	N.º Pacientes(%) n = 13
Imposibilidad de realizar tomografía HRT	6 (46,1%)
No control de PIO con el tratamiento	3 (23,1%)
Efectos secundarios no tolerables	4 (30,8%)
Causas de abandono	N.º Pacientes(%) n = 13
Enfermedad	4 (30,8%)
No deseaban continuar	6 (46,1%)
No querían estar sin tratamiento	3 (23,1%)

Tabla 4.1.2.1: Grupo de excluidos y abandonos (n = 26). Causas de exclusión y abandono.

I.3.- Grupo de estudio

Setenta pacientes completaron el periodo de seguimiento del estudio. La distribución por sexos de los pacientes que completaron el estudio era la siguiente: 41 mujeres (58,6%) y 29 hombres (41,4%). La edad media de los pacientes fue de 60,43 años (DE: 10,046), aunque tenían edades comprendidas entre los 37 y 76 años (Tabla 4.1.1).

I.3.1.- Antecedentes personales

De los 70 pacientes que formaban grupo de estudio, 36 pacientes (51,4%) presentaban hipertensión arterial, 13 pacientes (18,6%) diabetes mellitus, 4 (5,7%) dislipemias y 8 pacientes (11,4%) padecían alguna enfermedad cardiovascular, como infarto agudo de miocardio en 2 pacientes (2,8%), arritmias en otros 2 pacientes (2,8%), accidente cerebrovascular en 1 paciente (1,4%), cardiopatía hipertensiva en 2 pacientes (2,8%) y angor pectoris en 1 paciente (1,4%).

Otras enfermedades que presentaban los integrantes de este grupo fueron: Síndrome ansioso-depresivo en 3 pacientes (4,2%), síndrome prostático en 3 pacientes (4,2%), osteoporosis en 2 pacientes (2,8%), artrosis en 2 pacientes (2,8%), hernia de hiato en 2 pacientes (2,8%) y disfunción tiroidea en 2 pacientes (2,8%). Estas enfermedades y otras registradas en este grupo de enfermos se pueden observar en la tabla 4.1.3.1.

Se estudiaron conjuntamente las enfermedades cardiovasculares y las patologías que pudieran agravarlas, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipemias, encontrándose que 6 pacientes (8,6%) padecían hipertensión arterial y diabetes mellitus, 2 pacientes (2,8%) tenían hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, 2 pacientes (2,8%) tenían enfermedades cardio-vasculares, hipertensión arterial y diabetes mellitus, y un paciente (1,4%) tenía hipertensión arterial, dislipemia y enfermedades cardiovasculares.

Antecedentes Personales	N.º Pacientes (%) n = 70
Hipertensión arterial	36 (51,4%)
Diabetes Mellitus	13 (18,6%)
Dislipemias	4 (5,7%)
Enfermedades cardiovasculares	8 (11,4%)
- Infarto agudo de miocardio	2 (2,8%)
- Angor	1 (1,4%)
- Accidente cerebrovascular agudo	1 (1,4%)
- Arritmias	2 (2,8%)
- Cardiopatía hipertensiva	2 (2,8%)
Otras enfermedades	
- Síndrome ansioso-depresivo	3 (4,2%)
- Osteoporosis	2 (2,8%)
- Artrosis	2 (2,8%)
- Hernia de hiato	2 (2,8%)
- Síndrome prostático	3 (4,2%)
- Hipo-hipertiroidismo	2 (2,8%)
- Úlcera gastro-duodenal	1 (1,4%)
- Enfermedad de Parkinson	1 (1,4%)
- Insuficiencia venosa periférica	2 (2,8%)
- Neoplasia de mama	1 (1,4%)

Tabla 4.1.3.1: *Antecedentes personales de los pacientes del grupo de estudio.*

Doce pacientes (17.1%) se habían sometido a alguna intervención quirúrgica no oftalmológica, de entre las que destacamos 4 histerectomías (2 con anexectomía), 3 colecistectomías, 2 apendicectomías, 1 hemitiroidectomía, 1 varicectomía y 1 mastectomía.

Ocho pacientes de este grupo (11.4%) presentaban algún tipo de alergia medicamentosa, siendo la más frecuente a la penicilina, que se presentó en 5 pacientes (7,1%). Otras alergias de los pacientes de este grupo fueron a metamizol y al ácido clavulánico.

Ningún paciente de este grupo seguía tratamiento con corticoides tópicos u orales. Un paciente de este grupo tomaba betabloqueantes orales (1%), 1 paciente tomaba vasodilatadores periféricos (pentoxifilina) y 34 precisaban fármacos antihipertensivos orales (7 pacientes tomaban antagonistas de la angiotensina II, 9 fármacos IECA, 7 diuréticos, 9 bloqueadores de los canales del calcio y 2 fármacos IECA y bloqueadores de los canales del calcio).

I.3.2.- Antecedentes oftalmológicos

El equivalente esférico de los ojos derechos de este grupo de pacientes fue de +0,42 D (DE: 1,68), variando entre -7,50 D y +4,13 D. En los ojos izquierdos la media del equivalente esférico fue de +0,61 D (DE: 1,77) oscilando entre -6,88 D y +4.63 D.

Con respecto a los ojos que presentaban miopía, en 18 ojos (25,7%) el equivalente esférico estuvo entre -1 y -4 D; presentando 3 ojos (4,2%) un equivalente de menos de - 4 D.

Entre las patologías oftalmológicas que presentaron los ojos de este grupo encontramos un ojo (0,7%) con antecedentes de trombosis de la rama venosa de la retina, un ojo (0,7%) con síndrome de Claude-Bernard-Horner congénito, 2 ojos (1,4%) con ambliopía (uno por anisometropía y otro por estrabismo) y 2 ojos (1,4%) con exoftalmos por orbitopatía tiroidea (Tabla 4.1.3.2).

Con respecto a la cirugía oftalmológica en este grupo de pacientes, podemos precisar que 17 ojos (12,14%) estaban intervenidos de cataratas, dos ojos, además de estar intervenidos de cataratas, estaban también intervenidos de desprendimiento de retina, 3 ojos estaban intervenidos de exéresis simple

de pterigium y 2 ojos habían sido intervenidos de estrabismo. 123 ojos (87,8%) no habían sido intervenidos de cataratas; presentando 13 ojos (9,3%) cataratas leves. Tres ojos habían recibido tratamiento con láser: un ojo había sido sometido a una trabeculoplastia con láser de argón 2 años antes y 2 ojos habían recibido una capsulotomía con láser YAG (Tabla 4.1.3.2).

Antecedentes Oftalmológicos (Médicos)	N.º Ojos (%) n = 140
Cataratas	13 (9.3%)
Trombosis de rama venosa	1 (0,7%)
Síndrome de Horner congénito	1 (0,7%)
Ambliopía	2 (1,4%)
Exoftalmos	2 (1,4%)
Antecedentes Oftalmológicos (Quirúrgicos)	N.º Ojos (%) n = 140
Cirugía Catarata	17 (12,1%)
Cirugía Pterigium	3 (2,1%)
Cirugía Desprendimiento de retina	2 (1,4%)
Cirugía Estrabismo	2 (1,4%)
Trabeculoplastia láser argón	1 (0,7%)
Capsulotomía láser YAG	2 (1,4%)

Tabla 4.1.3.2: Antecedentes oftalmológicos de los pacientes del grupo de estudio.

El tiempo desde el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en este grupo de pacientes de seguimiento completo fue de 4,19 años (DE: 3,91). Once pacientes (15,7%) hacía menos de un año que habían sido diagnosticados, 43 pacientes (61,4%) habían sido diagnosticados entre 1 y 5 años antes, 11 pacientes (15,7%) habían sido diagnosticados entre 5 y 10 años antes y 5

pacientes (7,1%) habían sido diagnosticados más de 10 años antes del inicio del estudio.

El diagnóstico de la enfermedad, comunicado por los pacientes, era de glaucoma en 42 pacientes (60%) y de HTO en 28 pacientes.

Tratamiento hipotensor ocular tópico previo	
Fármaco	N.º Pacientes (%) n = 70
Betabloqueantes frecuencia (%)	46 (65,7%)
Timolol 0,1 y 0,5%	35 (50%)
Betaxolol	6 (8,7%)
Levobunolol	1 (1,4%)
Carteolol	4 (5,7%)
Análogos de las prostaglandinas	18 (25,7%)
Latanoprost	17 (96,8%%)
Bimatoprost	1 (3,1%)
Inhibidores anh. carbónica tópicos	5 (7,1%)
Dorzolamida	1 (14,2%%)
Brinzolamida	4 (85,7%)
Alfa-agonistas	1 (1,4%)
Brimonidina	1 (100%)

Tabla 4.1.3.3: *Tratamiento previo a entrar en el estudio de los pacientes del grupo de estudio.*

Todos los pacientes estaban siendo tratados con fármacos hipotensores oculares en monoterapia en ambos ojos. Los fármacos más frecuentemente utilizados en los pacientes de este grupo fueron los betabloqueantes (46 pacientes; 65,7%), seguidos por los análogos de las prostaglandinas (18

pacientes; 25,7%), los inhibidores de la anhidrasa carbónica (5 pacientes; 7,1%) y los alfa-2 agonistas selectivos (un paciente; 1,4%). La distribución de los pacientes de este grupo según los fármacos hipotensores oculares tópicos que estaban utilizando en el momento de su inclusión en el estudio puede verse en la tabla 4.1.3.3.

I.3.3.- Antecedentes personales

En el grupo de estudio, 46 pacientes (65,7%) no tenían antecedentes familiares de glaucoma, 14 pacientes (20%) tenían antecedentes en familiares de primer grado, 8 pacientes (11,4%) tenían antecedentes en familiares de segundo grado y 2 pacientes (2,9%) tenían antecedentes en familiares de tercer grado.

I.3.4.- Mejor agudeza visual corregida

La MAVC en los ojos derechos de este grupo de estudio fue de 0,857 (DE: 0,210), variando entre 0 y 1. La MAVC en los ojos izquierdos fue de 0,815 (DE: 0,229), variando también entre 0 y 1.

I.3.5.- Color del iris

En 7 pacientes (10%) el iris presentaba una coloración azul, gris o verde homogéneo, en 43 pacientes (61,4%) el iris era de color marrón homogéneo, en 16 pacientes (22,9%) el iris era de color azul-marrón / gris-marrón, en 3 (4,3%) era de color verde-marrón y en uno (1,4%) de color amarillo-marrón, como puede observarse en la tabla 4.1.3.1.

I.3.6.- Presión intraocular

La PIO media en los ojos derechos de este grupo de 70 pacientes en la primera visita fue de 19,09 mmHg (DE: 3.78), variando entre 10 y 28 mmHg. La PIO media en los ojos izquierdos en la primera visita fue de 18,71 mmHg (DE: 3,59), variando entre 10 y 26 mmHg.

I.3.7.- Papila

La relación E/P fue de 0,40 (DE: 0,14) en los ojos derechos y de 0,41 (DE:0,15) en los ojos izquierdos, ambas en la primera visita. En los ojos derechos, el valor mínimo de esta relación fue de 0,20 y el máximo de 0,80, mientras que en los ojos izquierdos el valor mínimo fue de 0,20 y el máximo de 0,90.

I.3.8.- Espesor corneal central

Se obtuvo la medida del espesor corneal central en todos los pacientes de este grupo, presentando los ojos derechos (n = 70) un espesor corneal central medio de 562,26 μm (DE: 40,12) con un valor mínimo de 451 μm y un valor máximo de 713 μm y los ojos izquierdos (n = 70) un espesor corneal central medio de 564,06 μm (DE: 41,76), con un espesor mínimo de 463 μm y un espesor máximo de 695 μm .

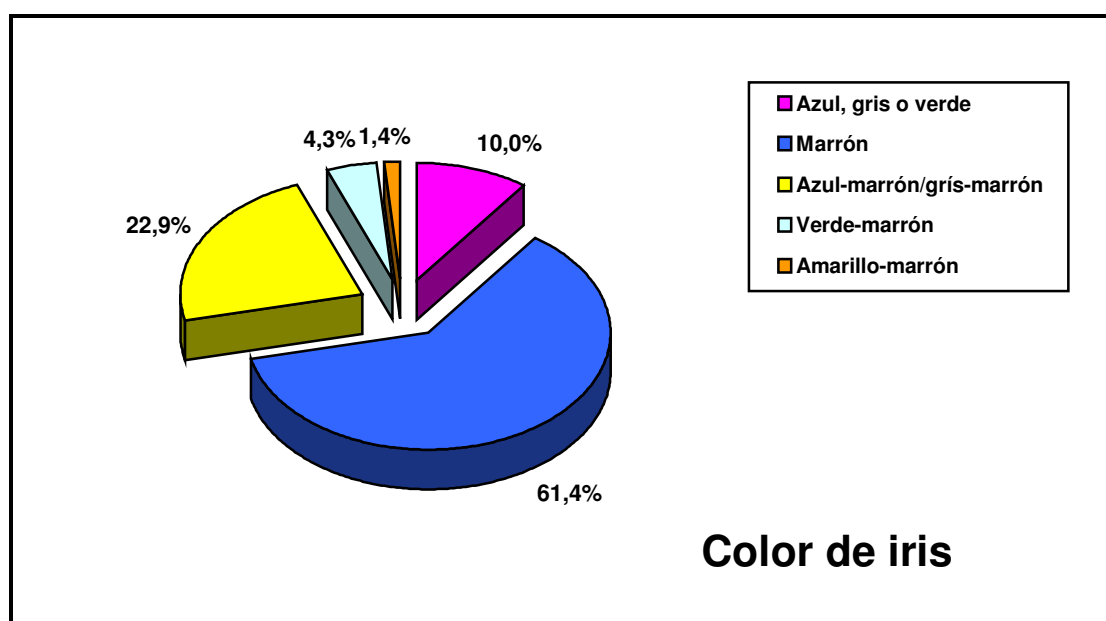


Figura 4.1.3.1: Color del iris de los ojos (n = 140) de los pacientes del grupo estudio.

	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DE LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO		
	Grupo inicial n = 96	Grupo de estudio n = 70	Grupo excluidos y abandonos n = 26
Sexo frecuencia (%)			
Hombres:	41 (42.7%)	29 (41.4%)	12 (46.2%)
Mujeres:	55 (57.3%)	41 (58.6%)	14 (53.8%)
Edad media (DE)	61,77 (10.754)	60.43 (10.046)	65,38 (11,930)
35 – 40: frecuencia (%)	5 (5.2%)	3 (4.3%)	2 (7.7%)
41 – 50:	11 (11.5%)	10 (14.3%)	1(3.8%)
51 – 60:	24 (25.0%)	20 (28.6%)	4 (15.4%)
61 – 70:	34 (35.4%)	23 (32.9%)	11 (42.3%)
71 – 80:	20 (20.8%)	14(20 %)	6 (23.1%)
>80	2 (2.1%)	0	2 (7.7%)
Antecedentes familiares			
Sin antecedentes fr(%)	65 (67.7%)	46 (65.7%)	19 (73,1%)
Primer grado	18 (18.7%)	14 (20%)	4(15,3%)
Segundo grado	11 (11.5%)	8 (11.4%)	3(11,5%)
Tercer grado	2 (2.1%)	2 (2.9%)	0
Hipertensión arterial fr(%)	48 (50%)	36 (51.4%)	12 (46.2%)
Diabetes mellitus	18 (18.8%)	13 (18.6%)	5 (19.2%)
Dislipemias	9 (9.4%)	4 (5.7%)	5 (19.2%)
Enf. Cardio-vasculares	12 (12.5%)	8 (11.4%)	4 (15.4%)
Cirugía cataratas fr(%)	23 (12%)	13 (9,3%)	10 (19,2%)
Miopes:			
-1 a - 4 fr(%)	28 (14,5%)	18 (25,7%)	10 (27%)
<- 4	6 (3,1%)	3 (4,2%)	3 (3,8%)
Total miopes	34 (17,6%)	21 (29,9%)	13 (30,8%)
Equivalente esférico			
OD dioptrías	0.239 (1.752)	0.423 (1.681)	- 0,254 (1,876)
OI media (DE)	0.447 (1.743)	0.616 (1.779)	-0.042 (1,587)
MAVC 1.ª visita media (DE)			
OD	0.843 (0.229)	0.857 (0.251)	0,805 (0.275)
OI	0.806 (0.236)	0.815 (0.273)	0.780 (0,259)
PIO 1.ª visita mm de Hg			
OD media (DE)	19,67 (3,864)	19.09 (3.783)	20.15 (4,047)
OI	18,83 (3,678)	18.71 (3.592)	19.15 (3.957)
Excavación papilar clínica			
OD media (DE)	0,405 (0.170)	0.400 (0.146)	0.419 (0.226)
OI	0,401 (0.157)	0.415 (0.150)	0.361 (0.174)
Paquimetría µm			
OD media (DE)	563.52(40,120)/n = 87	562.26 (43.169)/n = 70	568.71 (24.080)/n = 17
OI	565.72 (41,766)/n = 87	564.06 (44.126)/n = 70	572.59 (30.288)/n = 17

Tabla 4.1.1: Características clínicas y demográficas de todos los pacientes de los distintos grupos del estudio. MAVC: Mejor agudeza visual corregida. PIO: Presión intraocular. OD: ojos derechos. OI: ojos izquierdos. DE: Desviación estándar.

II.- Diagnóstico clínico final

En este estudio, en base a la tonometría, a la exploración clínica de la papila óptica y a los resultados perimétricos (ver pacientes y métodos), realizamos un Diagnóstico Clínico Final para cada uno de los 140 ojos de los 70 pacientes que completaron el periodo de seguimiento de 12 meses (Grupo de estudio).

A continuación vamos a ver el diagnóstico clínico final de estos enfermos y posteriormente veremos los resultados obtenidos en las diferentes exploraciones realizadas a cada ojo de estos pacientes, primero en el grupo en general y posteriormente en los diferentes grupos diagnósticos. Al analizar los resultados de la topografía de la papila efectuada por el HRT II, calcularemos la concordancia entre el diagnóstico clínico final y el diagnóstico realizado por el HRT II, según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields. También analizaremos en base al diagnóstico clínico final, y a los resultados de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields la sensibilidad y especificidad de este método diagnóstico.

II.1.- Diagnóstico clínico final por ojos

El grupo de diagnóstico más frecuente en nuestro estudio fue el sin patología, que comprendía 32 ojos derechos (45,7%) y 33 ojos izquierdos (47,1%), correspondientes a 33 pacientes (Tabla 4.2.1, figura 4.2.1).

El segundo grupo de diagnóstico más frecuente fue el de hipertensión ocular (HTO), ya que 23 ojos derechos (32,9%) y 21 ojos izquierdos (30%) de 24 pacientes incluidos en el estudio finalizaron con este diagnóstico (Tabla 4.2.1, figura 4.2.1).

Además, 7 ojos derechos (10%) y 6 ojos izquierdos (8,6%) de 7 pacientes, fueron diagnosticados de sospecha de GPAA de presión normal y 4 ojos derechos (5,7%) y 6 ojos izquierdos (8,6%) de 6 pacientes de sospecha de GPAA de presión alta (Tabla 4.2.1, figura 4.2.1).

Los grupos diagnósticos con menos prevalencia fueron los de GPAA de presión alta con 2 ojos derechos (2,9%) y 2 ojos izquierdos (2,9%) de 3

pacientes; y GPAA de presión normal con 2 ojos derechos (2,9%) y 2 ojos izquierdos (2,9%) de 2 pacientes (Tabla 4.2.1, figura 4.2.1).

Diagnóstico clínico final	Ojos derechos	Ojos izquierdos
Sin patología	32 (45,7%)	33 (47,1%)
Hipertensión ocular	23 (32,9%)	21 (30%)
GPAA/Presión alta	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Sospecha GPAA/PA	4 (5,7%)	6 (8,6%)
GPAA/Presión normal	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Sospecha GPAA/PN	7 (10%)	6 (8,6%)
Total	70 (100%)	70 (100%)

Tabla 4.2.1: Diagnóstico Clínico Final de los ojos de los pacientes del grupo de estudio. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal.

En resumen, de los 140 ojos de los 70 pacientes que finalizaron el estudio, 65 (46,4%) fueron clasificados como sin patología, 44 (31,4%) como HTO, 8 (5,7%) se diagnosticaron de GPAA y 23 (16,4%) de sospecha de GPAA (Tabla 4.4.2 y figura 4.4.2). Más adelante veremos las características clínicas de los pacientes que finalizaron el estudio, en general y por grupos diagnósticos.

Diagnósticos agrupados	Ojos derechos	Ojos izquierdos	Total
Sin patología	32 (45,7%)	33 (47,1%)	65 (46,4%)
Hipertensión ocular	23 (32,9%)	21 (30%)	44 (31,4%)
GPAA	4 (5,7%)	4 (5,7%)	8 (5,7%)
Sospecha GPAA	11 (15,7%)	12 (17,1%)	23 (16,4%)
Total	70 (100%)	70 (100%)	70 (100%)

Tabla 4.2.2: Diagnóstico Clínico Final agrupado de los ojos de los pacientes del grupo de estudio. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

Siguiendo las pautas descritas en Pacientes y Métodos, se instauró tratamiento a 62 ojos (44,3%) correspondientes a 31 pacientes del grupo de estudio. Los diagnósticos de los ojos de estos pacientes fueron: HTO en 23 ojos derechos (32,9%) y 21 ojos izquierdos (30%), GPAA de presión alta en 2 ojos derechos (2,8%) y 2 ojos izquierdos (2,8%), GPAA de presión baja en 2 ojos derechos (2,8%) y 2 ojos izquierdos (2,8%) y, por último, Sospecha de GPAA de presión alta en 4 ojos derechos (5,7%) y 6 ojos izquierdos (8,6%).

Los 78 ojos (55,7%) de los 39 pacientes restantes, no requirieron que se les volviera a prescribir tratamiento a lo largo del estudio, por lo que al finalizar el mismo, y tras un seguimiento de 12 meses fueron remitidos a su oftalmólogo de referencia sin tratamiento. Los diagnósticos de los ojos de estos pacientes fueron: sin patología en 32 ojos derechos (45,7%) y 33 ojos izquierdos (47,1%) y sospecha de GPAA de presión normal en 7 ojos derechos (10%) y 6 ojos izquierdos (8,6%; tabla 4.2.3).

En resumen, de los 140 ojos de los setenta pacientes que finalizaron el estudio y que estaban, previamente a su inclusión en el estudio, en tratamiento con fármacos hipotensores en monoterapia, al finalizar el estudio solo 62 ojos (44,2%) permanecían con tratamiento.

	NÚMERO DE OJOS Y PORCENTAJES SOBRE LA MUESTRA			
	Sin tratamiento (n = 39)		Con tratamiento (n = 31)	
Diagnósticos	OD	OI	OD	OI
Sin patología	32 (45,7%)	33 (47,1%)		
Sospecha GPAA/PN	7 (10%)	6 (8,6%)		
Hipertensión ocular			23 (32,9%)	21 (30%)
Sospecha GPAA/PA			4 (5,7%)	6 (8,6%)
GPAA/PA			2 (2,8%)	2 (2,8%)
GPAA/PN			2 (2,8%)	2 (2,8%)
Total	39 (55,7%)	39 (55,7%)	31 (44,3%)	31 (44,3%)

Tabla 4.2.3: Número de ojos y porcentajes de estos sobre la muestra en los grupos sin tratamiento y con tratamiento agrupados por diagnóstico. OD: Ojos derechos. OI: Ojos izquierdos. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal.

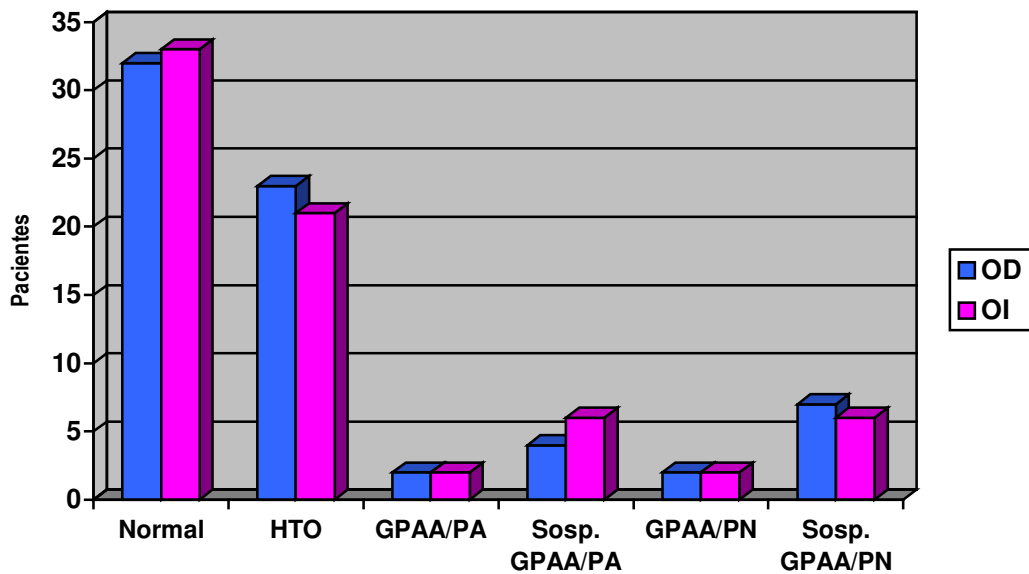


Figura 4.2.1: Diagnóstico Clínico Final de los 140 ojos correspondientes a los 70 pacientes del grupo de estudio. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha de. PA: Presión alta. PN: Presión normal. OD: Ojo derecho. OI: Ojo Izquierdo.

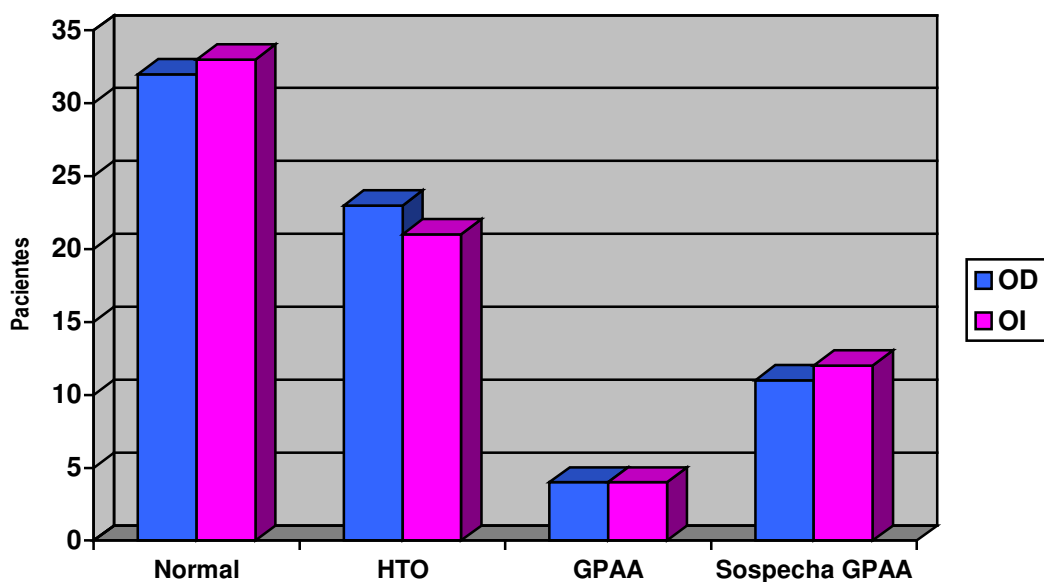


Figura 4.2.2: Diagnóstico Clínico Final agrupado de los 140 ojos correspondientes a los 70 pacientes del grupo de estudio. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal. OD: Ojo derecho. OI: Ojo Izquierdo.

I.2.- Diagnóstico clínico final por pacientes

Para facilitar la comprensión de los resultados realizamos un diagnóstico clínico final por pacientes. Debido a que 65 pacientes presentaron el mismo diagnóstico en los dos ojos y 5 lo tuvieron distinto, en los pacientes con diferentes diagnósticos en los dos ojos se anotó el de mayor gravedad como diagnóstico clínico final del paciente. Por ejemplo, si un paciente tenía diagnóstico de HTO en un ojo y de GPAA de presión alta en el otro, fue diagnosticado de GPAA.

Los diagnósticos de los 70 pacientes del grupo estudio fueron los siguientes: 32 pacientes (45,7%) fueron clasificados como sin patología, 20 pacientes (28,6%) de HTO, 5 pacientes (7,1%) de GPAA (2 pacientes -2,8%- presentaron GPAA de presión normal y 3 pacientes -4,3%- GPAA de presión alta) y 13 pacientes (18,6%) fueron diagnosticados de sospecha de GPAA (7 pacientes -10%- de sospecha de GPAA de presión normal y 6 pacientes -8,6%- de sospecha de GPAA de presión alta; tablas 4.2.4 y 4.2.5; figuras 4.2.3 y 4.2.4).

Diagnóstico clínico final	Pacientes
Sin patología	32 (45,7%)
Hipertensión ocular	20 (28,6%)
GPAA/Presión alta	3 (4,3%)
Sospecha GPAA/PA	6 (8,6%)
GPAA/Presión normal	2 (2,8%)
Sospecha GPAA/PN	7 (10%)
Total	70 (100%)

Tabla 4.2.4: Diagnóstico Clínico Final de los pacientes del grupo de estudio. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal.

Diagnósticos agrupados	Pacientes
Sin patología	32 (45,7%)
Hipertensión ocular	20 (32,9%)
GPAA	5 (7,1%)
Sospecha GPAA	13 (18,6%)
Total	70 (100%)

Tabla 4.2.5: Diagnóstico Clínico Final agrupado de los pacientes del grupo de estudio. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

Treinta y nueve pacientes (55,7%) finalizaron el estudio sin tratamiento, de los que 32 pacientes (45,7%) no tenían ninguna patología y 7 pacientes (10%) fueron diagnosticados de sospecha de GPAA de presión normal (Tabla 4.2.6).

A los restantes 31 pacientes (44,7%) se les reinstauró tratamiento a lo largo del estudio: a 2 pacientes (2,8%) por ser diagnosticados de GPAA de presión normal y a 29 pacientes (41,4%) porque presentaron una PIO igual o mayor de 23 mm de Hg en las diferentes visitas del estudio. De estos 29 pacientes, 20 (28,6%) fueron diagnosticados de HTO, 6 (8,6%) de sospecha de GPAA de presión alta y 3 (4,3%) de GPAA (Tabla 4.2.6).

Diagnósticos	NÚMERO DE PACIENTES Y PORCENTAJES SOBRE LA MUESTRA	
	Sin tratamiento (n = 39)	Con tratamiento (n = 31)
Sin patología Sospecha GPAA/PN	32 (45,7%) 7 (10%)	
Hipertensión ocular Sospecha GPAA/PA GPAA/PA GPAA/PN		20 (28,6%) 6 (8,6%) 3 (4,3%) 2(2,8%)
Total	39 (55,7%)	31 (44,3%)

Tabla 4.2.6: Pacientes del grupo de estudio (n = 70) y porcentajes de estos, en los grupos sin tratamiento y con tratamiento agrupados por diagnóstico. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal.

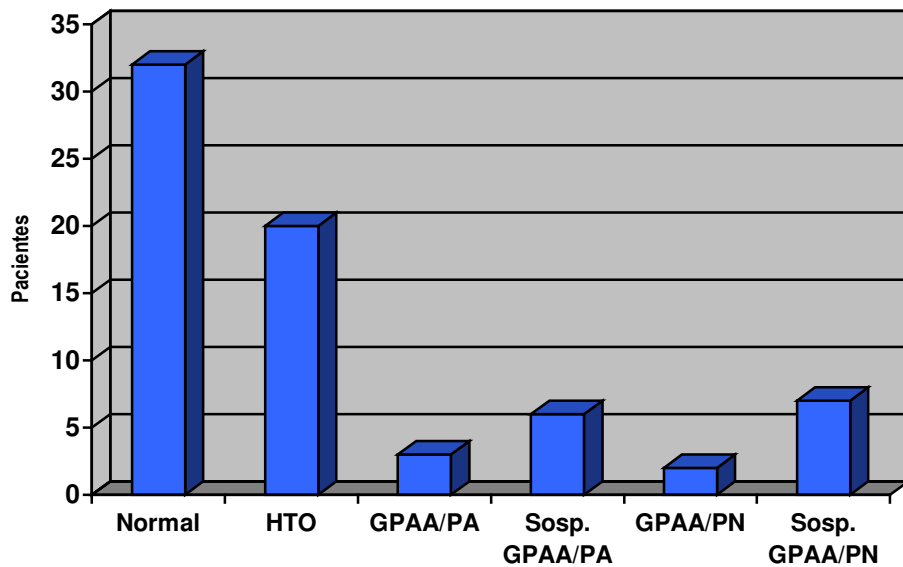


Figura 4.2.3: Diagnóstico Clínico Final de los 70 pacientes del grupo de estudio. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha de. PA: Presión alta. PN: Presión normal. OD.

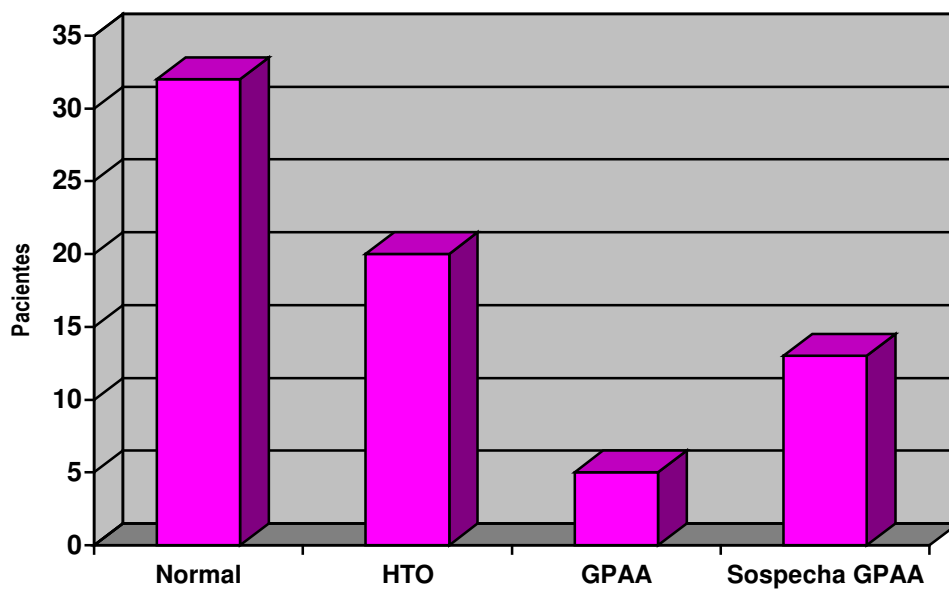


Figura 4.2.4: Diagnóstico Clínico Final agrupado de los 70 pacientes del grupo de estudio. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal. OD. Ojo derecho. OI. Ojo izquierdo.

III.- Características clínicas y factores de riesgo de glaucoma en los diferentes grupos diagnósticos

A continuación estudiamos las características clínicas y los factores de riesgo presentes en los diferentes grupos de diagnóstico clínico de los pacientes del grupo de estudio, para ver si se observan diferencias entre diagnósticos.

III.1.- Características clínicas y factores de riesgo por pacientes

En primer lugar se estudiaron las características clínicas y los factores de riesgo por pacientes, para lo cual se seleccionaron los 65 pacientes diagnosticados de la misma patología en los dos ojos.

De estos 65 pacientes, el 38,5% fueron hombres y el 61,5% mujeres. La edad media fue de 59,97 años (DE: 10,215), con 20 pacientes (30,8%) entre los 51 y los 60 años, 19 (29,2%) entre los 61 y 70 años, y 13 pacientes (20%) entre los 71 y 80 años. Cuarenta y dos pacientes (64,6%) carecían de antecedentes familiares de glaucoma y solo el 21,5% (14 pacientes) tenían antecedentes de glaucoma en primer grado. La hipertensión arterial tuvo una prevalencia de 52,3% (34 pacientes), la diabetes mellitus del 20% (13 pacientes) y las enfermedades cardiovasculares del 12,3% (8 pacientes) en este grupo de pacientes.

En el grupo de pacientes sin patología (n = 32) también fue mayor el porcentaje de mujeres (71,9%) que de hombres (28,1%). La edad media fue la menor de todos los grupos con 57,25 años (DE:10,451), y este grupo presentó el menor porcentaje de pacientes en el decenio de los 71 – 80 años (12,5%). De los pacientes de este grupo, 7 (21,8%) tenían antecedentes familiares de primer grado de glaucoma, mientras que el 65,6% (21 pacientes) carecían de antecedentes de glaucoma. Junto con el grupo de pacientes con GPAA, fue el grupo que menor prevalencia de hipertensión arterial mostró (43,8%); las enfermedades cardiovasculares estuvieron presentes en 6 pacientes (18,8%) y

la diabetes mellitus y las dislipemias en 7 (21,9%) y 3 (9,4%) pacientes de este grupo, respectivamente (Tabla 4.3.1).

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 32	HTO n = 20	GPAA n = 3	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 65
Sexo: n = (%)					
Hombres:	9 (28,1%)	13 (65%)	1 (33,3%)	2 (20%)	25(38,5%)
Mujeres:	23 (71,9%)	7 (35%)	2 (66,7%)	8 (80%)	40 (61,5%)
Edad : media (DE) años	57,25 (10,451)	60,95 (10,318)	67,00 (7,550)	64,60 (7,720)	59,97 (10,215)
Edad: n = (%)					
35 – 40:	3 (9,4%)	0	0	0	3 (4,6%)
41 – 50:	5 (15,6%)	5 (25%)	0	0	10 (15,4%)
51 – 60:	11 (34,4%)	5 (25%)	1 (33,3%)	3 (30%)	20 (30,8%)
61 – 70:	9 (28,1%)	5 (25%)	1 (33,3%)	4 (40%)	19 (29,2%)
71 – 80:	4 (12,5%)	5 (25%)	1 (33,3%)	3 (30%)	13 (20%)
Antecedentes familiares: n = (%)					
Sin antecedentes:	21 (65,6%)	13 (65%)	2 (66,7%)	6 (60%)	42 (64,6%)
Primer grado:	7 (21,8%)	4 (20%)	1 (33,3%)	2 (20%)	14 (21,5%)
Segundo grado:	3 (9,4%)	2 (10%)	0	2 (20%)	7 (10,8%)
Tercer grado:	1 (3,1%)	1 (5%)	0	0	2 (3,1%)
HTA: n = (%)	14 (43,8%)	13 (65%)	1 (33,3%)	6 (60%)	34 (52,3%)
Diabetes mellitus:	7 (21,9%)	2 (10%)	1 (33,3%)	3 (30%)	13 (20%)
Dislipemias:	3 (9,4%)	0	1 (33,3%)	0	4 (6,2%)
Enf. Cardiovasculares:	6 (18,8%)	1 (5%)	1 (33,3%)	0	8 (12,3%)

Tabla 4.3.1: Características clínicas y factores de riesgo de glaucoma de los pacientes de los diferentes grupos diagnósticos. Los datos se han expresado en número de pacientes y su porcentaje. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. HTA: Hipertensión arterial. DE: Desviación estándar.

El grupo de pacientes con HTO (n = 20) fué el único grupo que tuvo una mayor prevalencia de hombres (n = 13; 65%) sobre mujeres (n = 7; 35%). Este grupo tuvo una edad media de 60,95 años (DE: 10,318) y 5 pacientes (25%) en el segmento de edad comprendido entre los 71 y 80 años. Como en el resto de grupos, el 65% de los pacientes (n = 13) carecían de antecedentes familiares de glaucoma y solo 4 pacientes (20%) tenían antecedentes de glaucoma en

primer grado. La presencia de enfermedades cardiovasculares o de otras que pudieran agravar el sistema cardiovascular fue la siguiente: hipertensión arterial en 13 pacientes (65%), diabetes mellitus en 2 pacientes (10%) y enfermedades cardiovasculares en un paciente (5%). Aquí debemos destacar que fue el grupo con mayor prevalencia de hipertensión arterial, seguido por el grupo de sospecha de GPAA (Tabla 4.3.1).

En cuanto a los pacientes con GPAA (n = 3), dos (66,7%) eran mujeres y uno (33,3%) era un varón. La edad media de este grupo fue la mayor de todos los grupos con 67,00 años (DE: 7,550), aunque solamente tenía un paciente (33,3%) entre los 71 y 80 años. Dos pacientes (66,7%) carecían de antecedentes familiares de glaucoma y solo un paciente (33,3%) tenía antecedentes de glaucoma en primer grado. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares, así como de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemias fue de un 33,3% (1 paciente) para cada una de ellas.

El grupo de pacientes con sospecha de GPAA (n = 10) tuvo el porcentaje más alto de mujeres de todos los grupos con un 80% (8 pacientes). La edad media de este grupo fue de 64,60 años (DE: 7,720), con 3 pacientes (30%) entre los 71 y 80 años. El 60% de pacientes carecían de antecedentes familiares de glaucoma, mientras que el 20% los tenían en primer grado. Seis pacientes (60%) padecían hipertensión arterial y 3 pacientes (30%) diabetes mellitus (Tabla 4.3.1).

III.2.- Características clínicas y factores de riesgo por ojos

A continuación estudiamos las características clínicas y factores de riesgo de los ojos incluidos en el estudio en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.3.2 y tabla 4.3.3).

De los 70 ojos derechos de los pacientes del grupo de estudio, 9 ojos (12,8%) habían sido intervenidos de cirugía de catarata y de los 70 ojos izquierdos habían sido intervenidos de catarata 8 ojos (11,4%). El equivalente

esférico del grupo total fue de 0,423 D (DE: 1,681) en los ojos derechos y de 0,616 D (DE: 1,779) en los ojos izquierdos. La MAVC fue de 0,815 (DE: 0,229) y de 0,857 (DE: 0,210) en los ojos derechos e izquierdos respectivamente. Un 14% de los ojos derechos eran miopes, con un 1,4% con más de - 4 D y, de los ojos izquierdos, un 15% fueron miopes con un 2,9% de ojos con más de - 4 D. La PIO media fue de 19,09 mm de Hg en los ojos derechos y de 18,71 mm de Hg en los ojos izquierdos. La desviación estándar del patrón de las campimetrías de los ojos del grupo estudio fué de 2,901 dB (DE: 2,953) y 2,847 dB (DE: 2,831) en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente. La relación E/P de la papila fue de 0,386 (DE: 0,135) en los ojos derechos y de 0,416 (DE: 0,019) en los ojos izquierdos. Por último, el espesor corneal central medio fué de 562,26 μm (DE: 43,16) y 564,06 μm (DE: 44,126) en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente.

Los ojos sin patología (Tablas 4.3.2 y tabla 4.3.3) presentaban una PIO media de 17,34 mm de Hg (DE: 2,573) en los ojos derechos (n = 23) y 16,91 mm de Hg (DE: 2,067) en los ojos izquierdos (n = 21), la menor de todos los grupos diagnósticos. La desviación estándar del patrón de las campimetrías de los ojos clasificados como sin patología fue también, como era de esperar, la menor de todos los grupos diagnósticos, con 2,422 dB (DE: 2,059) en los ojos derechos y 2,110 dB (DE: 1,289) en los ojos izquierdos. Igualmente, la relación E/P de la papila de este grupo fue la menor de todas, ya que fue de 0,348 (DE: 0,106) y 0,355 (DE: 0,105) en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente. El espesor corneal central medio de los ojos sin patología fue de 558,41 μm (DE: 42,34) en los ojos derechos y 560,79 μm (DE: 41,734) en los izquierdos.

El grupo de ojos hipertensos oculares fue el grupo con más ojos miopes, ya que un 26% (6 ojos) de los ojos derechos (n = 21) y un 28,6% (6 ojos) de los ojos izquierdos (n = 23) presentaba algún grado de miopía. La PIO de este grupo fue la más alta de todos los grupos con 24,65 mm de Hg (DE: 2,080) en los ojos derechos y 24,48 mm de Hg (DE: 2,040) en los ojos izquierdos. La desviación estándar del patrón de las campimetrías de estos ojos fue de 2,640 dB (DE: 3,287) y de 2,914 dB (DE: 3,419) en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente. La relación E/P de la papila fue, junto a la de los ojos sin

patología, la más pequeña de todos los grupos diagnósticos, ya que tuvo un valor de 0,370 (DE: 0,106) en los ojos derechos y de 0,383 (DE: 0,109) en los ojos izquierdos de este grupo. El espesor corneal central medio osciló entre las 575,78 μm (DE: 48,00) en los ojos derechos y las 573,52 μm (DE: 40,240) en los ojos izquierdos, siendo este grupo el que tuvo las córneas más gruesas de todos los grupos diagnósticos. El resto de características de este grupo pueden observarse en las tablas 4.3.2 y 4.3.3.

Los ojos con GPAA tuvieron los valores de la desviación estándar del patrón y de la relación E/P más altos de todos los grupos diagnósticos. Así, la desviación estándar del patrón de los ojos derechos ($n = 4$) fue de 8,110 dB (DE: 5,290) y la de los ojos izquierdos ($n = 4$) de 9,285 dB (DE: 4,240), y la relación E/P de la papila fue de 0,650 (DE: 0,212) en los ojos derechos y de 0,725 (DE: 0,206) en los ojos izquierdos. Por el contrario, el espesor corneal central medio de este grupo fue el menor de todos los grupos diagnósticos, tanto en ojos derechos, donde se obtuvo un valor de 528,75 μm (DE: 6,076), como en los ojos izquierdos, donde tuvo un valor de 557,75 μm (DE: 92,321). Así mismo, este fue el grupo con mayor porcentaje de córneas finas ($<555 \mu\text{m}$), ya que el 100% (4 ojos) y el 75% (3 ojos) de los ojos derechos e izquierdos, respectivamente de este grupo mostraron córneas finas. El resto de características clínicas de este grupo pueden verse en las tablas 4.3.2 y 4.3.3.

Los ojos con sospecha de GPAA presentaron, junto con los ojos sin patología, las PIOs más bajas de todos los grupos diagnósticos, con 18 mm de Hg (DE: 4,583) en los ojos derechos y 18,83 mm de Hg (DE: 4,783) en los ojos izquierdos. La desviación estándar del patrón de las campimetrías de este grupo estuvo más próxima a los valores obtenidos en los grupos sin patología y HTO que a la obtenida en el grupo de GPAA, con unos valores en los ojos derechos ($n = 11$) de 2,942 dB (DE: 1,767) y de 2,547 dB (DE: 1,442) en los izquierdos ($n = 12$). Por el contrario, los valores de la relación E/P de los ojos de este grupo se situaron entre los de los grupos sin patología e HTO por un lado y el grupo de GPAA por otro. En los ojos derechos esta relación fue de 0,512 (DE: 0,188) y en los izquierdos de 0,530 (DE: 0,133). El espesor corneal central medio de este grupo fue similar al obtenido en los ojos sin patología, ya

que fue de 557,36 μm (DE: 35,72) en los ojos derechos y de 558,58 μm (DE: 40,341) en los ojos izquierdos. El resto de características de este grupo pueden observarse en las tablas 4.3.2 y 4.3.3.

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS OJOS DERECHOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 32	HTO n = 23	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 11	Total n = 70
Cirugía cataratas: n = (%)	3 (9,3%)	3 (13%)	1 (2,5%)	2 (18,2%)	9 (12,8%)
Equivalente esférico: media (DE) dioptrías	0,738 (1,415)	0 (2,189)	0,500 (1,428)	0,363 (1,838)	0,423 (1,681)
MAVC 1.ª visita: media (DE)	0,856 (0,219)	0,834 (0,240)	0,950 (0,057)	0,872 (0,148)	0,857 (0,210)
Miopía: n = (%)					
- 1 a - 4 dioptrías	2 (6,3%)	5 (21,7%)	1 (25%)	0	9 (12,9%)
> - 4	0	1 (4,3%)	0	0	1 (1,4%)
Total miopes	2 (6,3%)	6 (26%)	1 (25%)	0	10 (14,3%)
PIO: media (DE) mm de Hg	17,34 (2,573)	24,65 (2,080)	20,50 (3,512)	18,00 (4,583)	19,09 (3,783)
DEP: media (DE)	2,422 (2,059)	2,642 (3,287)	8,110 (5,290)	2,942 (1,767)	2,901 (2,953)
E/P : media (DE)	0,348 (0,106)	0,370 (0,092)	0,650 (0,212)	0,512 (0,188)	0,386 (0,135)
Espesor corneal central: media (DE) μm	558,41 (42,34)	575,78 (48,00)	528,75 (6,076)	557,36 (35,72)	562,26 (43,16)
Espesor corneal central:					
< 555 μm	15 (46,9%)	11 (47,8%)	4 (100%)	6 (54,5%)	33 (47,1%)
556 - 588 μm	11 (34,4%)	3 (13,0%)	0	3 (27,3%)	17 (24,3%)
> 588 μm	6 (18,8%)	9 (39,1%)	0	2 (18,2%)	20 (28,6%)

Tabla 4.3.2: Características clínicas y factores de riesgo de glaucoma de los ojos derechos de los diferentes grupos diagnósticos. MAVC: Mejor agudeza visual corregida. PIO: Presión intraocular. DEP: Desviación estándar del patrón (campimetría). E/P: Relación diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. DE: Desviación estándar.

	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE LOS OJOS IZQUIERDOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 33	HTO n = 21	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 12	Total n = 70
Cirugía cataratas: n = (%)	4 (12,1%)	2 (9,5%)	0	2 (16,6%)	8 (11,4%)
Equivalente esférico: media (DE) dioptrías	0,833 (1,586)	0,136 (2,179)	1,937 (1,143)	0,416 (1,507)	0,616 (1,779)
MAVC 1.ª visita: media (DE)	0,806 (0,259)	0,881 (0,177)	0,675 (0,275)	0,775 (0,195)	0,815 (0,229)
Miopía: frecuencia (%)					
– 1 a – 4 dioptrías	1 (3%)	5 (23,8%)	0	3 (25%)	9 (12,9%)
< – 4	1 (3%)	1 (4,8%)	0	0	2 (2,9%)
Total miopes	2 (6%)	6 (28,6%)	0	3 (25%)	11 (15,8%)
PIO: media (DE) mm de Hg	16,91 (2,067)	24,48 (2,040)	20,50 (3,512)	18,83 (4,783)	18,71 (3,592)
DEP: media (DE)	2,110 (1,289)	2,914 (3,410)	9,285 (4,240)	2,547 (1,442)	2,847 (2,831)
E/P : media (DE)	0,355 (0,105)	0,383 (0,109)	0,725 (0,206)	0,530 (0,133)	0,416 (0,019)
Espesor corneal central: media (DE) μ m	560,79 (41,734)	573,52 (40,240)	557,75 (92,321)	558,58 (40,341)	564,06 (44,126)
Espesor corneal central:					
< 555 μ m	15 (45,5%)	8 (38,1%)	3 (75%)	7 (58,3%)	33 (47,1%)
556 – 588 μ m	8 (24,2%)	7 (33,3%)	0	2 (16,7%)	17 (24,3%)
> 588 μ m	10 (30,3%)	6 (28,6%)	1 (25%)	3 (25%)	20 (28,6%)

Tabla 4.3.3: Características clínicas y factores de riesgo de glaucoma de los ojos derechos de los diferentes grupos diagnósticos. MAVC: Mejor agudeza visual corregida. PIO: presión intraocular. DEP: Desviación estándar del patrón (campimetría). E/P: relación diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila. HTO: hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. DE: Desviación estándar.

IV.- Exploraciones realizadas

IV.1.- Sensibilidad al contraste

Aunque el grupo total de pacientes del estudio estaba compuesto por 70 individuos, se exploró la visión del contraste solamente en 68 pacientes (68 ojos derechos y 68 ojos izquierdos). No se exploró la visión del contraste en 2 pacientes (4 ojos) del grupo de estudio porque uno de los requisitos para el análisis estadístico era que los pacientes con tratamiento llevaran al menos 9 meses de tratamiento y estos dos pacientes habían requerido tratamiento médico a partir de los 6 meses de estudio (4ª visita), por lo que llevaban menos de 6 meses de terapia.

En todos los pacientes se realizaron tres mediciones de la sensibilidad al contraste a lo largo del estudio: en las visitas basal, cuarta (6 meses) y quinta (12 meses). Se exploraron las frecuencias 3 c/g, 6 c/g, 12 c/g y 18 c/g en cada una de estas visitas. La media de los valores de las distintas frecuencias de la sensibilidad al contraste queda reflejada en las tablas 4.4.1.1 y 4.4.1.3 dividida según el ojo estudiado y el diagnóstico clínico final de los enfermos. A continuación veremos los valores obtenidos en los ojos derechos y, posteriormente, en los ojos izquierdos.

IV.1.1.- Ojos derechos

En la frecuencia 3 ciclos/grado (Tabla 4.4.1.1; figura 4.4.1.1), los valores obtenidos en las tres visitas fueron similares en el grupo total de ojos ($n = 68$; 1,238 u.log.; DE: 0,335 en la primera visita y 1,266 u.log.; DE: 0,405 en la última visita). Cuando dividimos los ojos según el diagnóstico clínico, observamos que los pacientes con HTO ($n = 20$) experimentaron una mejoría a lo largo del estudio, pues pasaron de tener 1,160 u.log. (DE: 0,410) al comienzo del mismo a 1,258 u.log. (DE: 0,574) al final del estudio. Los pacientes diagnosticados de GPAA ($n = 4$) empeoraron, ya que pasaron de 1,452 u.log. (DE: 0,075) al comienzo del estudio a 1,297 u.log. (DE: 0,085) en la cuarta visita y a 1,292 u.log. (DE: 0,207) al final del estudio. En el resto de

los grupos se obtuvieron valores similares en la primera y última visita. Se analizaron las diferencias observadas entre visitas con el test de la t de Student-Fisher para datos apareados, y solo la diferencia observada entre la primera y cuarta visita en el grupo de GPAA fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). El resto de las diferencias fueron no significativas.

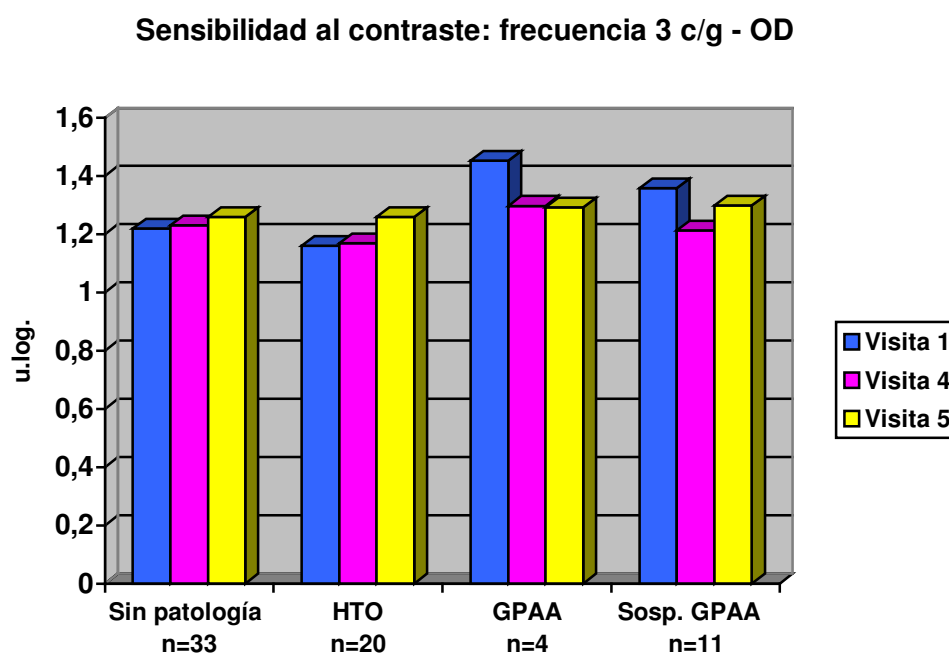


Figura 4.4.1.1: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 3 ciclos/grado obtenidos en los ojos derechos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OD: Ojos derechos.

En la frecuencia 6 ciclos/grado (Tabla 4.4.1.1; figura 4.4.1.2), los valores obtenidos en la primera y cuarta y quinta visitas fueron similares cuando se consideró todo el grupo en general (1,376 u.log.; DE: 0,483 en la primera visita y 1,326 u.log.; DE: 0,585 en la última visita), pero su evolución varió en los diferentes grupos diagnósticos. Así, en los diagnosticados de GPAA ($n = 4$) se produjo una disminución de los valores en la quinta visita, pasando de 1,545 u.log. (DE: 0,130) a 1,197 u.log. (DE: 0,647). Los enfermos diagnosticados de

HTO (n = 20), tuvieron una caída de los valores en la cuarta visita llegando a 1,077 u.log. (DE: 0,572) con una recuperación de los mismos en la última visita, en la que alcanzaron 1,212 u.log. (DE: 0,768). Los valores obtenidos en el resto de los grupos no sufrieron cambios a lo largo del estudio. Las diferencias observadas entre visitas no fueron significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados; $p > 0,05$).

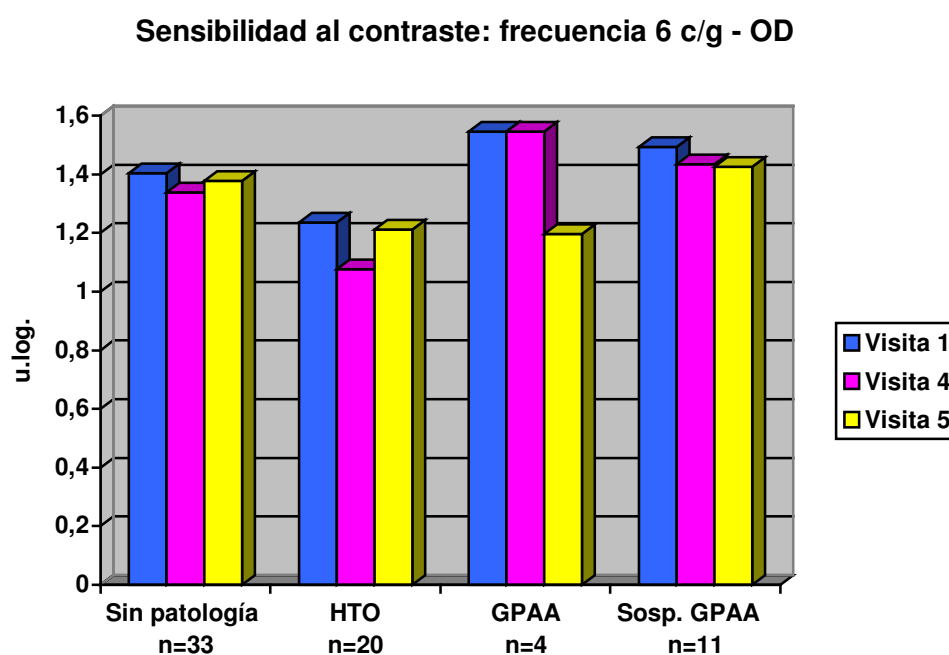


Figura 4.4.1.2: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 6 ciclos/grado obtenidos en los ojos derechos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OD: Ojos derechos.

En la frecuencia 12 ciclos/grado (Tabla 4.4.1.1; figura 4.4.1.3) tampoco se apreciaron variaciones de la sensibilidad al contraste a lo largo del estudio cuando se consideró todo el grupo en general, pero existieron también variaciones en los grupos diagnósticos. Así, ocurrió un leve descenso de los valores obtenidos al final del estudio en los pacientes con sospecha de GPAA. Además, en los pacientes sin patología y en los HTO se observó un descenso

de los valores en la cuarta visita y una leve mejoría al final del estudio. Las diferencias observadas en el grupo de HTO (n = 33) entre la visita 4 (0,844 u.log.; DE: 0,648) y la visita 5 (1,065 u.log.; DE: 0,513) fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$) así como las diferencias encontradas en el grupo de sospecha de GPAA (n = 11) entre la visita 1 (1,195 u.log.; DE: 0,291) y la visita 4 (0,985 u.log.; DE: 0,521; $p < 0,01$).

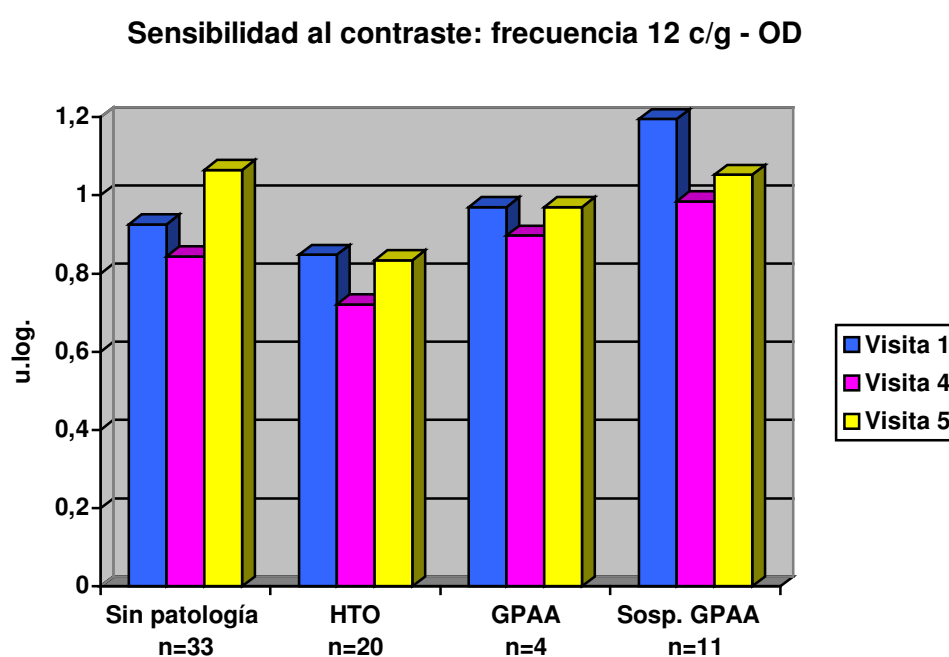


Figura 4.4.1.3: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 12 ciclos/grado obtenidos en los ojos derechos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OD: Ojos derechos.

En la frecuencia 18 ciclos/grado (Tabla 4.4.1.1; figura 4.4.1.3), hubo una mejoría tanto a nivel global como en todos los grupos desde el comienzo al final del estudio, destacando el grupo de pacientes con sospecha de GPAA (n = 11) que obtuvieron en la última visita una sensibilidad al contraste en esta frecuencia de 0,681 u.log. (DE: 0,191), lo que representa una mejoría del 30%

con respecto a sus valores iniciales (0,529 u.log.; DE 0,395). También se observó en el grupo de HTO, un empeoramiento de la sensibilidad al contraste en la cuarta visita, con una recuperación posterior en la última visita. Al analizar las diferencias entre visitas mediante el test de la t de Student-Fisher para datos apareados fueron significativas las diferencias encontradas entre las visitas 1 y 4, así como entre las visitas 4 y 5 del grupo total de pacientes ($p < 0,05$).

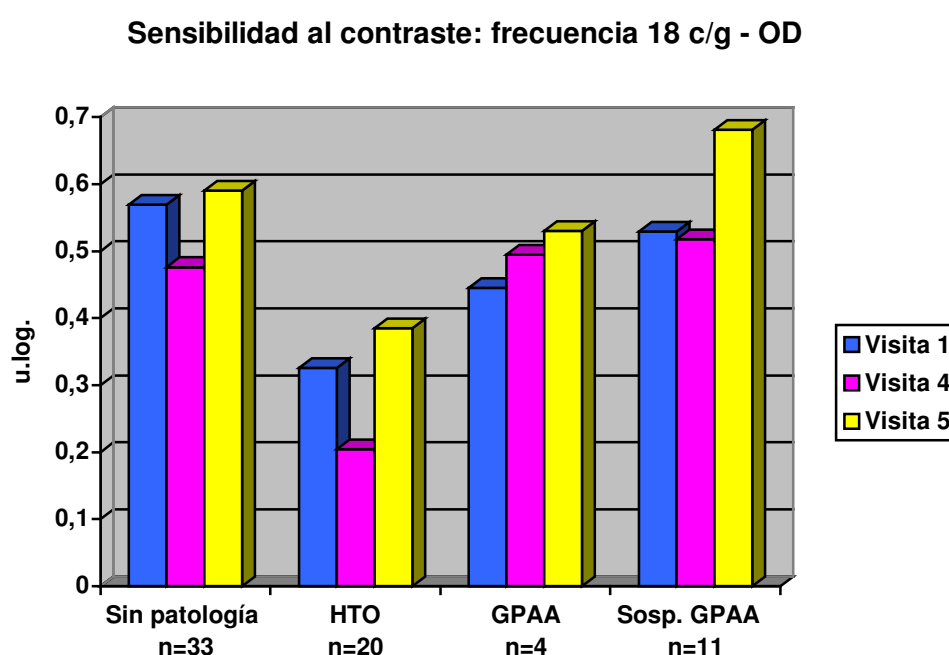


Figura 4.4.1.4: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 18 ciclos/grado obtenidos en los ojos derechos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OD: Ojos derechos.

Por último, destacar que cuando comparamos los valores de sensibilidad al contraste dentro de cada grupo diagnóstico entre la primera y la última visita mediante la prueba de la t de Student-Fisher para datos apareados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo completo ni en los distintos grupos diagnósticos, en ninguna de las frecuencias.

Posteriormente analizamos las diferencias en la sensibilidad al contraste entre grupos diagnósticos en las tres visitas mencionadas mediante el test de análisis de la varianza, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos diagnósticos en ninguna frecuencia, en ninguna de las tres visitas.

	SENSIBILIDAD AL CONTRASTE MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LAS DIFERENTES FRECUENCIAS DE LOS OJOS DERECHOS, DIVIDIDOS SEGÚN LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 33	HTO n = 20	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 11	Total n = 68
Frecuencia: 3 c/g					
Visita 1	1,219 (0,329)	1,160 (0,410)	1,452 (0,075)	1,358 (0,195)	1,238 (0,335)
Visita 4	1,229 (0,342)	1,169 (0,390)	1,297 (0,085) **	1,213 (0,320)	1,213 (0,340)
Visita 5	1,258 (0,359)	1,258 (0,574)	1,292 (0,207)	1,298 (0,207)	1,266 (0,405)
Frecuencia: 6 c/g					
Visita 1	1,403 (0,463)	1,235 (0,599)	1,545 (0,130)	1,494 (0,348)	1,376 (0,483)
Visita 4	1,338 (0,534)	1,077(0,572)	1,545 (0,130)	1,435 (0,191)	1,288 (0,514)
Visita 5	1,378 (0,511) *	1,212(0,768)	1,197 (0,597)	1,426 (0,412)	1,326 (0,585)
Frecuencia: 12 c/g					
Visita 1	0,926 (0,596)	0,848 (0,544)	0,970 (0,667)	1,195 (0,291)	0,949 (0,542)
Visita 4	0,844 (0,648)	0,721 (0,622)	0,897 (0,597)	0,985 (0,521)**	0,834 (0,611)
Visita 5	1,065 (0,513)	0,834 (0,806)	0,970 (0,667)	1,053 (0,403)	0,989 (0,605)
Frecuencia: 18 c/g					
Visita 1	0,569 (0,541)	0,326 (0,673)	0,445 (0,641)	0,529 (0,395)	0,482 (0,567)
Visita 4	0,476 (0,660)	0,204 (0,611)	0,495 (0,630)	0,518 (0,495)	0,403 (0,620) *
Visita 5	0,590 (0,527)	0,385 (0,857)	0,530 (0,667)	0,681 (0,191)	0,540 (0,616) *

Tabla 4.4.1.1: Valores medios de sensibilidad al contraste (desviación estándar) en unidades logarítmicas obtenidos en los ojos derechos, en las visitas primera (Basal), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. Nivel de significación de las diferencias entre la visita marcada y la visita anterior a la marcada dentro del mismo grupo diagnóstico: (*): $p < 0,05$. (**): $p < 0,01$.

Se estudió mediante el test de correlación de Pearson la correlación entre la sensibilidad al contraste en las distintas frecuencias con la edad, la mejor agudeza visual corregida y el equivalente esférico (Tabla 4.4.1.1.2).

En todas las frecuencias (3 c/g, 6 c/g, 12 c/g y 18 c/g) la sensibilidad al contraste mostró una correlación estadísticamente significativa con la edad ($r = -0,321$, $p < 0,01$; $r = -0,312$, $p < 0,01$; $r = -0,348$, $p < 0,01$; $r = -0,365$, $p <$

0,01) y con la MAVC ($r = 0,317$, $p < 0,01$; $r = 0,508$, $p < 0,01$; $r = 0,616$, $p < 0,01$; $r = 0,585$, $p < 0,01$), lo que indica que a menor edad y a mayor agudeza visual, mayor sensibilidad al contraste en todas las frecuencias.

	COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE LA SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS VARIABLES EDAD, MAVC Y EQUIVALENTE ESFÉRICO EN LOS OJOS DERECHOS			
	Frecuencia 3 c/g	Frecuencia 6 c/g	Frecuencia 12 c/g	Frecuencia 18c/g
Edad	-0,321 **	-0,312 **	-0,348 **	-0,365 **
MAVC	0,317 **	0,508 **	0,616 **	0,585 **
Equivalente esférico	-0,036	0,078	0,064	0,160

Tabla 4.4.1.2: Coeficientes de correlación de la sensibilidad al contraste y las variables edad, MAVC y equivalente esférico en las frecuencias 3, 6, 12 y 18 c/g. en los ojos derechos. MAVC: Mejor agudeza visual corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$ y (**): $p < 0,01$.

IV.1.2.- Ojos izquierdos

En la frecuencia 3 ciclos/grado, los valores de la sensibilidad al contraste de los ojos izquierdos del grupo general (Tabla 4.4.1.3; figura 4.4.1.5), fueron similares en la primera y cuarta visita y tuvieron una leve mejoría en la última visita. Cuando estudiamos la sensibilidad al contraste en los diferentes grupos diagnósticos, observamos que los pacientes con HTO ($n = 19$) experimentaron una mejoría desde 1,070 u.log. (DE: 0,554) en la visita basal a 1,366 u.log. (DE: 0,534) en la última visita. En los pacientes diagnosticados de sospecha de GPAA ($n = 12$) se constató una disminución de la sensibilidad al contraste en esta frecuencia a lo largo del estudio, ya que pasaron de 1,236 u.log. (DE: 0,157) en la visita basal a 1,145 u.log. (DE: 0,377) en la visita final. En el resto de los grupos se obtuvieron valores similares en la primera y la última visita. Cuando comparamos, dentro del mismo grupo diagnóstico, los valores de sensibilidad al contraste entre las diferentes visitas, solo fue

significativa la diferencia entre la primera y última visita en el grupo de HTO (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados; $p < 0,05$).

Analizamos las diferencias de sensibilidad al contraste entre grupos diagnósticos mediante el análisis de la varianza, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las tres visitas estudiadas ($p > 0,05$).

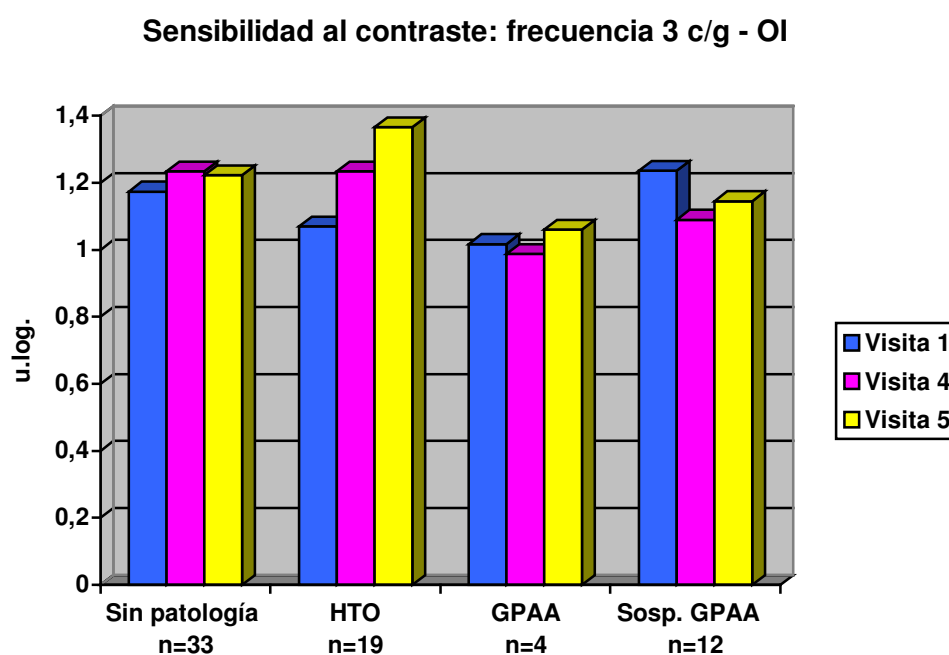


Figura 4.4.1.5: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 3 ciclos/grado obtenidos en los ojos izquierdos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OI: Ojos izquierdos.

En la frecuencia 6 c/g (Tabla 4.4.1.3; figura 4.4.1.6), los valores de sensibilidad al contraste obtenidos en la primera, cuarta y última visita fueron similares en el grupo total de ojos ($n = 68$; 1,291 u.log., DE: 0,505 en la primera visita y 1,311 u.log., DE: 0,572 en la última visita). En los ojos diagnosticados de GPAA ($n = 4$) y de sospecha de GPAA ($n = 12$) existió una disminución de la sensibilidad al contraste en esta frecuencia a lo largo del estudio. Los ojos

diagnosticados de HTO ($n = 12$), experimentaron una mejoría a lo largo del estudio, alcanzando en la última visita 1,485 u.log. (DE: 0,651). Al analizar las diferencias de la sensibilidad al contraste dentro de los diferentes grupos diagnósticos entre las diferentes visitas, solo existió una diferencia estadísticamente significativa entre la primera y última visita en el grupo de HTO (Test de Student-Fisher para datos apareados; $p < 0,05$).

Estudiamos a continuación si existían diferencias de la sensibilidad al contraste entre los diferentes grupos diagnósticos en las diferentes visitas mediante el análisis de la varianza, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas en esta frecuencia en ninguna de las visitas ($p > 0,05$).

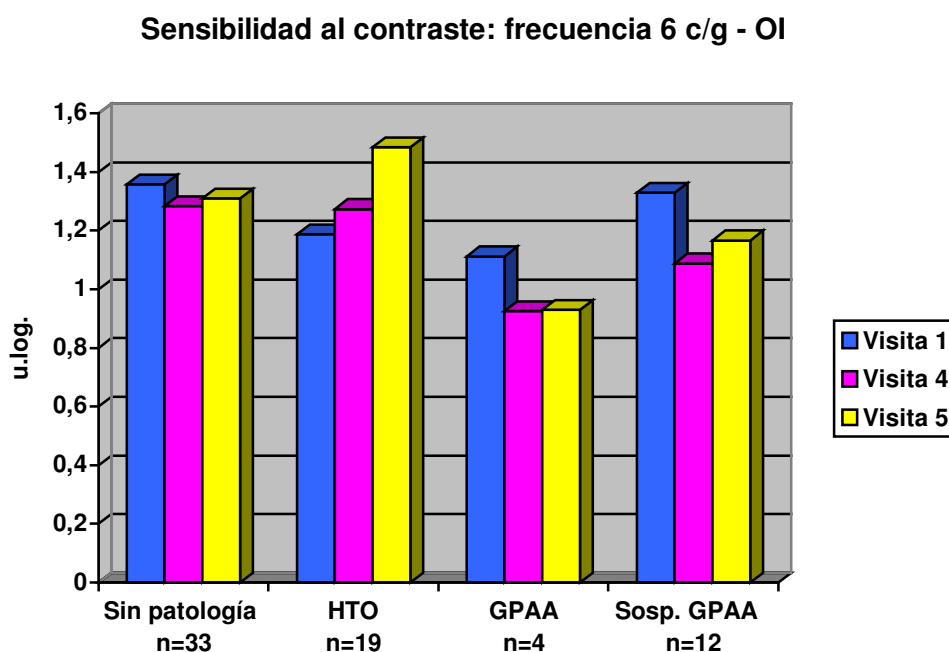


Figura 4.4.1.6: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 6 ciclos/grado obtenidos en los ojos izquierdos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OI: Ojos izquierdos.

En la frecuencia 12 c/g, la sensibilidad al contraste (Tabla 4.4.1.3; figura 4.4.1.7), mejoró a lo largo del estudio en el grupo total de ojos y en los diferentes grupos diagnósticos, exceptuando el grupo con sospecha de GPAA (n = 12), en el que disminuyó a lo largo del estudio. Cuando se analizaron dentro de los grupos si existían diferencias de la sensibilidad al contraste entre las diferentes visitas, solo la encontrada entre la primera y última visita en los ojos sin patología fue estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados; $p < 0,05$). Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la sensibilidad al contraste en esta frecuencia entre los distintos grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$) en ninguna de las visitas estudiadas.

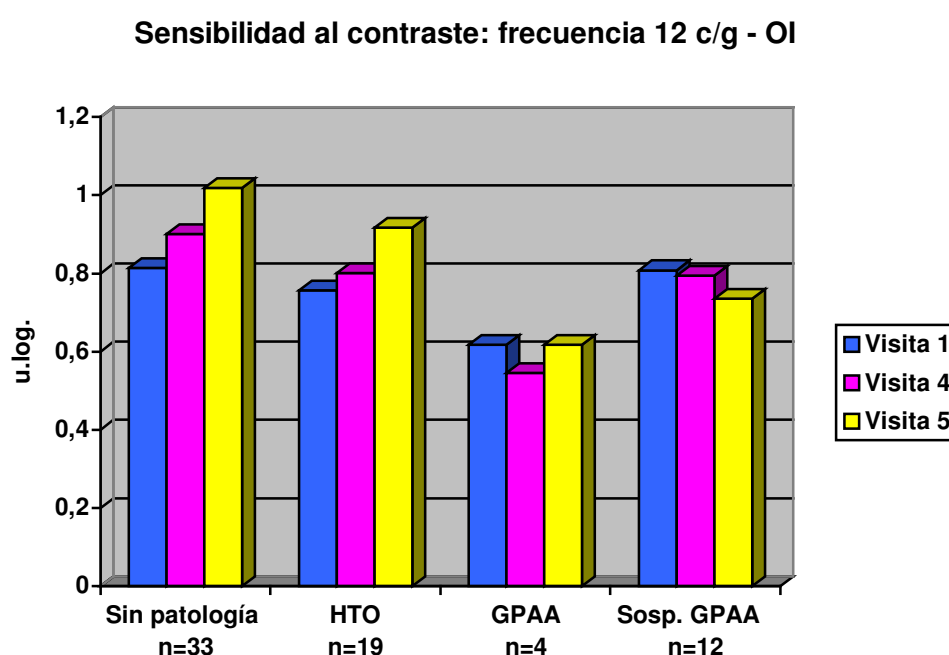


Figura 4.4.1.7: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 12 ciclos/grado obtenidos en los ojos izquierdos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OI: ojos izquierdos.

En la frecuencia 18 c/g, la sensibilidad al contraste (Tabla 4.4.1.3; figura 4.4.1.8) mejoró discretamente a lo largo del estudio en el grupo total de ojos ($n = 68$) y en todos los grupos diagnósticos, si exceptuemos el grupo con GPAA ($n = 4$), en el que disminuyó progresivamente, alcanzado valores de 0,102 u.log. (DE: 0,722) en la última visita. Cuando comparamos dentro de cada grupo diagnóstico, los valores de sensibilidad al contraste entre las diferentes visitas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Test la t de Student-Fisher para datos apareados). Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguna de las visitas al estudiar las diferencias entre grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p > 0,05$).

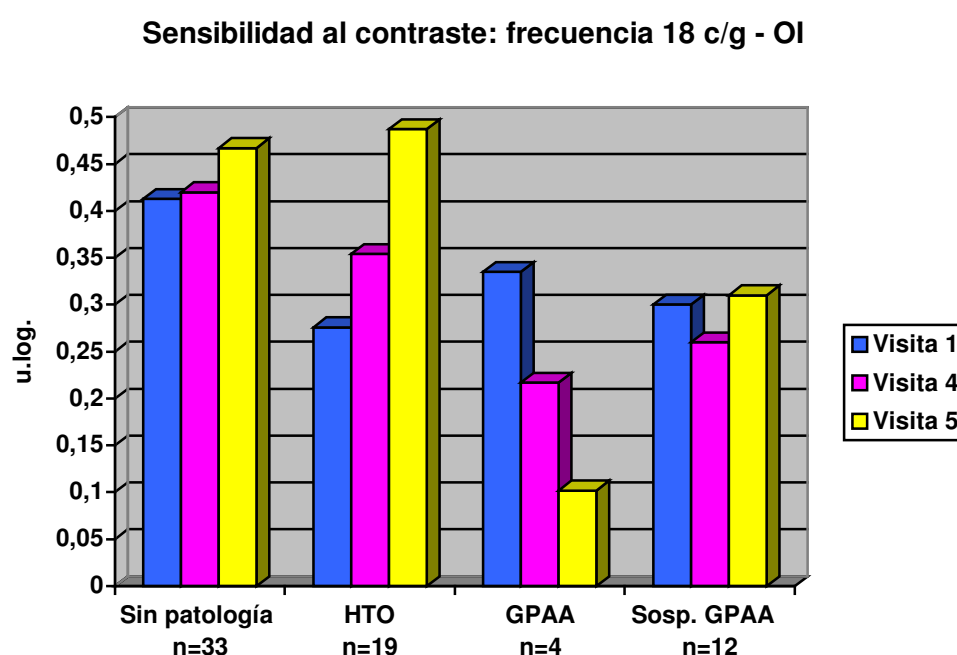


Figura 4.4.1.8: Valores medios de sensibilidad al contraste en la frecuencia 18 ciclos/grado obtenidos en los ojos izquierdos, en las visitas primera (Basal, barras azules), cuarta (6 meses, barras lilas) y quinta (12 meses, barras amarillas) y divididos según los grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. OD: Ojos izquierdos.

	SENSIBILIDAD AL CONTRASTE MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LAS DIFERENTES FRECUENCIAS DE LOS OJOS DERECHOS, DIVIDIDOS SEGÚN LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 33	HTO n = 19	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 12	Total n = 68
Frecuencia: 3 c/g					
Visita 1	1,174 (0,387)	1,070 (0,554)	1,017 (0,663)	1,236 (0,157)	1,147 (0,427)
Visita 4	1,234 (0,405)	1,234 (0,307)	0,987 (0,597)	1,090 (0,520)	1,194 (0,412)
Visita 5	1,222 (0,402)	1,366(0,534) *	1,060 (0,667)	1,145 (0,377)	1,239 (0,453)
Frecuencia: 6 c/g					
Visita 1	1,358 (0,443)	1,188 (0,661)	1,112 (0,552)	1,329 (0,369)	1,291 (0,505)
Visita 4	1,283 (0,632)	1,274 (0,528)	0,925 (0,722)	1,088 (0,597)	1,225 (0,599)
Visita 5	1,310 (0,508)	1,485 (0,651) *	0,930 (0,715)	1,167 (0,531)	1,311 (0,572)
Frecuencia: 12 c/g					
Visita 1	0,814 (0,643)	0,756 (0,634)	0,617 (0,747)	0,808 (0,513)	0,785 (0,613)
Visita 4	0,901(0,603)	0,801 (0,574)	0,545 (0,633)	0,794 (0,513)	0,833 (0,575)
Visita 5	1,019 (0,488) *	0,917 (0,770)	0,617 (0,747)	0,735 (0,556)	0,917 (0,604)
Frecuencia: 18 c/g					
Visita 1	0,413 (0,588)	0,276 (0,678)	0,335 (0,624)	0,300 (0,566)	0,350 (0,602)
Visita 4	0,420 (0,644)	0,354 (0,634)	0,217 (0,570)	0,260 (0,622)	0,344 (0,637)
Visita 5	0,467 (0,594)	0,487 (0,880)	0,102 (0,722)	0,310 (0,563)	0,414 (0,687)

Tabla 4.4.1.3: Valores medios de sensibilidad al contraste (desviación estándar) obtenidos en los ojos izquierdos, en las visitas primera (Basal), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses) y divididos según los grupos diagnósticos, en las frecuencias 3, 6, 12 y 18 ciclos/grado. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. Nivel de significación entre la primera y la última visita: (*) $p < 0,05$.

Se estudió mediante el test de correlación de Pearson la correlación entre la sensibilidad al contraste en las distintas frecuencias con la edad, la mejor agudeza visual corregida y el equivalente esférico (Tabla 4.4.1.4).

En todas las frecuencias (3 c/g, 6 c/g, 12 c/g y 18 c/g) la sensibilidad al contraste mostró una correlación estadísticamente significativa con la edad ($r = -0,399$, $p < 0,01$; $r = -0,465$, $p < 0,01$; $r = -0,485$, $p < 0,01$; $r = -0,448$; $p < 0,01$) y con la MAVC ($r = 0,420$, $p < 0,01$; $r = 0,505$, $p < 0,01$; $r = 0,613$, $p < 0,01$; $r = 0,495$; $p < 0,01$), lo que indica que a menor edad y a mayor agudeza visual, mayor sensibilidad al contraste en todas las frecuencias.

	COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE LA SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS VARIABLES EDAD, MAVC Y EQUIVALENTE ESFERICO EN LOS OJOS IZQUIERDOS			
	Frecuencia 3 c/g	Frecuencia 6 c/g	Frecuencia 12 c/g	Frecuencia 18c/g
Edad	- 0,399 **	- 0,465 **	- 0,485 **	- 0,448 **
MAVC	0,420 **	0,505 **	0,613 **	0,495 **
Equivalente esférico	0,012	- 0,108	- 0,071	0,129

Tabla 4.4.1.4: Coeficientes de correlación de la sensibilidad al contraste y las variables edad, MAVC y equivalente esférico en las frecuencias 3, 6, 12 y 18 c/g, en los ojos izquierdos. MAVC: mejor agudeza visual corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$ y (**): $p < 0,01$

IV.2.- Mejor agudeza visual corregida (MAVC)

La MAVC de todos los pacientes del estudio tuvo un valor medio que varió entre 0,6 y 0,9. En la tabla 4.4.2.1 así como en las figuras 4.4.2.1 y 4.4.2.2, se pueden observar los valores de MAVC para todo el grupo de estudio y para los diferentes grupos de diagnóstico clínico en la primera y la quinta visitas.

Podemos observar que esta MAVC varió entre 0,811 y 0,861 en el grupo general que incluía todos los pacientes, pero que también variaba según los grupos diagnósticos. Así, las mejores agudezas visuales se observaron en los ojos derechos de los pacientes con GPAA (0,950) y las peores en los ojos izquierdos de los pacientes con GPAA (0,650).

Se comparó la MAVC de los pacientes al principio y al final del estudio (entre la primera y quinta visitas), tanto a nivel general como dentro de los distintos grupos diagnósticos, mediante el test de la t de Student-Fisher para datos apareados, y no se encontraron diferencias relevantes y/o estadísticamente significativas. En los ojos izquierdos, las diferencias observadas en los pacientes diagnosticados de sospecha de GPAA, se encontraron en el límite de la significación ($p: 0,08$).

Se analizaron las diferencias encontradas entre grupos diagnósticos mediante el test de análisis de la varianza. Ninguna de las diferencias encontradas fue estadísticamente significativas, tanto en los ojos derechos como en los izquierdos.

MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS					
OJOS DERECHOS	Sin patología n = 32	HTO n = 23	GPAA n = 4	Sospecha GPAA n = 11	Total n = 70
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Visita 1: Visita 5:	0,856 (0,219) 0,865 (0,199)	0,834 (0,240) 0,847 (0,246)	0,950 (0,057) 0,850 (0,129)	0,872 (0,148) 0,881 (0,153)	0,857 (0,210) 0,861 (0,203)
OJOS IZQUIERDOS	Sin patología n = 33	HTO n = 21	GPAA n = 4	Sospecha GPAA n = 12	Total n = 70
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Visita 1: Visita 5:	0,806 (0,259) 0,830 (0,255)	0,881 (0,177) 0,861 (0,185)	0,675 (0,275) 0,650 (0,264)	0,775 (0,195) 0,725 (0,213)	0,815 (0,229) 0,811 (0,232)

Tabla 4.4.2.1: Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en las primera (basal) y última visita (12 meses) según diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. DE: Desviación estándar.

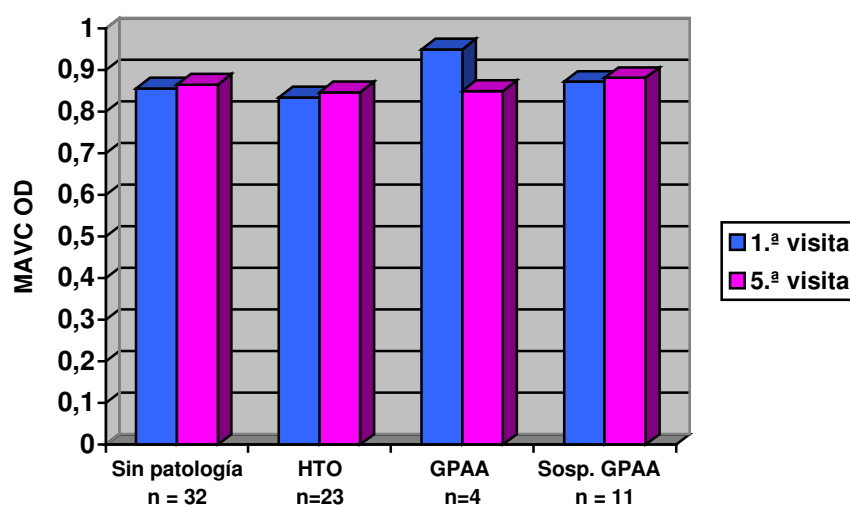


Figura 4.4.2.1.: Mejor agudeza visual corregida (MAVC) de los ojos derechos, según grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

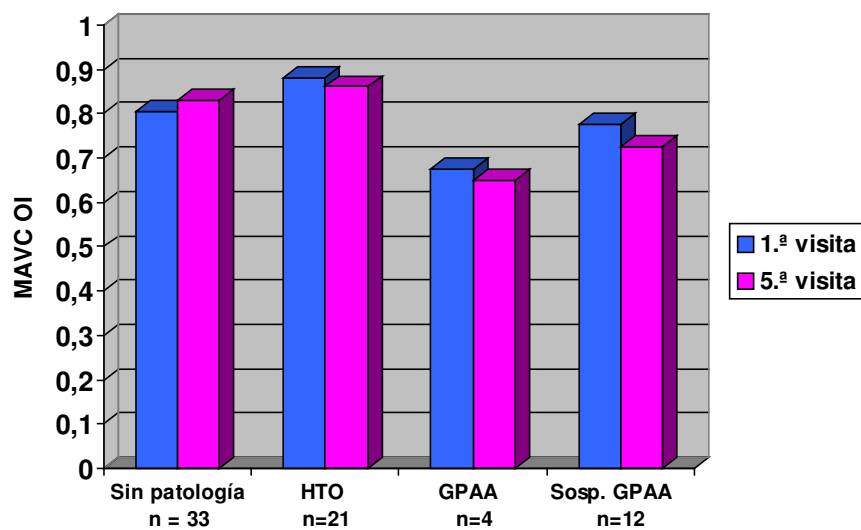


Figura 4.4.2.2: Mejor agudeza visual corregida (MAVC) de los ojos izquierdos, según grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

IV.3.- Análisis de la presión intraocular

Se realizaron cuatro tipos de análisis de la PIO. En la primera, reflejada en la tabla 4.4.3.1 y en las figuras 4.4.3.1 y 4.4.3.2, se analizaron las presiones intraoculares de todo el grupo de estudio y de los pacientes con o sin tratamiento. En una segunda fase, se estudiaron las presiones intraoculares de los pacientes del grupo con tratamiento y se analizó si variaban dependiendo del fármaco instilado (Tabla 4.4.3.2 y figuras 4.4.3.3. y 4.4.3.4). En tercer lugar se estudió, también en el grupo con tratamiento, la eficacia de los fármacos utilizados. Por último, se analizaron las variaciones de las presiones intraoculares en los diferentes grupos diagnósticos.

IV.3.1.- Presión intraocular en el grupo completo de estudio y en los grupos con y sin tratamiento

La PIO del grupo de estudio completo en la visita basal fue de 19,09 mm de Hg (DE: 3,783) en los ojos derechos (n = 70) y 18,71 mm de Hg (DE: 3,592) en los ojos izquierdos (n = 70). En esta primera visita todos los pacientes estaban sin tratamiento, ya que habían tenido un periodo de lavado de 3 semanas previamente a esta visita. En los pacientes en los que no se prescribió tratamiento, la PIO media en esta visita fue de 17,31 mm de Hg (DE: 2,785) en los derechos (n = 49) y 16,92 mm de Hg (DE: 2,299) en los izquierdos (n = 49). En los pacientes en los que se instauró tratamiento, la PIO previa al tratamiento en esta visita fue de 23,24 mm de Hg (DE: 2,211) en los ojos derechos (n = 21) y 22,90 mm de Hg (DE: 2,343) en los ojos izquierdos (n = 21).

Si nos fijamos en la PIO del grupo completo, podemos apreciar un descenso de ésta desde la primera a la última visita, tanto en los ojos derechos como en los ojos izquierdos. Así, la PIO en los ojos derechos fue de 19,09 mm de Hg (DE: 3,783) en la primera visita y de 15,84 mm de Hg (DE: 3,034) en la última visita, mientras que en los izquierdos la PIO media fue de 18,71 mm de Hg (DE: 3,592) en la primera visita y de 14,97 mm de Hg (DE: 3,375) en la quinta visita. Cuando comparamos las diferencias de PIO entre las diferentes visitas, observamos que fueron significativas las diferencias entre la primera y

segunda visitas y entre la primera y última visitas (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados; $p < 0,01$), tanto en los ojos derechos como en los ojos izquierdos.

En el grupo de pacientes sin tratamiento, la PIO media obtenida en la visita basal en los ojos derechos (17,31 mm de Hg; DE: 2,785) fue inferior a la obtenida en la segunda visita (18,78 mm de Hg; DE: 3,760), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$). En los ojos izquierdos los valores obtenidos entre la visita basal y la segunda visita fueron similares. A partir de segunda visita, la PIO fue disminuyendo progresivamente en los dos ojos y los valores más bajos se obtuvieron en la última visita, en la que la PIO fue de 15,77 mm de Hg (DE: 2,528) en los ojos derechos y 14,95 mm de Hg (DE: 2,350) en los izquierdos. Las diferencias observadas entre la PIO observada en la última visita y la observada en la primera y segunda visitas fueron estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,01$). Hay que destacar que en este grupo sin tratamiento el número de pacientes fue disminuyendo a lo largo del estudio (Tabla 4.4.3.1): en la primera y segunda visitas estaban formado por 49 pacientes y en la última por 39 pacientes (Tabla 4.4.3.1; figuras 4.4.3.1 y 4.4.3.2).

En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento, los valores más altos de PIO se obtuvieron en la primera visita, en la que todos los pacientes estaban sin tratamiento (23,24 mm de Hg; DE: 2,211 en los ojos derechos y 22,90 mm de Hg; DE: 2,343 en los ojos izquierdos). En la segunda visita, la PIO disminuyó a 15,76 mm de Hg (DE: 3,048) en los ojos derechos y 15,48 mm de Hg (DE: 2,892) en los ojos izquierdos y la diferencia de PIO entre esta visita y la primera visita fue estadísticamente significativa, tanto en los ojos derechos como en los izquierdos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,01$). Posteriormente a esta segunda visita, la PIO se mantuvo constante, tanto en los ojos derechos como en los izquierdos, a lo largo del estudio. En la última visita, la PIO era de 15,94 mm de Hg (DE: 3,614) en los ojos derechos y de 15,00 mm de Hg (DE: 4,382) en los izquierdos (Tabla 4.4.3.1; figuras 4.4.3.1 y 4.4.3.2). Existieron diferencias estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,01$) entre la PIO observada en la

primera y última visitas, tanto en los ojos derechos como en los izquierdos. Hay que señalar aquí que, al contrario de lo que sucedía en el grupo sin tratamiento, el número de pacientes del grupo con tratamiento aumentó a lo largo del estudio, ya que en la primera visita estaba formado por 21 pacientes, y en la última por 31 (Tabla 4.4.3.1).

Cuando observamos las variaciones de la PIO entre los ojos derechos y los izquierdos observamos que los dos ojos mostraron valores de PIOs similares en todos los grupos a lo largo del estudio. Se observaron variaciones entre los dos ojos en los grupos con tratamiento y sin tratamiento en la primera y segunda visitas y estas variaciones no fueron significativas (Test de la t de Student – Fisher para datos apareados, $p > 0,05$), con una aproximación de sus valores en las visitas 3 y 4. En la última visita, las diferencias observadas entre los ojos derechos e izquierdos en el grupo sin tratamiento y en el grupo completo fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student – Fisher para datos apareados, $p < 0,05$).

GRUPOS	PRESION INTRAOCULAR MEDIA EN MM DE HG (DESVIACIÓN ESTÁNDAR)					
	Grupo Completo		Sin tratamiento		Con tratamiento	
PERIODO DE SEGUIMIENTO	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1. ^a visita (Basal) n =	19,09 (3,783) 70	18,71 (3,592) 70	17,31 (2,785) 49	16,92 (2,299) 49	23,24 (2,211) 21	22,90 (2,343) 21
2. ^a visita (1 mes) n =	17,87 (3,803) ** 70	17,47 (3,594) ** 70	18,78 (3,760) * 49	18,33 (3,550) * 49	15,76 (3,048) ** 21	15,48 (2,892) ** 21
3. ^a visita (3 meses) n =	16,53 (3,251) 70	16,34 (2,992) 70	17,16 (3,334) 44	16,84 (3,019) 44	15,46 (2,860) 26	15,50 (2,804) 26
4. ^a visita (6 meses) n =	16,37 (2,767) 70	16,13 (2,973) 70	16,93 (2,953) 41	16,68 (3,029) 41	15,59 (2,307) 29	15,34 (2,755) 29
5. ^a visita (12 meses) n =	15,84 (3,034) ** 70	14,97 (3,375) ** 70	15,77 (2,528) ** 39	14,95 (2,350) ** 39	15,94 (3,614) ** 31	15,00 (4,382) ** 31

Tabla 4.4.3.1: Presión intraocular media en los ojos de los pacientes del grupo de estudio completo y en los grupos sin tratamiento y con tratamiento. En la primera visita o basal todos los pacientes estaban sin tratamiento. El grado de significación de las diferencias entre la visita en la que se marca la significación estadística y la primera visita fue: (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$.

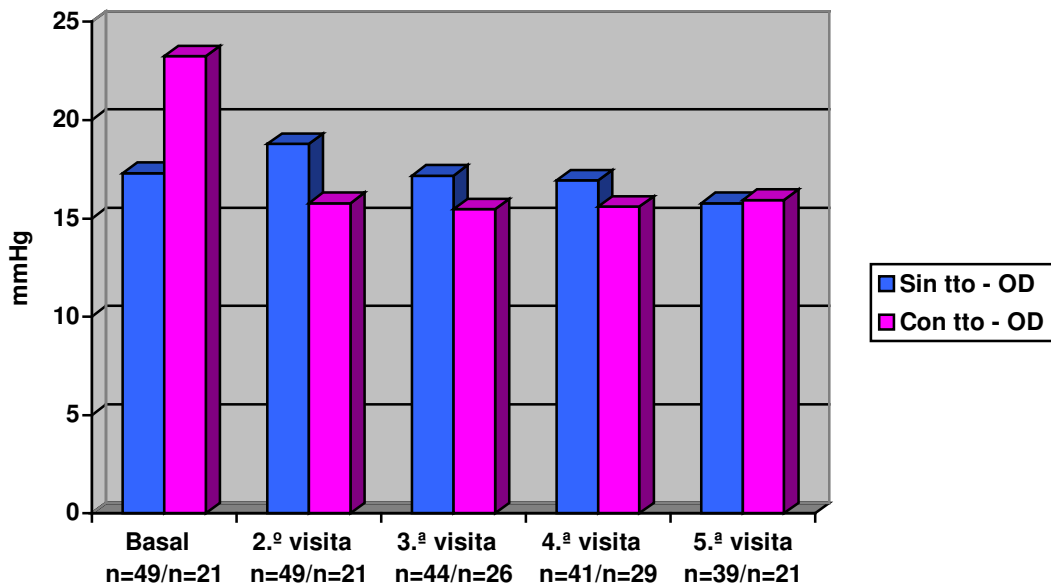


Figura 4.4.3.1: Presión intraocular media (mm de Hg) en los ojos derechos (OD) en los grupos sin tratamiento y con tratamiento en las diferentes visitas a lo largo del estudio.

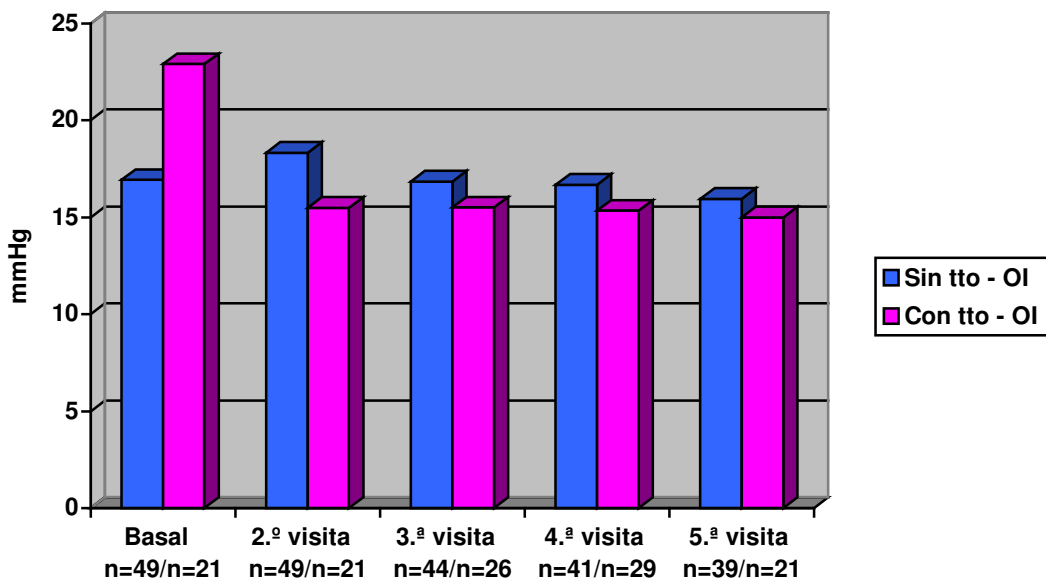


Figura 4.4.3.2: Presión intraocular media a lo largo del estudio en los ojos izquierdos (OI) en los grupos sin tratamiento y con tratamiento en las diferentes visitas a lo largo del estudio.

IV.3.2.- Presiones intraoculares de los pacientes del grupo con tratamiento según el fármaco asignado.

A continuación analizamos las variaciones de la PIO en el grupo con tratamiento dependiendo del fármaco asignado. Hemos visto anteriormente que en la visita primera o basal ninguno de los grupos seguía ningún tratamiento y que la PIO media en este grupo en la visita basal antes del tratamiento fue de 23,24 mm de Hg (DE: 2,211) en los ojos derechos (n = 21) y de 22,90 mm de Hg (DE: 2.343) en los ojos izquierdos (n = 21) (Tabla 4.4.3.1; figuras 4.4.3.1 y 4.4.3.2) En la segunda visita, se pudo apreciar una disminución de la PIO en todos los grupos debido al efecto del tratamiento (Tabla 4.4.3.2 y figuras 4.4.3.3 y 4.4.3.4). Las diferencias entre la primera y segunda visitas fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student – Fisher para datos apareados, $p < 0,01$), en todos los grupos de tratamiento y no se encontraron diferencias significativas entre las presiones de los distintos grupos farmacológicos (Prueba del análisis de la varianza; $p > 0,05$).

Los valores de PIO de la segunda, tercera, cuarta y quinta visitas fueron bastante similares en todos los grupos, no encontrándose diferencias significativas ni dentro de los grupos ni entre los grupos (Tabla 4.4.3.2; figuras 4.4.3.3 y 4.4.3.4). La única excepción fue la PIO de la última visita en el grupo con timolol (n = 13), ya que varió entre 16,23 mm de Hg (DE: 3,516) en los ojos derechos y 14,08 mm de Hg (DE: 3,402) en los ojos izquierdos (tabla 4.4.3.2), diferencia que fue estadísticamente significativa (test de la t de Student Fisher para datos apareados, $p < 0,05$). Por último, comparamos en todos los grupos la PIO observada en la última visita con la de la primera visita y las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los grupos (Test de la t de Student Fisher para datos apareados, $p < 0,01$; tabla 4.4.3.2; figuras 4.4.3.3 y 4.4.3.4).

PRESIÓN INTRAOCULAR MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL FÁRMACO ASIGNADO						
FÁRMACO	Brimonidina		Latanoprost		Timolol	
PERIODO DE SEGUIMIENTO	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1. ^a visita (Basal) n =	23,50 (1,000) 4	24,50 (1,732) 4	23,00 (2,291) 9	22,56 (2,506) 9	23,38 (2,722) 8	22,50 (2,330) 8
2. ^a visita (1 mes) n =	14,75 (0,957) ** 4	14,75 (0,957) ** 4	15,89 (2,713) ** 9	15,33 (2,398) ** 9	16,13 (4,121) ** 8	16,00 (4,036) ** 8
3. ^a visita (3 meses) n =	15,17 (1,169) 6	15,00 (1,265) 6	15,56 (2,455) 9	15,11 (2,804) 9	15,55 (3,857) 11	16,09 (3,448) 11
4. ^a visita (6 meses) n =	15,38 (1,408) 8	14,25 (1,669) 8	16,56 (2,744) 9	16,78 (3,701) 9	15,00 (2,374) 12	15,00 (2,216) 12
5. ^a visita (12 meses) n =	15,44 (4,157) ** 9	15,22 (3,930) ** 9	16,00 (3,571) ** 9	16,11 (6,030) ** 9	16,23 (3,516) ** 13	14,08 (3,402) ** 13

Tabla 4.4.3.2: Presión intraocular media (desviación estándar) en los pacientes de los diferentes grupos de tratamiento, según el fármaco prescrito. En la primera visita o basal todos los pacientes estaban sin tratamiento. El grado de significación de las diferencias entre la visita en la que se marca la significación estadística y la primera visita fue: (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$. Las diferencias entre grupos de terapia no fueron significativas.

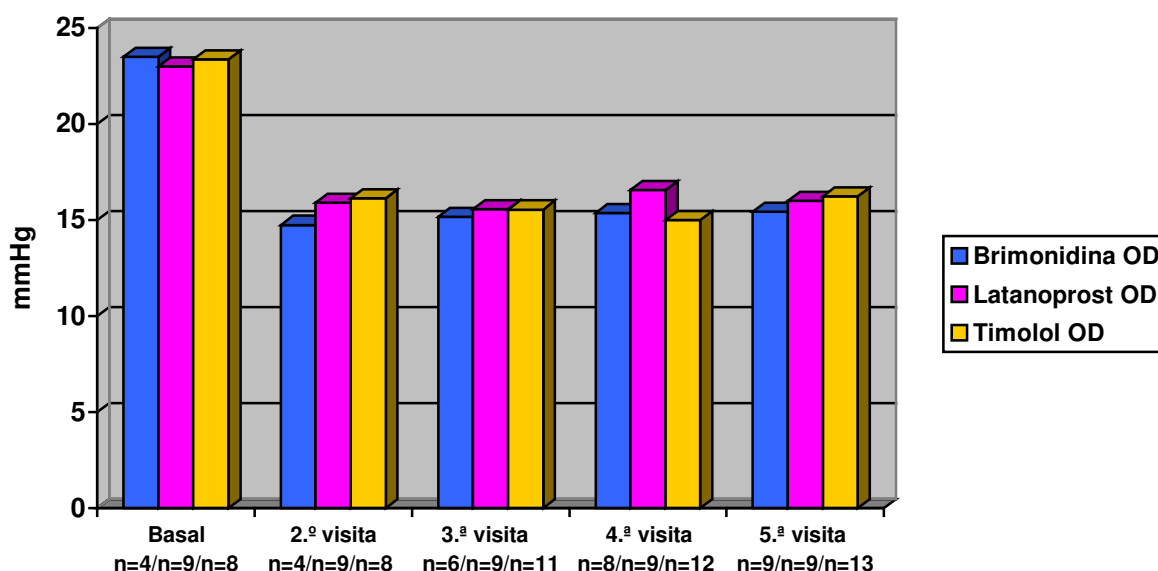


Figura 4.4.3.3: Presión intraocular media en los ojos derechos (OD) según el fármaco prescrito a lo largo del estudio.

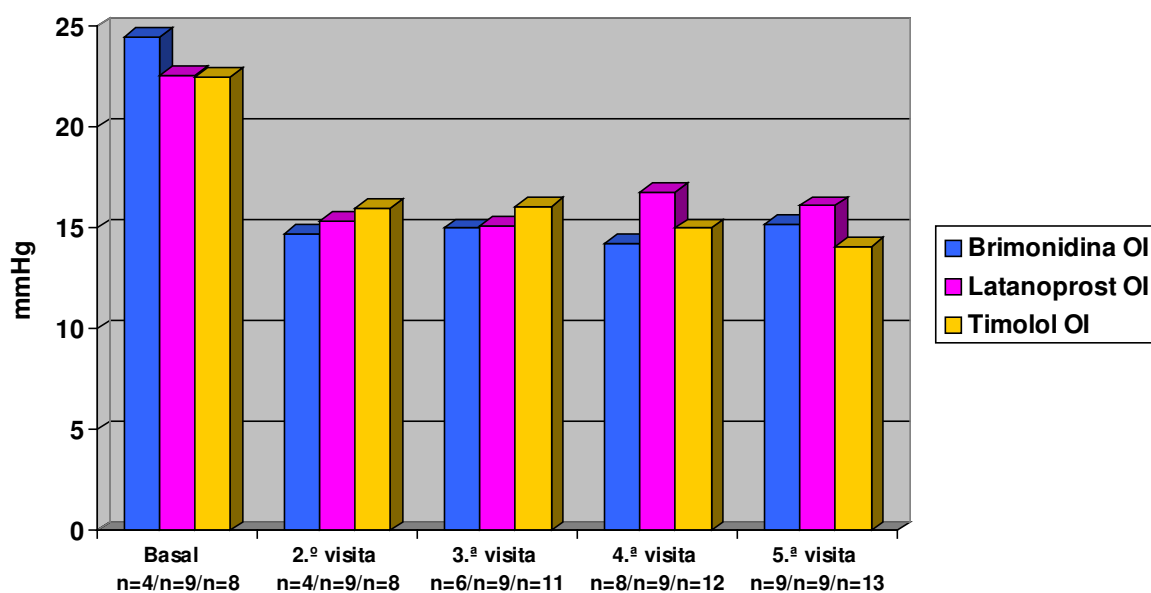


Figura 4.4.3.4: Presión intraocular media en los ojos izquierdos (OI) según el fármaco prescrito a lo largo del estudio.

IV.3.3.- Eficacia de los fármacos utilizados

En este estudio se instauró tratamiento farmacológico a 21 pacientes (42 ojos) en la visita basal, a 5 pacientes (10 ojos) en la segunda visita, a 3 pacientes (6 ojos) en la tercera visita y a 2 pacientes (4 ojos) en la cuarta visita.

Para poder analizar la eficacia de los distintos fármacos, se consideraron en cada ojo la PIO de la visita en la cual se instauró el tratamiento farmacológico y la PIO de la visita posterior a la instauración del fármaco. Las medias de estas presiones estas reflejada en la tabla 4.4.3.3 con el epígrafe “PIO sin tratamiento” y “PIO con tratamiento” respectivamente.

Las presiones intraoculares basales, es decir, previas a la instauración del tratamiento farmacológico, oscilaron entre 22,56 mm de Hg en los ojos izquierdos del grupo terapéutico del latanoprost y 24,89 mm de Hg en los ojos izquierdos del grupo terapéutico de la brimonidina. Las presiones intraoculares en la primera visita después de instaurar el tratamiento oscilaron entre 15,33

mm de Hg en los ojos izquierdos del grupo terapéutico del latanoprost y 16,67 mm de Hg en los ojos derechos del grupo terapéutico de la brimonidina (Tabla 4.4.3.3; figuras 4.4.3.5 y 4.4.3.6).

La brimonidina al 0,2% (n = 9) produjo una reducción de 7,67 mm de Hg (DE: 3,391) en la PIO de los ojos derechos y de 9,00 mm de Hg (DE: 3,202) en PIO de ojos izquierdos, lo que representa un porcentaje de reducción de la PIO del 31 y 36%, respectivamente, en los ojos derechos e izquierdos (Tabla 4.4.3.3; figura 4.4.3.7).

El latanoprost al 0,005% (n = 9) provocó una reducción de la PIO de 7,11 mm de Hg (DE: 3,060) en la PIO de los ojos derechos y 7,22 mm de Hg (DE: 2,819) en la PIO de los ojos izquierdos, lo que representa un porcentaje de reducción de la PIO del 30 y 31%, respectivamente, en los ojos derechos e izquierdos (Tabla 4.4.3.3; figura 4.4.3.7).

Los ojos tratados con timolol al 0,5% (n = 13) experimentaron una disminución de la PIO de 8,85 mm de Hg (DE: 3,532) en los derechos y 8,08 mm de Hg (DE: 3,840) en los izquierdos, lo que representa un porcentaje de reducción de la PIO del 36 y 34 %, respectivamente, en los ojos derechos e izquierdos (Tabla 4.4.3.3; figura 4.4.3.7).

Las diferencias encontradas entre la PIO sin tratamiento y la PIO con tratamiento fueron estadísticamente significativas en todos los grupos terapéuticos (test de la t de Student Fisher para datos apareados, $p < 0,01$). Estudiamos si existían diferencias entre las reducciones de PIO provocadas por los distintos fármacos mediante el análisis de la varianza, pero las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Tratamiento	PIO media (DE) sin tratamiento	PIO media (DE) con tratamiento	Disminución media (DE) de la PIO	Porcentaje medio (DE) de disminución
OJOS DERECHOS				
Brimonidina n = 9	24,33 (2,000)	16,67 (3,391)	7,67 (3,391)	31,43 (12,94)
Latanoprost n = 9	23,00 (2,291)	15,89 (2,713)	7,11 (3,060)	30,48 (12,21)
Timolol n = 13	24,38 (2,987)	15,54 (3,526)	8,85 (3,532)	36,15 (13,59)
Total n = 31	23,97 (2,536)	15,97 (3,199)	8,00 (3,337)	33,13 (12,85)
OJOS IZQUIERDOS				
Brimonidina n = 9	24,89 (2,522)	15,89 (3,586)	9,00 (3,202)	36,23 (11,63)
Latanoprost n = 9	22,56 (2,506)	15,33 (2,398)	7,22 (2,819)	31,51 (10,80)
Timolol n = 13	23,62 (2,534)	15,54 (3,597)	8,08 (3,840)	34,00 (14,51)
Total n = 31	23,68 (2,600)	15,58 (3,191)	8,10 (3,350)	33,92 (12,44)

Tabla 4.4.3.3. Presiones intraoculares medias (desviación estándar) en la última visita sin tratamiento y en la primera visita con tratamiento y disminución media de la presión intraocular y porcentaje medio de disminución de la presión intraocular en los diferentes grupos terapéuticos, según el fármaco asignado. Las diferencias entre la PIO sin tratamiento y la PIO con tratamiento fueron estadísticamente significativas en todos los grupos de fármacos (Test de la t de Student Fisher para datos apareados; $p < 0,01$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las reducciones de presión intraocular inducidas por los diferentes grupos de fármacos (Análisis de la varianza).

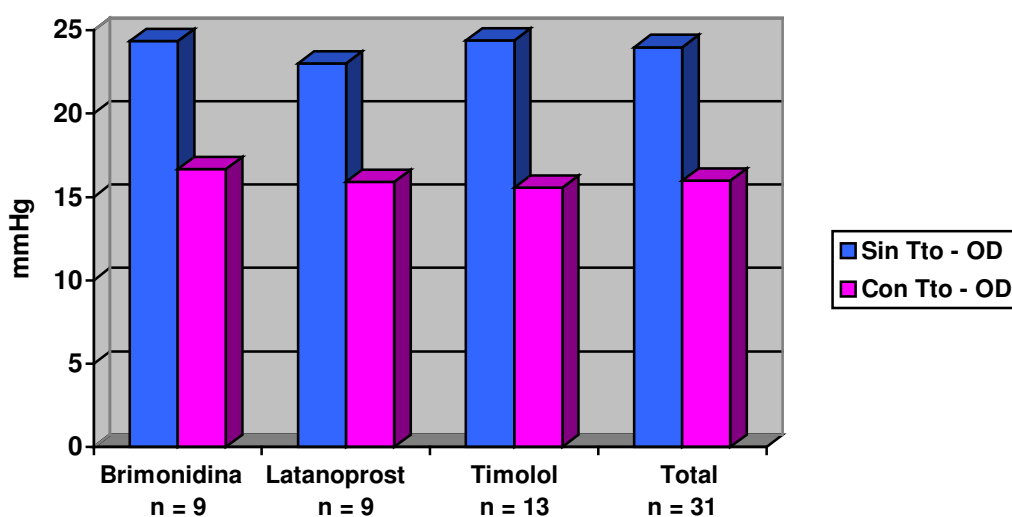


Figura 4.4.3.5: Presiones intraoculares medias en la última visita previa a la instauración del tratamiento (Sin Tto) y en la primera visita tras su aplicación (Con Tto) en los ojos derechos de los diferentes grupos terapéuticos. OD: Ojos derechos.

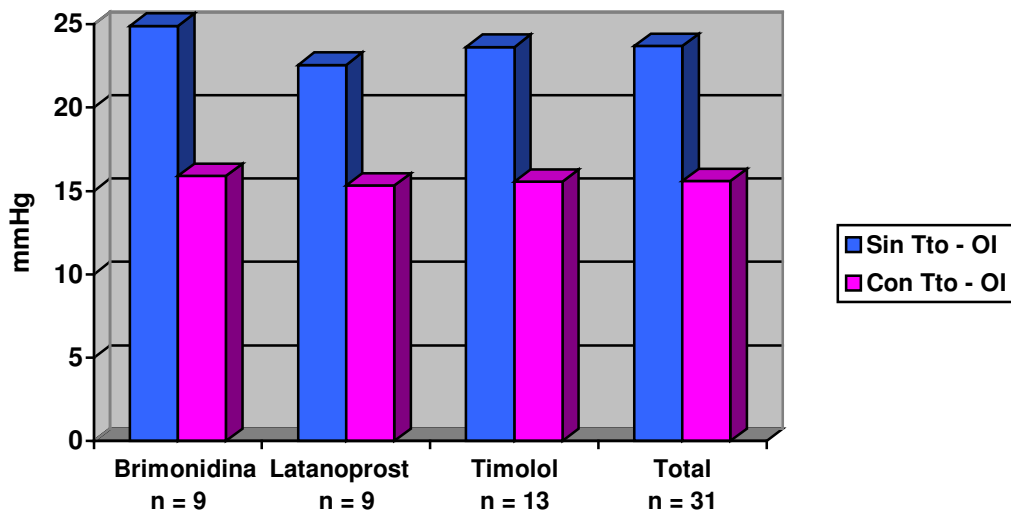


Figura 4.4.3.6: Presiones intraoculares medias en la última visita previa a la instauración del tratamiento (Sin Tto) y en la primera visita tras su aplicación (Con Tto) en los ojos izquierdos de los diferentes grupos terapéuticos. OI: Ojos izquierdos.

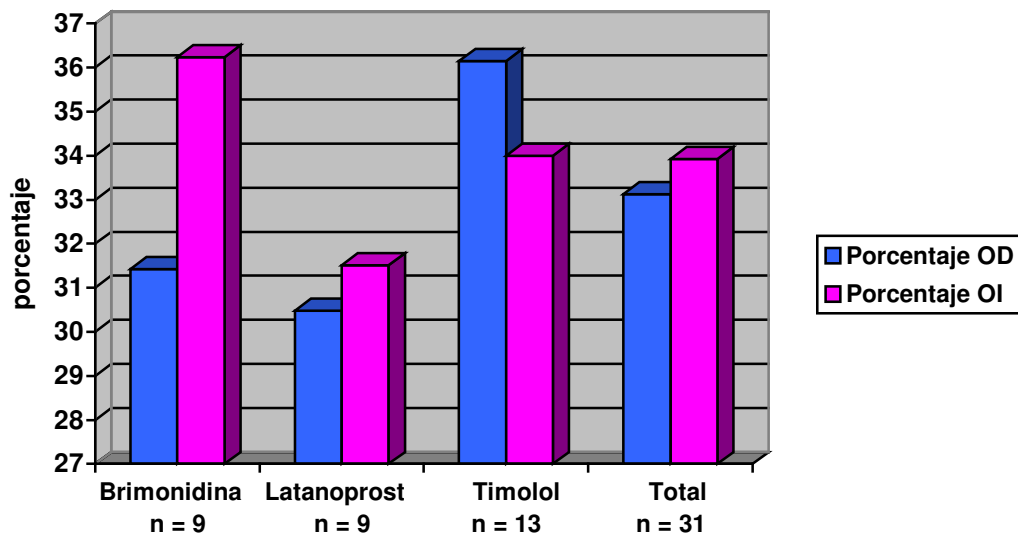


Tabla 4.4.3.7: Porcentaje medio de reducción de la presión intraocular en los ojos derechos (OD) e izquierdos (OI) según el fármaco administrado.

IV.3.4.- Presión intraocular en los diferentes grupos diagnósticos

Finalmente describiremos las PIOs en los grupos de pacientes con diferente diagnóstico clínico final. Como uno de los parámetros utilizados para el diagnóstico era una PIO mayor o igual a 23 mm de Hg y debido a que la PIO de algunos pacientes fue mayor o igual a 23 mmHg en visitas posteriores a la visita basal, para este análisis se tuvo en cuenta, en los pacientes diagnosticados de HTO, GPAA de presión alta o sospecha de GPAA de presión alta, la PIO medida en la visita en la que se instauró el tratamiento, y en el resto de pacientes la PIO medida en la visita basal.

La PIO en el grupo sin patología fue de 17,34 mm de Hg (DE: 2,573) en los ojos derechos (n = 32) y de 16,91 mm de Hg (DE: 2,067) en los izquierdos (n = 33; tabla 4.4.3.4 y figura 4.4.3.8).

Los pacientes con HTO tenían una PIO media de 24,65 mm de Hg (DE: 2,080) en los ojos derechos (n = 23) y de 24,48 mm de Hg (DE:2,040) en los ojos izquierdos (n = 21).

La PIO de los pacientes con GPAA variaba según éste fuera de presión alta o normal. Así, en los ojos derechos, la PIO fue de 23,50 mm de Hg (DE: 0,707; n = 2) en los GPAA de presión alta y de 17,50 mm de Hg (DE: 0,707; n = 2) en los GPAA de presión normal (Tabla 4.4.3.4 y figura 4.4.3.8).

En los pacientes con sospecha de GPAA de presión alta la PIO media fue de 23,50 mm de Hg (DE: 0,577) en los ojos derechos (n = 4), similares a los medidos en los pacientes con GPAA de presión alta y con HTO. En los pacientes con sospecha de GPAA de presión normal, la PIO media fue de 15,71 mm de Hg (DE: 3,546) en los ojos derechos (n = 7); inferior a la obtenida en los ojos sin patología y en los ojos con GPAA de presión normal (tabla 4.4.3.4 y figura 4.4.3.8).

Se analizaron las diferencias de PIO entre los diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba de análisis de la varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Grupo Diagnóstico	PIO media (DE) en los ojos derechos	PIO media (DE) en los ojos izquierdos
Sin patología n =	17.34 (2.573) 32	16.91 (2.067) 33
Hipertensión ocular n =	24.65 (2.080) 23	24.48 (2.040) 21
GPAA		
Presión alta n =	23.50 (0.707) 2	23.50 (0.707) 2
Presión normal n =	17.50 (0.707) 2	16.50 (0.707) 2
Sospecha GPAA		
Presión alta n =	23.50 (0.577) 4	23.33 (0.516) 6
Presión normal n =	15.71 (3.546) 7	15.33 (3.724) 6
Total n =	19.09 (3.783) 70	18.71 (3.592) 70

Tabla 4.4.3.4: Presión intraocular media previa al tratamiento en los diferentes grupos diagnósticos. DE: desviación estándar. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

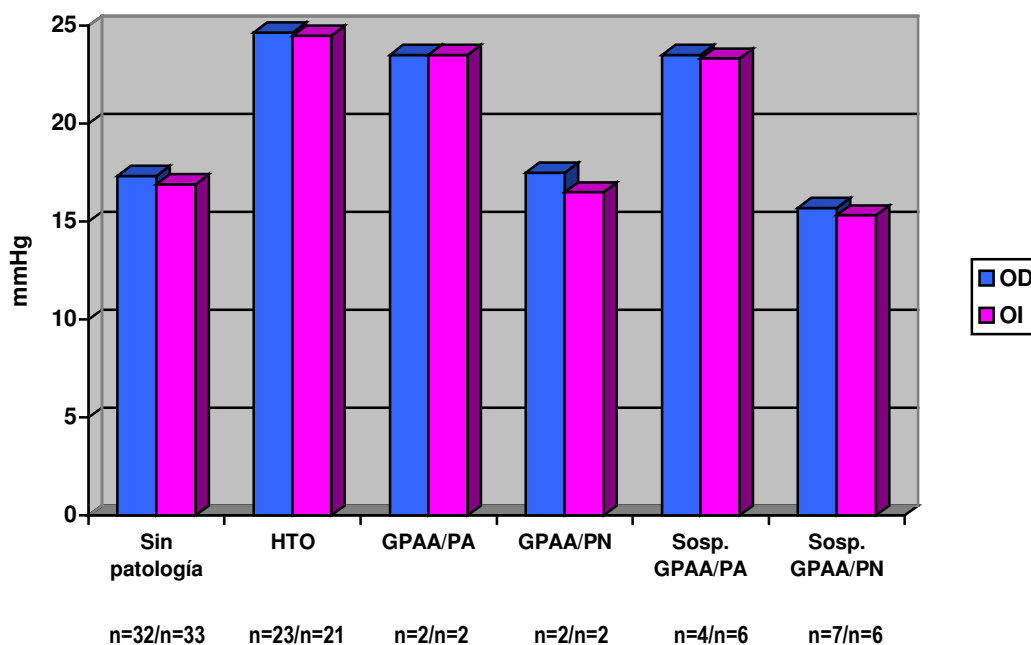


Tabla 4.4.3.8: Presión intraocular media de los ojos derechos (OD) y de los ojos izquierdos (OI) previa al tratamiento en los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. PA: Presión alta. PN: Presión normal. Sosp: Sospecha.

IV.4.- Comparación de los tonómetros Perkins y Tonopen

En la cuarta visita (seis meses de seguimiento) comparamos las medidas de PIO obtenidas con el tonómetro de aplanación Perkins® con las adquiridas con tonómetro de aplanación Tono-Pen XL®. En los ojos derechos ($n = 70$), la media de la PIO medida con el tonómetro Perkins® fue de 16,37 mm de Hg (DE:2,767) siendo idéntica a la tomada con el tonómetro Tono-Pen XL® 16,37 mm de Hg (DE:2,772). En los ojos izquierdos ($n = 70$), con el tonómetro Perkins® la PIO fue de 16,13 mm de Hg (DE:2,973) y con el tonómetro Tono-Pen XL® fue de 15,37 mm de Hg (DE:3,493).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones realizadas con ambos tonómetros (test de la t de Student-Fisher para datos apareados).

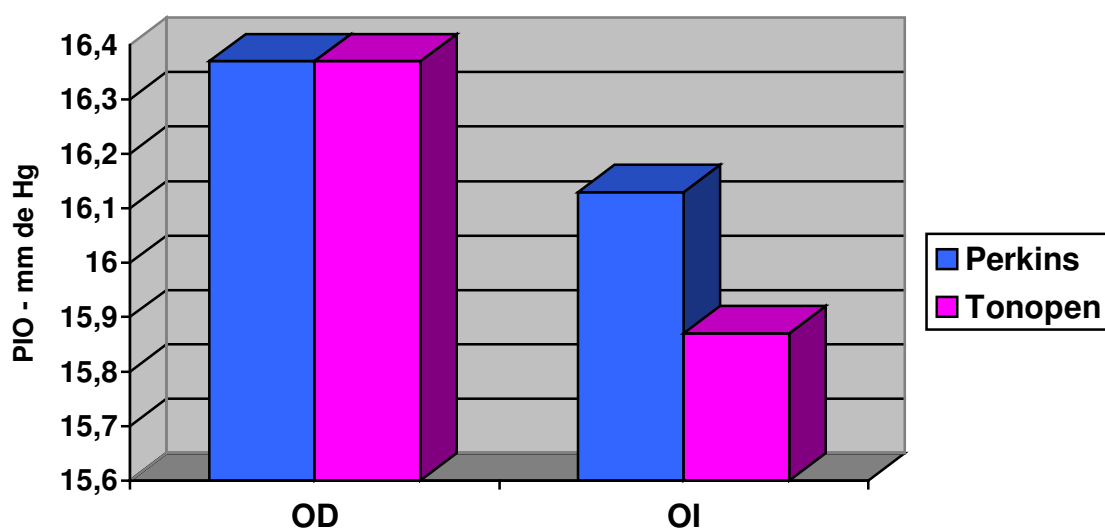


Figura X: Comparación de las medidas realizadas con los tonómetros de aplanación Perkins y Tonopen. OD: ojos derechos ($n = 70$). OI: ojos izquierdos ($n = 70$). PIO: Presión intraocular.

Se realizó, mediante el test de Pearson la correlación entre las medidas efectuadas por ambos tonómetros. Tanto en los ojos derechos como en los izquierdos la correlación entre las medidas de ambos tonómetros fue estadísticamente significativa (en ojos derechos: $r = 0,885$; $p < 0,01$ y en ojos izquierdos: $r = 0,870$; $p < 0,01$).

No se encontró correlación significativa entre los valores de la PIO medidos por Tono-Pen XL® y el espesor corneal central, ni en los ojos derechos ($r = 0,045$; $p = 0,709$) ni en los izquierdos ($r = 0,008$; $p = 0,949$).

Posteriormente se evaluó la variabilidad de las medidas efectuadas por ambos tonómetros, mediante el coeficiente de variación (cociente entre la desviación estándar y la media). En los ojos derechos, la variabilidad de las medidas fue idéntica en los dos tonómetros con 16,90% y en los ojos izquierdos fue de 18,43% para Perkins® y 22,01% para Tono-Pen XL ®.

IV. 5.- Espesor corneal central

El espesor corneal central fue medido en todos los ojos participantes en el estudio (140 ojos de 70 pacientes) en la visita basal mediante paquimetría ultrasónica.

El espesor corneal central medio fue de 562,26 μm (DE: 44,126) en los ojos derechos ($n = 70$) y de 564,06 μm (DE: 43,169) en los ojos izquierdos. Comparamos el espesor corneal entre los ojos derechos e izquierdos mediante el test de la t de Student-Fisher para datos apareados y no encontramos diferencias significativas entre ambos ojos.

Realizamos también una agrupación de los valores del espesor corneal central según los diferentes diagnósticos clínicos finales (Tabla 4.4.5.1 y figura 4.4.5.2) y, posteriormente, analizamos si existían diferencias de espesor corneal entre los diferentes grupos diagnósticos mediante el test de análisis de la varianza pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos, aunque en los ojos derechos la diferencia entre grupos estaba cercana a la significación estadística ($p = 0,07$).

A pesar de que no existieron diferencias significativas del espesor corneal medio entre los diferentes grupos diagnósticos, éste era mayor en el grupo de hipertensos oculares ($n = 23$; 575,78 μm ; DE: 48,005 en los ojos derechos y $n = 21$; 573,52 μm ; DE: 40,240 en los ojos izquierdos). Además, los espesores menores los encontramos en los ojos con diagnóstico clínico de GPAA y de sospecha de GPAA: En el grupo de GPAA el espesor corneal medio fue de 528,75 μm (DE: 6,076) en los ojos derechos ($n = 4$) y de 557,75 μm (DE: 92,321) en los ojos izquierdos ($n = 4$) y en el grupo de sospecha de GPAA el espesor corneal central fue de 557,36 μm (DE: 35,722) en los ojos derechos ($n = 11$) y de 558,58 μm (DE: 40,341) en los ojos izquierdos ($n = 12$; tabla 4.4.5.1 y figura 4.4.5.1).

Para evaluar de forma porcentual si el espesor corneal central medio era diferente en los diferentes subgrupos del estudio, subdividimos los ojos de cada subgrupo según la córnea fuera fina (espesor menor de 555 μm), normal (entre 555 y 588 μm) o gruesa (espesor mayor de 588 μm ; Gordon y cols., 2002; tabla 4.4.5.2; figuras 4.4.5.2 y 4.4.5.3).

En el grupo total ($n = 70$ ojos izquierdos y 70 ojos derechos), el 51,5% de los ojos derechos y el 47,1% de los ojos izquierdos tenían unas córneas finas y el 24,3% de los ojos derechos y el 20,6% de los ojos izquierdos presentaron unas córneas gruesas. Las córneas finas fueron las más frecuentes no solamente en el grupo total, sino también en todos los grupos diagnósticos, tanto en los ojos derechos como en los izquierdos.

Los ojos con GPAA y con sospecha de GPAA fueron los que presentaron con mayor frecuencia córneas finas, así, en los ojos derechos diagnosticados de GPAA ($n = 4$) el 100% de las córneas fueron finas ($< 555 \mu\text{m}$) y en los ojos izquierdos ($n = 4$) el 75%. Por otra parte, los ojos diagnosticados de sospecha de GPAA tuvieron un espesor corneal menor de 555 μm en el 54,5% de los ojos derechos ($n = 11$) y en el 58,3% de los izquierdos ($n = 12$).

Las córneas gruesas ($> 588 \mu\text{m}$) predominaron en los ojos hipertensos oculares derechos ($n = 23$) y en los ojos sin patología izquierdos ($n = 10$). Así, las córneas gruesas se presentaron en el 39,1% de los ojos derechos hipertensos oculares y en el 30,3% de los ojos izquierdos sin patología.

	ESPESOR CORNEAL CENTRAL MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología	HTO	GPAA	Sosp. GPAA	Total
OJOS DERECHOS n =	558.41 (42.342) 32	575.78 (48.005) 23	528.75 (6.076) 4	557,36 (35.722) 11	562.26 (43.169) 70
OJOS IZQUIERDOS n =	560.79 (41.734) 33	573.52 (40.240) 21	557.75 (92.321) 4	558.58 (40.341) 12	564.06 (44.126) 70

Tabla 4.4.5.1: *Espeor corneal central medio y su desviación estándar en los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.*

	NÚMERO DE OJOS CON CÓRNEAS DE ESPESOR FINO, MEDIO Y GRUESO Y SU PORCENTAJE EN LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología	HTO	GPAA	Sosp. GPAA	Total
OJOS DERECHOS					
< 555	15 (46.9%)	11 (47.8%)	4 (100%)	6(54.5%)	36 (51.4%)
556 – 588	11 (34.4%)	3 (13%)	0	3 (27.3%)	17 (24.3%)
> 588	6 (18.8%)	9 (39.1%)	0	2 (18.2%)	17 (24.3%)
n =	32	23	4	11	70
OJOS IZQUIERDOS					
< 555	15 (45.5%)	8 (38.1%)	3 (75%)	7 (58.3%)	33 (47.1%)
556 – 588	8 (24.2%)	7 (33.3%)	1 (25%)	2 (16.7%)	17 (24.3%)
> 588	10 (30.3%)	6 (28.6%)	0	3 (25%)	20 (28.6%)
n =	33	21	4	12	70

Tabla 4.4.5.2: *Porcentajes de ojos con espeor corneal fino, medio y grueso en los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.*

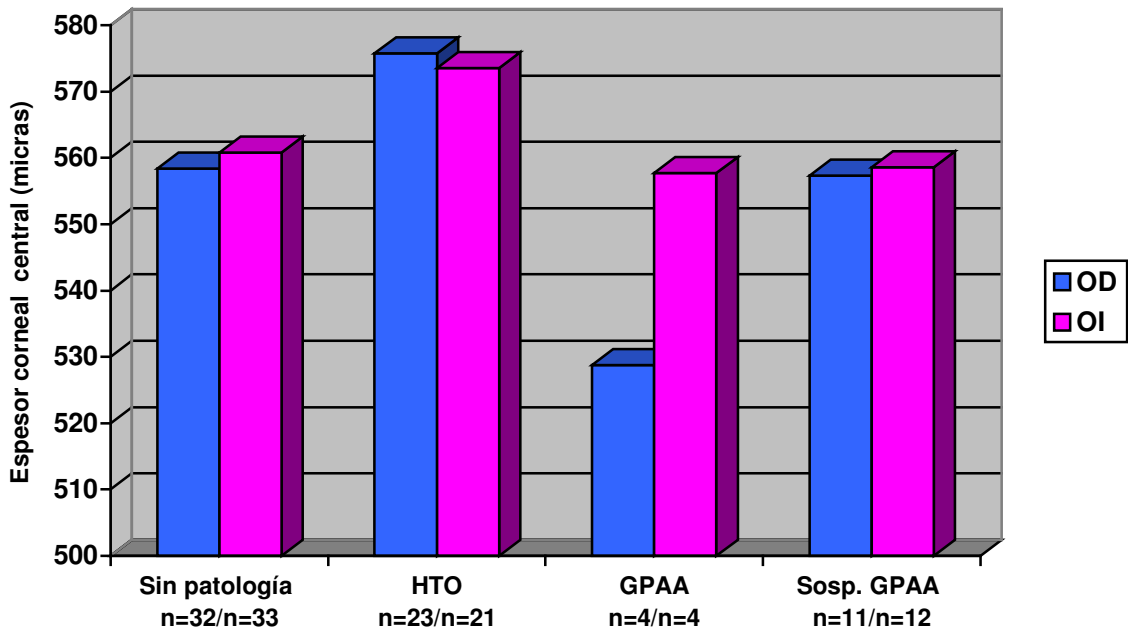


Figura 4.4.5.1: *Esesor corneal central medio (μm) en los distintos grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.*

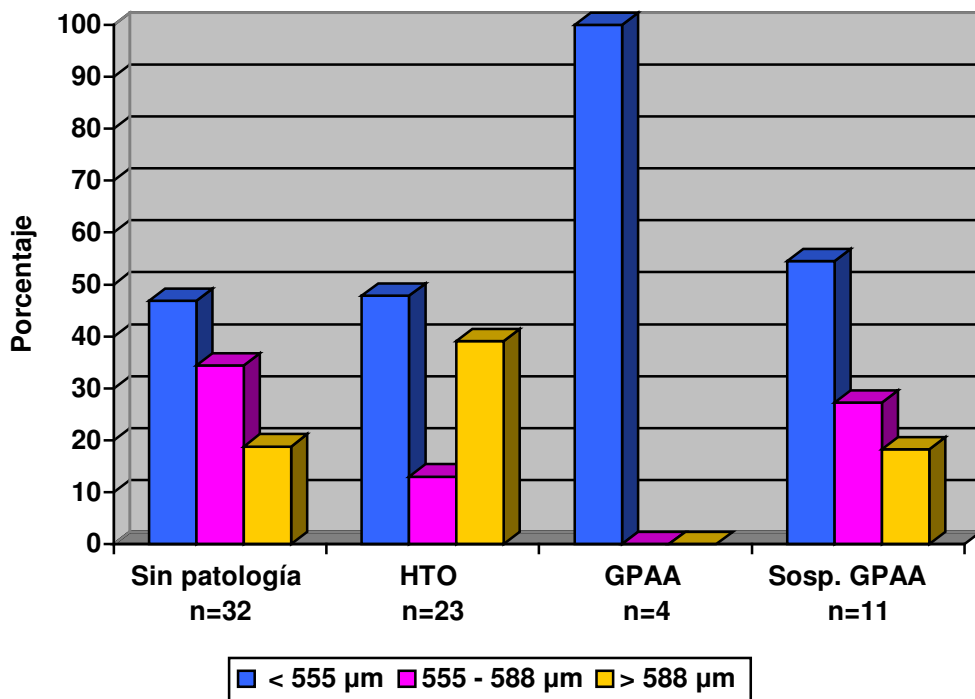


Figura 4.4.5.2: *Porcentajes de ojos derechos con esesor corneal fino, medio y grueso en los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.*

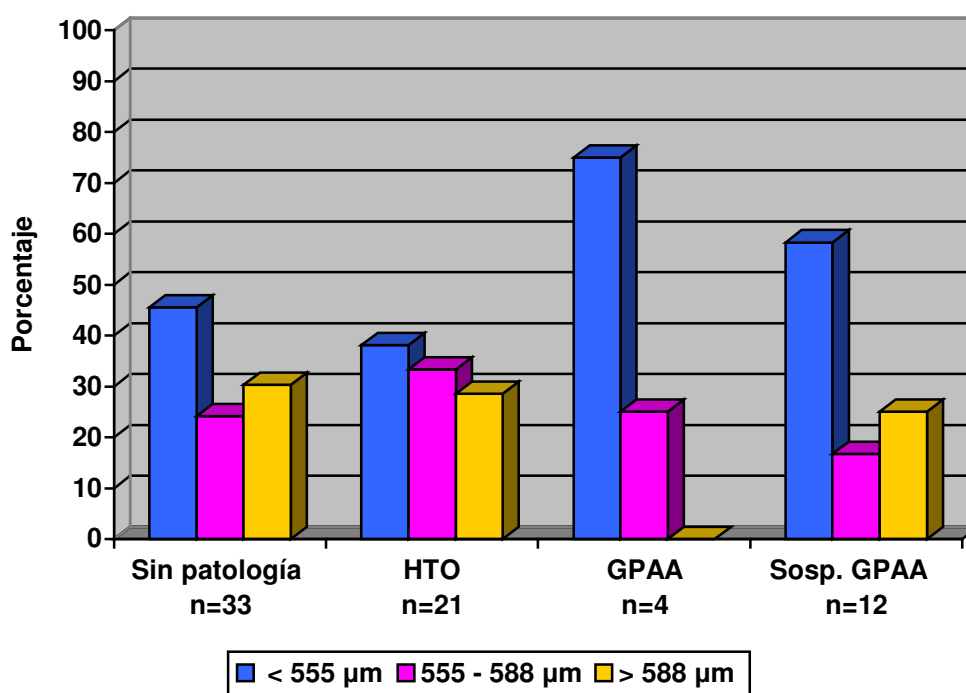


Figura 4.4.5.3: Porcentajes de ojos izquierdos con espesor corneal fino, medio y grueso en los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

Se analizó el espesor corneal central en los ojos con sospecha de GPAA dividiéndolos previamente según el GPAA fuese de presión alta o de presión normal. Los pacientes con sospecha de GPAA de presión alta presentaron unas córneas más gruesas (578 μm en los ojos derechos e izquierdos) que los pacientes con sospecha de GPAA de presión normal (545 μm en los ojos derechos y 539 μm en los ojos izquierdos). Se compararon los espesores corneales medios entre los ojos con sospecha de GPAA de presión alta y los ojos con sospecha de GPAA de presión normal y no existieron diferencias estadísticamente significativas (Análisis de la varianza; $p > 0,05$; Tabla 4.4.5.2).

El grupo de pacientes con sospecha de GPAA de presión normal también presentó mayor frecuencia de córneas finas (71% y 83,3% en los ojos derechos e izquierdos respectivamente), mientras que los pacientes con sospecha de GPAA de presión alta presentaron una mayor frecuencia de córneas gruesas (50% en los ojos derechos e izquierdos; tabla 4.4.5.2).

	ESPESOR CORNEAL CENTRAL MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON SOSPECHA DE GPAA		
	GRUPO TOTAL	PRESIÓN ALTA	PRESIÓN NORMAL
Ojos derechos n =	557,36 (35.722) 11	578 .50(40.542) 4	545.29 (28.929) 7
Ojos izquierdos n =	558.58 (40.341) 12	578.00 (41.080) 6	539.17 (31.429) 6

Tabla 4.4.5.3: *Espeor corneal central medio en el grupo total de pacientes con sospecha de GPAA y en sus subdivisiones según el GPAA fuera de presión alta o de presión normal. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.*

	NÚMERO DE OJOS CON CÓRNEAS DE ESPESOR FINO, MEDIO Y GRUESO Y SU PORCENTAJE EN EL GRUPO SOSPECHA DE GPAA		
	GRUPO TOTAL	PRESIÓN ALTA	PRESIÓN NORMAL
OJOS DERECHOS			
< 555	6(54.5%)	1(25%)	5 (71.4%)
556 – 588	3 (27.3%)	1 (25%)	2 (28.6%)
> 588	2 (18.2%)	2 (50%)	0
n =	11	4	7
OJOS IZQUIERDOS			
< 555	7 (58.3%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)
556 – 588	2 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
> 588	3 (25%)	3 (50%)	0
n =	12	6	6

Tabla 4.4.5.4: *Número y porcentaje de ojos con espeor corneal fino, medio y grueso medio en el grupo total de pacientes con sospecha de GPAA y en sus subdivisiones según el GPAA fuera de presión alta o de presión normal.. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.*

También se analizó el espeor corneal central en los ojos con de GPAA (n = 8) dividiéndolos previamente según el GPAA fuese de presión alta o de presión normal. En los ojos derechos hubo mínimas diferencias entre glaucomas de presión alta o normal, así los ojos derechos con GPAA de presión alta (n = 2) tenían un espeor corneal medio de 525,50 μm (DE:7,778) y los de presión normal (n = 2) de 532 μm (DE:2,282). Y en los ojos izquierdos,

los ojos con GPAA de presión normal ($n = 2$), tenían un espesor corneal central de $520 \mu\text{m}$ (DE: 8,48) y los de presión alta de $595,50 \mu\text{m}$ (DE: 140,71). Dado el bajo tamaño muestral no se analizaron las diferencias entre grupos.

De los 8 ojos diagnosticados de GPAA, 4 ojos derechos (100%) y 3 ojos izquierdos presentaron córneas finas ($< 555 \mu\text{m}$), mientras que 1 ojo izquierdo (25%) con GPAA de presión alta presentó una cornea gruesa ($> 588 \mu\text{m}$).

Se efectuó, mediante el test de Pearson, la correlación entre el espesor corneal central y la PIO medida en la primera visita, no siendo esta correlación estadísticamente significativa ni en los ojos derechos ($r = 0,019$; $p = 0,919$) ni en los izquierdos ($r = 0,216$; $p = 0,243$). También se analizó la correlación entre el espesor corneal medio y el equivalente esférico, no siendo tampoco estadísticamente significativa, ni en los ojos derechos ($r = 0,060$; $p = 0,623$) ni en los izquierdos ($r = 0,181$; $p = 0,134$). Tampoco hubo una correlación estadísticamente significativa entre el espesor corneal central y la edad ($r = -0,08$; $p = 0,710$ para ojo derecho y $r = -0,04$; $p = 0,710$ para ojo izquierdo).

Se analizó también la relación entre el espesor corneal central y el sexo. El espesor corneal central medio fue de $557,02 \mu\text{m}$ (DE: 40,391) en los ojos derechos y $558,73 \mu\text{m}$ (DE: 42,875) en los ojos izquierdos en el sexo femenino ($n = 41$), menor que el obtenido en el sexo masculino ($n = 29$), donde fue de $569,66 \mu\text{m}$ (DE:46,528) y $571,59 \mu\text{m}$ (DE: 45,516) en los ojos derechos e izquierdos, respectivamente. Se compararon los espesores obtenidos en los ojos derechos e izquierdos de ambos sexos con la prueba de la t de Student-Fisher para datos independientes y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Por último, se estudió la influencia de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las dislipemias en el espesor corneal central (Tabla 4.4.5.3). Se analizó si el espesor corneal central variaba entre los grupos con o sin estas enfermedades mediante la prueba de la t de Student-Fisher para datos independientes, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

	ESPESOR CORNEAL CENTRAL MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR)	
	OJOS DERECHOS	OJOS IZQUIERDOS
Sexo		
Hombre (n = 29)	557.02 (40.39)	558.73 (42.87)
Mujer (n = 41)	569.33 (46.52)	571.59 (45.51)
Hipertensión arterial		
Si (n = 36)	570.00 (43.63)	575.08 (44.09)
No (n = 34)	554.06 (41.73)	552.38 (41.65)
Diabetes mellitus		
Si (n = 13)	559.62 (48.03)	560.08 (48.29)
No (n = 57)	562.86 (42.42)	564.96 (43.53)
Dislipemias		
Si (n = 4)	512.50 (41.54)	518.75 (43.95)
No (n = 66)	565.27 (41.54)	566.80 (42.93)
Enf. Cardiovascular		
Si (n = 8)	546.24 (42.30)	544.75 (46.66)
No (n = 62)	564.24 (42.30)	566.55 (43.55)

Tabla 4.4.5.4: *Espesor corneal central (desviación estándar) de los ojos según el sexo, y según los pacientes tuviesen o no hipertensión arterial, Diabetes mellitus, dislipemias o enfermedades cardiovasculares.*

IV.6.- Topografía de láser confocal Heidelberg

Para el análisis de las topografías efectuadas con el láser confocal Heidelberg, se seleccionaron aquellos ojos en los cuales fuesen válidas tanto la topografía papilar basal como la efectuada al final del estudio (quinta visita, a los 12 meses de seguimiento). Por ello, solo incluimos en este análisis 61 ojos derechos y 61 ojos izquierdos correspondientes a 66 pacientes del grupo de estudio. La desviación estándar topográfica (Topography Standard Desviation) fue menor de 25 μm en todas las topografías incluidas en el estudio.

IV.6.1.- Análisis de los parámetros cuantitativos

Los parámetros topográficos facilitados por programa de análisis papilar (Heidelberg Eye Explorer, versión 1.6) tras la realización de las topografías de la papila óptica en los diferentes grupos diagnósticos se exponen en las tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2. A continuación veremos los resultados de los ojos derechos (Tabla 4.4.6.1) y, posteriormente, los de los ojos izquierdos (Tabla 4.4.6.2). Tanto en los ojos derechos como en los izquierdos, comparamos los resultados obtenidos en la visita basal con los de la quinta visita para observar variaciones de estos parámetros a lo largo del estudio.

IV.6.1.1.- Ojos derechos

El área de la papila en el grupo de estudio completo ($n = 61$) fue de 2,107 mm^2 (DE: 0,402), siendo el área papilar más pequeña la de los pacientes con GPAA ($n = 2$) con 1,964 mm^2 y la mayor, la de los pacientes sospechosos de GPAA ($n = 8$) con 2,141 mm^2 . No existieron diferencias significativas en el área papilar entre las visitas basal y quinta en ninguno de los grupos de estudio (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$; tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.1). Además, mediante el análisis de la varianza se estudió si existían diferencias del área de la papila entre los diferentes grupos diagnósticos, no siendo significativas.

Parámetros	PARÁMETROS TOPOGRÁFICOS MEDIOS (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LOS OJOS DERECHOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 31	HTO n = 20	GPAA n = 2	Sosp. GPAA n = 8	Total n = 61
Área de la papila (mm²)					
Basal	2,120 (0,397)	2,088 (0,353)	1,964 (0,574)	2,141 (0,560)	2,107 (0,402)
Visita 5	2,120 (0,397)	2,088 (0,353)	1,964 (0,574)	2,141 (0,560)	2,107 (0,402)
Área de la excavación (mm²)					
Basal	0,529 (0,326)	0,606 (0,266)	1,029 (0,837)	0,939 (0,398)	0,624 (0,360)
Visita 5	0,563 (0,335) *	0,598 (0,268)	1,088 (0,646)	0,921 (0,376)	0,639 (0,351)
Área de anillo neuro-retiniano (mm²)					
Basal	1,590 (0,345)	1,482 (0,277)	0,934 (0,263)	1,201 (0,271)	1,483 (0,347)
Visita 5	1,556 (0,351) *	1,490 (0,346)	0,875 (0,071)	1,271 (0,292)	1,475 (0,361)
Volumen de la excavación (mm³)					
Basal	0,117 (0,112)	0,148 (0,099)	0,303 (0,357)	0,266 (0,292)	0,153 (0,139)
Visita 5	0,125 (0,128)	0,147 (0,107)	0,314 (0,231)	0,288 (0,191)	0,160 (0,144)
Volumen del anillo neuro-retiniano (mm³)					
Basal	0,422 (0,178)	0,361 (0,133)	0,132 (0,898)	0,225 (0,067)	0,367 (0,168)
Visita 5	0,438 (0,178)	0,403 (0,201)	0,180 (0,132)	0,229 (0,115)	0,379 (0,196)
Relación excavación/papila					
Basal	0,243 (0,127)	0,284 (0,111)	0,482 (0,285)	0,426 (0,093)	0,288 (0,07)
Visita 5	0,268 (0,134) *	0,285 (0,124)	0,528 (0,174)	0,413 (0,941)	0,301 (0,17)
Medida de la morfología de la excavación					
Basal	-0,199 (0,076)	-0,162 (0,063)	-0,013 (0,098)	-0,111 (0,060)	-0,169 (0,080)
Visita 5	-0,186 (0,107)	-0,178 (0,058)	-0,033 (0,044)	-0,087 (0,042)	-0,165 (0,093)
Variación de la altura del contorno (mm)					
Basal	0,404 (0,100)	0,357 (0,099)	0,179 (0,109)	0,344 (0,090)	0,373 (0,106)
Visita 5	0,419 (0,102)	0,416 (0,105) *	0,356 (0,266)	0,377 (0,154)	0,411 (0,114) *
Espesor de la CFNR (mm)					
Basal	0,250 (0,055)	0,211 (0,058)	0,121 (0,052)	0,171 (0,047)	0,223 (0,063)
Visita 5	0,250 (0,060)	0,236 (0,067)	0,154 (0,062)	0,182 (0,053)	0,233 (0,066)
Desviación estándar de la topografía (µm)					
Basal	18,32 (5,86)	29,55 (11,99)	35,80 (7,07)	26,87 (13,90)	23,90 (11,17)
Visita 5	23,35 (8,89)	24,70 (12,18)	21,50 (7,77)	20,87 (12,29)	23,40 (10,33)

Tabla 4.4.6.1: Parámetros topográficos medios (desviación estándar) de las topografías papilares de los ojos derechos realizadas con el láser confocal Heidelberg en las visitas basal y final o quinta visita (12 meses). CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Los asteriscos indican diferencias significativas ($p < 0,05$) de ese parámetro entre la primera y la quinta visita (test de Student-Fisher para datos apareados).

El área de la excavación del grupo completo fue de 0,624 mm² (DE: 0,360) en la prueba basal y 0,639 mm² (DE: 0,351) en la última prueba (tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.2). La mayor excavación se encontró en los pacientes con GPAA (n = 2) con 1,088 mm² (DE: 0,646) seguidos de los de sospecha de

GPAA (n = 8) con $0,921 \text{ mm}^2$ (DE: 0.376). Los pacientes que presentaban una excavación menor fueron los clasificados como sin patología (n = 31) con un área de excavación en la topografía de seguimiento de $0,563 \text{ mm}^2$ (DE: 0,335). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del área de la excavación de la primera y de la quinta visitas en los diferentes grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$), excepto en el grupo de pacientes diagnosticados como sin patología donde hubo un aumento del área de la excavación estadísticamente significativo, pasando de $0,529 \text{ mm}^2$ a $0,563 \text{ mm}^2$ (test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$).

Mediante el análisis de la varianza se estudió si existían diferencias del área de excavación papilar entre los diferentes grupos diagnósticos. Como las diferencias fueron estadísticamente significativas, se analizaron los grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey. Con este test, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin patología y el de sospecha de GPAA ($p < 0,05$).

El área del anillo neuro-retiniano se comportó de forma inversa al área de la excavación, ya que estas dos medidas son complementarias, obteniéndose unos resultados en el grupo completo de 1.483 mm^2 (DE: 0.347) en la primera visita y de $1,475 \text{ mm}^2$ (DE: 0,361) en la última visita. En los ojos diagnosticados como sin patología (n = 31), se encontró una disminución significativa del área del anillo entre la primera y la última visita (test de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$), disminución que era complementaria al aumento significativo del área de la excavación que vimos anteriormente.

También estudiamos las diferencias del área del anillo neuro-retiniano entre los diferentes grupos diagnósticos, siendo éstas estadísticamente significativas (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Al analizar las diferencias de los grupos de dos en dos, solo fueron significativas las encontradas entre los ojos sin patología y con GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$; Tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.3).

El volumen de la excavación fue mayor en los ojos con GPAA (0,303 mm³ en la basal y 0,314 mm³ en la quinta visita; n = 2) y en los ojos con sospecha de GPAA (0,266 mm³ en la visita basal y 0,288 mm³ en la última visita; n = 8). Los ojos sin patología (n = 31) presentaron los volúmenes de excavación más bajos, con 0,117 mm³ en la primera y 0,125 en la última estimación, seguidos de los HTO (n = 20) con 0,148 mm³ en la primera y 0,147 mm³ en la última topografía (tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.4). El volumen de anillo neuro-retiniano se comportó de forma inversa al volumen de la excavación, como era de esperar, y los volúmenes mayores los encontramos en los ojos sin patología, seguidos de los ojos con HTO; los volúmenes menores los encontramos en los ojos con GPAA seguidos de los ojos con sospecha de GPAA (Tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.5). No existieron diferencias estadísticamente significativas ni del volumen de la excavación ni del volumen del anillo neuro-retiniano entre la topografía de la visita basal y la de la quinta visita en ninguno de los grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, p>0,05).

Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas tanto del volumen de la excavación como del volumen del anillo neuro-retiniano entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, p<0,05). Cuando se analizaron estas diferencias entre grupos, solo fueron estadísticamente significativas las apreciadas entre los grupos sin patología y sospecha de GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, p<0,05).

La relación área de la excavación/área del disco en el grupo total de ojos fue de 0,288 mm² (DE: 0,07) en la visita basal y de 0,301 mm² (DE: 0,17) en la última visita (tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.6). Las relaciones mayores se observaron en los ojos con GPAA (0,528 mm², DE: 0,174; n = 2) y en los sospechosos de GPAA (0,426 mm², DE: 0,093; n = 8). Las relaciones o ratios menores se encontraron en los ojos con HTO (0,285 mm²; n = 20) y sin patología (0,268 mm²; n = 31). Las diferencias de esta ratio entre la topografía basal y la realizada al final del estudio no fueron estadísticamente significativas en ningún grupo diagnóstico, exceptuando el grupo sin patología, en el que se

apreció un aumento significativo de la excavación (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$).

Sin embargo, existieron diferencias significativas de esta ratio entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Cuando se analizaron estas diferencias entre grupos, se encontró que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin patología y con GPAA, así como entre los grupos sin patología y con sospecha de GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$).

La medida de la morfología de la excavación fue de $-0,169$ (DE: 0,080) en la primera estimación y de $-0,165$ (DE: 0,093) en la última topografía en el grupo total de ojos ($n = 61$). Los valores menores se encontraron en los ojos sin patología ($-0,186$; $n = 31$) y en los ojos con HTO ($-0,178$; $n = 20$) mientras que los mayores se obtuvieron en los ojos con GPAA ($-0,013$; $n = 2$) y con sospecha de GPAA ($-0,087$; $n = 8$). Las diferencias de esta medida encontradas en la primera y última topografía (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$) no fueron significativamente diferentes en ninguno de los grupos diagnósticos, aunque se encontraron rozando la significación en el grupo de HTO, donde se apreció un descenso de los valores entre la primera y la quinta visita (Tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.7).

Se analizaron las diferencias de esta medida entre los diferentes grupos diagnósticos y las diferencias fueron estadísticamente significativas (Análisis de la varianza; $p < 0,05$). Cuando se analizaron las diferencias entre pares de grupos, fueron estadísticamente significativas las diferencias encontradas entre los grupos sin patología y sospecha de GPAA; sin patología y GPAA y también entre HTO y GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$).

La variación de la altura del contorno de la papila fue mayor en los pacientes sin patología (0,419 mm en la última visita; $n = 31$) y en los pacientes con HTO ($n = 20$) y, en éstos últimos, además se observó un aumento de este parámetro, que pasó de 0,357 mm (DE: 0,099) en la visita basal a 0,416 mm (DE: 0,105) en la última visita, siendo además esta diferencia estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$).

También se observó un incremento de este parámetro entre la visita basal y la última visita en los grupos con GPAA, sospecha de GPAA y en el grupo total de pacientes, aunque de éstas solo la encontrada en el último grupo total fue estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$). También se estudiaron mediante el análisis de la varianza las diferencias de este parámetro entre los diferentes grupos diagnósticos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$).

El espesor medio de la capa de fibras nerviosas en el grupo total de ojos ($n = 61$) fue de 0,223 mm (DE: 0,063) en la topografía basal y de 0,233 mm (DE: 0,066) en la última topografía, estando esta diferencia en el borde de la significación estadística. El mayor espesor se obtuvo en los ojos sin patología ($n = 31$), en el que midió 0,250 mm en las dos topografías, y el menor en los ojos con GPAA ($n = 2$), en el que midió 0,121 mm (DE: 0,052) en la topografía basal y 0,154 mm (DE: 0,062) en la última topografía. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de este parámetro entre las topografías inicial y final en ninguno de los grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$). Sin embargo, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas de este parámetro entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Al analizar estas diferencias, se comprobó que eran estadísticamente significativas las encontradas entre los grupos sin patología y con sospecha de GPAA así como entre los grupos sin patología y con GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$; Tabla 4.4.6.1; figura 4.4.6.9).

IV.6.1.2.- Ojos izquierdos

El área de la papila en el grupo de estudio completo ($n = 61$) fue de $2,121\text{mm}^2$ (DE: 0,389), siendo el área papilar más pequeña la de los pacientes con sospecha de GPAA ($n = 10$) con $2,139\text{ mm}^2$ y la mayor, la de los pacientes con hipertensión ocular ($n = 18$) con $2,181\text{ mm}^2$. No existieron diferencias significativas en el área papilar entre las topografías basal y quinta en ninguno de los grupos de estudio (test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p>0,05$; Tabla 4.4.6.2). Además, mediante el análisis de la varianza se estudió si existían diferencias del área de la papila entre los diferentes grupos diagnósticos, no siendo significativas.

El área de la papila de los ojos izquierdos fue similar a la de los ojos derechos tanto a nivel general como en grupos según diagnósticos, salvo en los diagnosticados de GPAA, que en los ojos derechos ($n = 2$) presentaron un área media de 1.964 mm^2 y los izquierdos ($n = 4$) de 2.163 mm^2 (Tabla 4.4.6.2, figura 4.4.6.1).

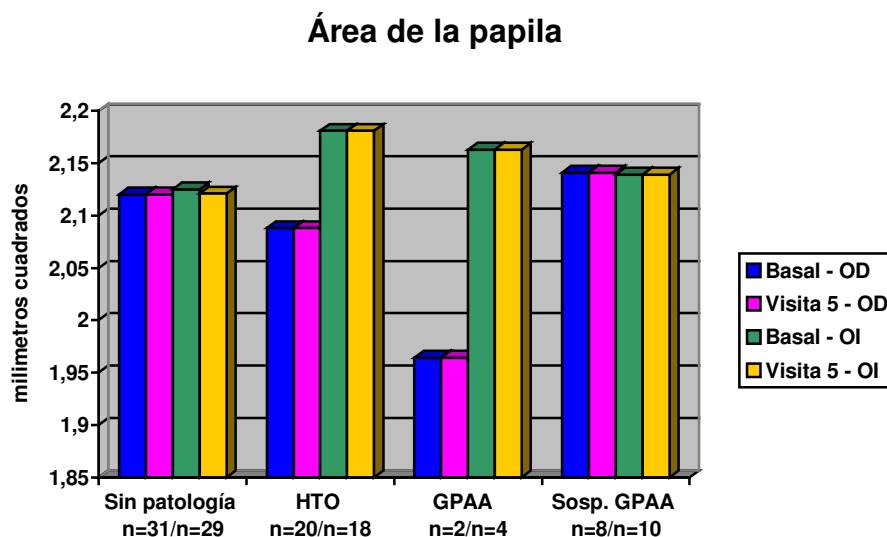


Figura 4.4.6.1: Área de la papila (mm^2) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. $n =$ número de ojos derechos/izquierdos.

El área de la excavación del grupo completo fue de 0,647 mm² (DE: 0,433) en la prueba basal y 0,628 mm² (DE: 0,399) en la última prueba. La mayor excavación se encontró en la última topografía de los pacientes con GPAA (n = 4) con 1,221 mm² (DE: 0,304) seguidos de los de sospecha de GPAA (n = 10) con 0,942 mm² (DE: 0.486). Los pacientes que presentaban una excavación menor fueron los clasificados como sin patología (n = 29), ya que presentaban un área de excavación en la topografía de seguimiento de 0,493 mm² (DE: 0,316). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del área de la excavación de la primera y de la quinta visitas en los diferentes grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, p>0,05).

Mediante el análisis de la varianza se estudió si existían diferencias del área de excavación papilar entre los diferentes grupos diagnósticos en estos ojos izquierdos. Como las diferencias fueron estadísticamente significativas, se analizaron los grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey. Con este test, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin patología y GPAA; sin patología y sospecha de GPAA; HTO y GPAA, así como entre HTO y sospecha de GPAA (p<0,05%).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores del área de la excavación papilar fueron similares en los ojos derechos e izquierdos, tanto en el grupo total de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2, figura 4.4.6.2).

Área de la excavación

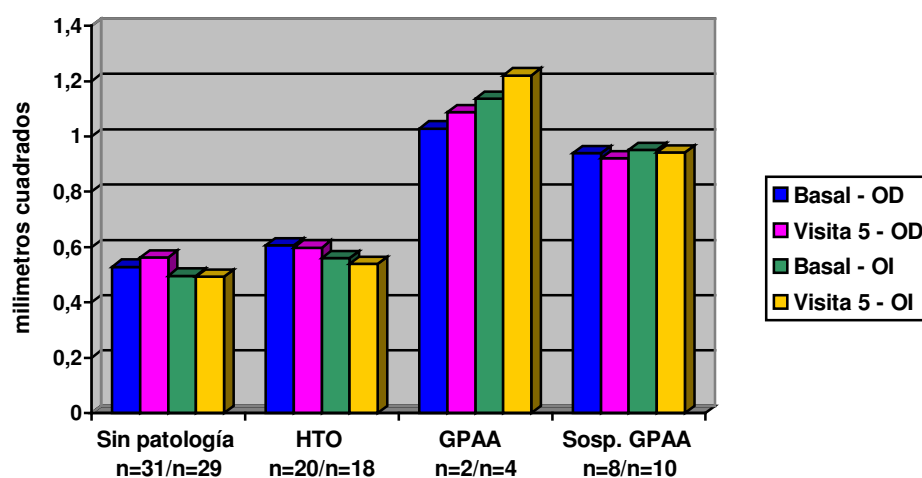


Figura 4.4.6.2: Área de la excavación (mm^2) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

El área del anillo neuro-retiniano se comportó de forma inversa al área de la excavación, ya que estas dos medidas son complementarias, obteniéndose unos resultados en el grupo completo de $1,497 \text{ mm}^2$ (DE: 0.411) en la primera visita y de $1,517 \text{ mm}^2$ (DE: 0,387) en la última visita. Como era de esperar, a la vista de los resultados obtenidos con el área de la excavación, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores del área del anillo de la topografía basal y final (visita quinta) en los diferentes grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$).

También estudiamos las diferencias del área del anillo neuro-retiniano entre los diferentes grupos diagnósticos, siendo éstas estadísticamente significativas (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Al analizar las diferencias de los grupos de dos en dos, fueron significativas las encontradas entre los grupos sin patología y GPAA; sin patología y sospecha de GPAA; HTO y GPAA así como HTO y sospecha de GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$; tabla 4.4.6.2).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores de este área fueron similares en los ojos derechos e izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2, figura 4.4.6.3).

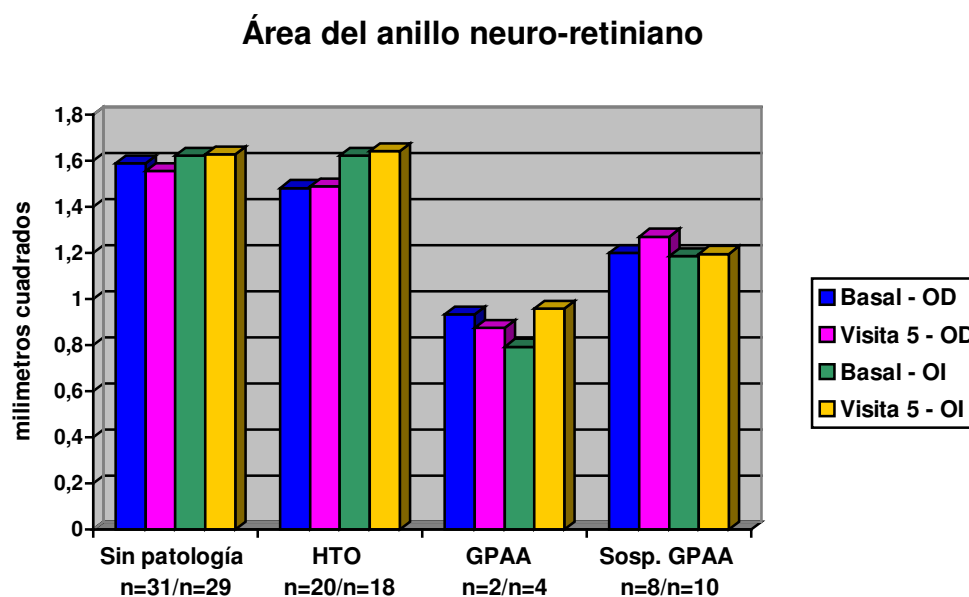


Figura 4.4.6.3. Área del anillo neuro-retiniano (mm^2) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

El volumen de la excavación fue mayor en los ojos con GPAA ($0,335 \text{ mm}^3$ en la basal y $0,298 \text{ mm}^3$ en la quinta visita; n = 4) y en los ojos con sospecha de GPAA ($0,249 \text{ mm}^3$ en la visita basal y $0,264 \text{ mm}^3$ en la última visita; n = 10). Los ojos sin patología (n = 29) presentaron los volúmenes de excavación más bajos, con $0,097 \text{ mm}^3$ en las dos estimaciones, seguidos de los ojos con HTO (n = 18) con $0,127 \text{ mm}^3$ en la primera y $0,119 \text{ mm}^3$ en la última topografía. El volumen de anillo neuro-retiniano se comportó de forma inversa al volumen de la excavación, como era de esperar, y los volúmenes mayores los encontramos en los ojos sin patología, seguidos de los ojos con

HTO; los volúmenes menores los encontramos en los ojos con GPAA seguidos de los ojos con sospecha de GPAA. No existieron diferencias estadísticamente significativas ni del volumen de la excavación ni del volumen del anillo neuro-retiniano entre la topografía de la visita basal y la de la quinta visita en ninguno de los grupos diagnósticos (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$).

Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas tanto del volumen de la excavación como del volumen del anillo neuro-retiniano entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Cuando se analizaron estas diferencias entre grupos, para el volumen de la excavación solo fueron estadísticamente significativas las apreciadas entre los grupos sin patología y GPAA; sin patología y sospecha de GPAA; HTO y GPAA así como entre los grupos con HTO y con sospecha de GPAA. En el volumen del anillo fueron significativas las diferencias encontradas entre los grupos sin patología y GPAA; sin patología y sospecha de GPAA así como HTO y GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores del volumen de la excavación fueron similares en los ojos derechos y en los ojos izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2; figura 4.4.6.4). Los valores del volumen del anillo neuro-retiniano también fueron similares en los dos ojos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2; figura 4.4.6.5).

Volumen de la excavación

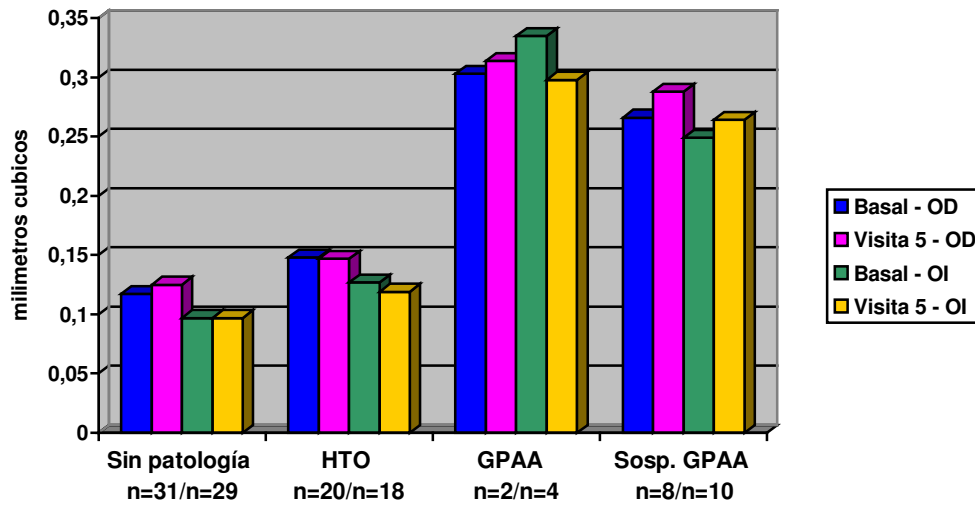


Figura 4.4.6.4. Volumen de la excavación (mm^3) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

Volumen del anillo neuroretiniano

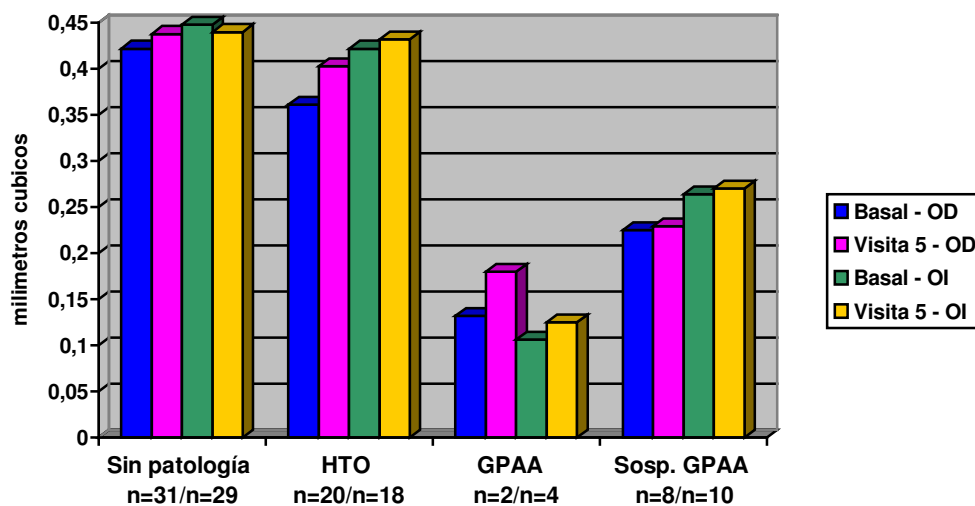


Figura 4.4.6.5. Volumen del anillo neuro-retiniano (mm^3) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azules y lilas) y en los ojos izquierdos (barras verdes y amarillas) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

La relación área de la excavación/área del disco en el grupo total de ojos fue de $0,298 \text{ mm}^2$ (DE: 0,173) en la visita basal y de $0,386 \text{ mm}^2$ (DE: 0,162) en la última visita. Las relaciones mayores se observaron en los ojos con GPAA ($0,626 \text{ mm}^2$, DE: 0,212; $n = 4$) y en los sospechosos de GPAA ($0,428 \text{ mm}^2$, DE: 0,160; $n = 10$). Las relaciones o ratios menores se encontraron en los ojos con hipertensión ocular ($0,246 \text{ mm}^2$; $n = 18$) y sin patología ($0,225 \text{ mm}^2$; $n = 29$). Las diferencias de esta ratio entre la topografía basal y la realizada al final del estudio no fueron estadísticamente significativas en ningún grupo diagnóstico (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,05$).

Sin embargo, existieron diferencias significativas de esta ratio entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Cuando se analizaron estas diferencias entre grupos, se encontró que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos sin patología y con GPAA; sin patología y con sospecha de GPAA; HTO y GPAA, así como entre los grupos con HTO y con sospecha de GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores de esta ratio fueron similares en los ojos derechos e izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2; figura 4.4.6.6).

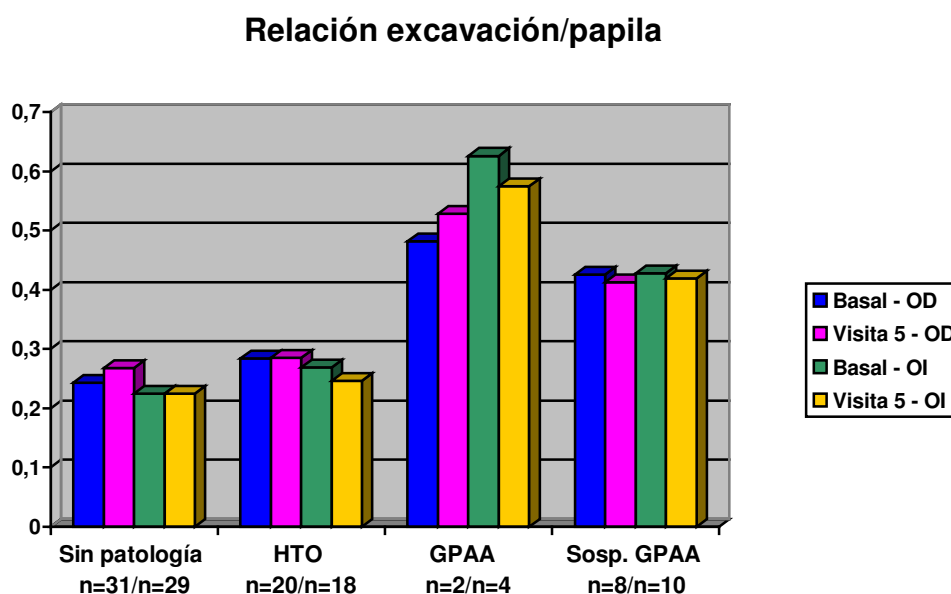


Figura 4.4.6.6. Relación área de la excavación/área de la papila, obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azules y lilas) y en los ojos izquierdos (barras verdes y amarillas) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

La medida de la morfología de la excavación fue de $-0,182$ (DE: 0,075) en la primera estimación y de $-0,182$ (DE: 0,084) en la última topografía en el grupo total de ojos ($n = 61$). Los valores menores se encontraron en los ojos sin patología ($-0,190$; $n = 29$) y en los ojos hipertensos oculares ($-0,214$; $n = 18$) mientras que los mayores se obtuvieron en los ojos con GPAA ($-0,091$; $n = 4$) y con sospecha de GPAA ($-0,128$; $n = 10$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores estimados en la primera y en la última topografía (test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$) en ninguno de los grupos diagnósticos.

Se analizó si existían diferencias de esta medida entre los diferentes grupos diagnósticos y se observaron diferencias estadísticamente significativas (Análisis de la varianza; $p < 0,05$). Cuando se analizaron las diferencias entre pares de grupos, fueron estadísticamente significativas las encontradas entre los grupos con HTO y con sospecha de GPAA así como HTO y GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores de este parámetro fueron menores en los izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos, excepto en el grupo sin patología, en el que este parámetro fue similar en los ojos derechos e izquierdos ($-0,186$ en los ojos derechos y $-0,190$ en los izquierdos; tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2; figura 4.4.6.7).

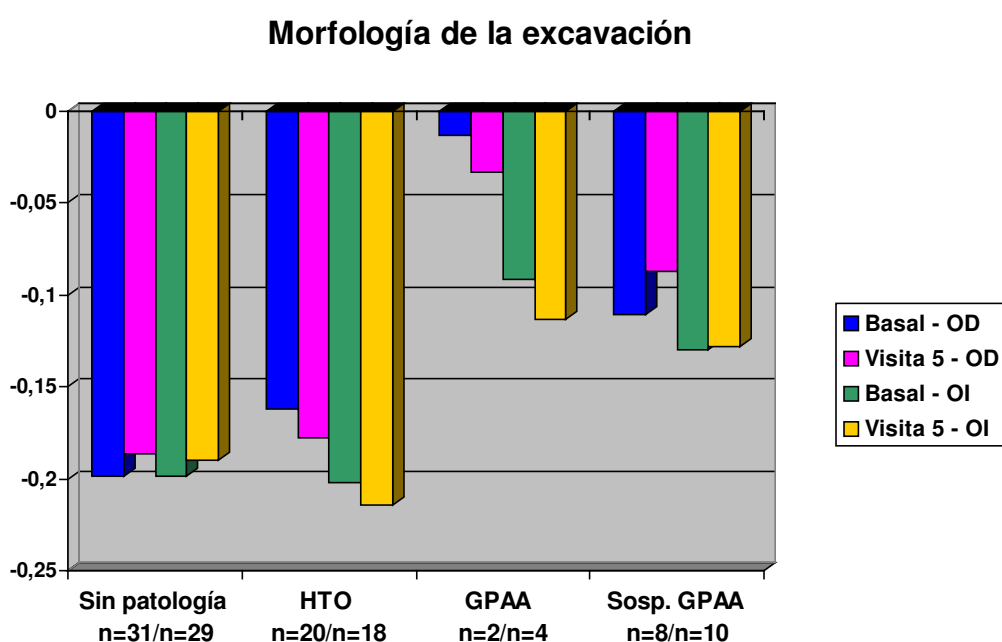


Figura 4.4.6.7. Medida de la morfología de la excavación, obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azules y lilas) y en los ojos izquierdos (barras verdes y amarillas) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

La variación de la altura del contorno de la papila fue mayor en los pacientes sin patología (0,413 mm en la última visita; n = 29) y en los pacientes hipertensos oculares (n = 18), y en éstos últimos además se observó un aumento de este parámetro, que pasó de 0,396 mm (DE: 0,108) en la visita basal a 0,434 mm (DE: 0,119) en la última visita, siendo además esta diferencia estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p < 0,01$). También se estudiaron mediante el análisis de la

varianza las diferencias de este parámetro entre los diferentes grupos diagnósticos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ($p>0,05$).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores de este parámetro fueron similares en los ojos derechos e izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos (Tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2; figura 4.4.6.8).

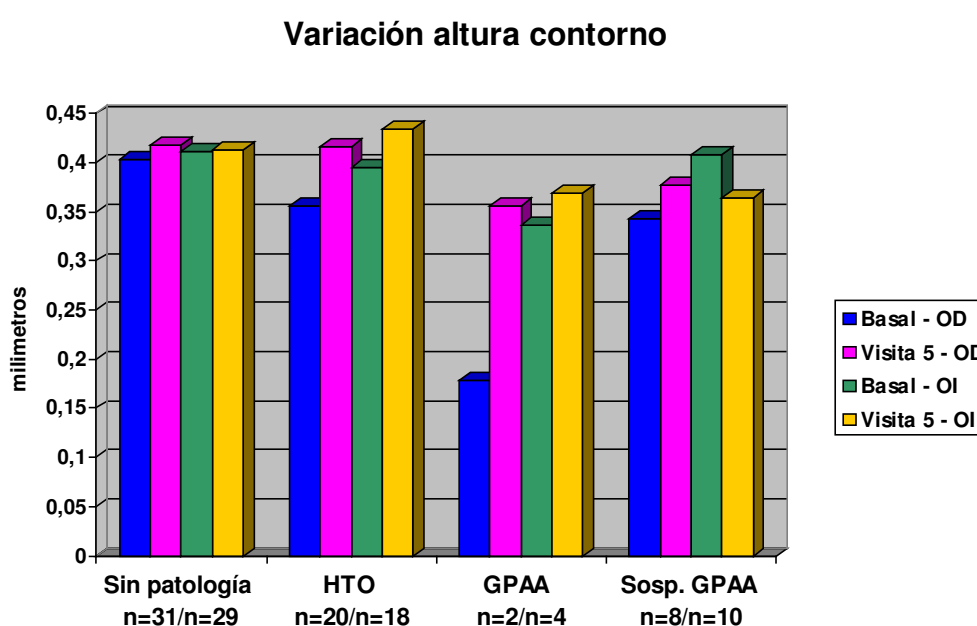


Figura 4.4.6.8: Variación de la altura del contorno papilar (mm) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

El espesor medio de la capa de fibras nerviosas en el grupo total de ojos ($n = 61$) fue de 0,227 mm (DE: 0,081) en la topografía basal y de 0,234 mm (DE: 0,081) en la última topografía. El mayor espesor se obtuvo en los ojos sin patología ($n = 29$), en el que midió 0,250 mm en las dos topografías, y el menor en los ojos con GPAA ($n = 4$), en el que midió 0,072 mm (DE: 0,070) en la topografía basal y 0,065 mm (DE: 0,071) en la última topografía. En los ojos

diagnosticados de HTO se observaron diferencias estadísticamente significativas de este parámetro entre las topografías inicial y final (Test de la t de Student-Fisher para datos apareados, $p > 0,05$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas de este parámetro entre los diferentes grupos diagnósticos (Análisis de la varianza, $p < 0,05$). Al analizar estas diferencias, se comprobó que eran estadísticamente significativas las encontradas entre los grupos sin patología y con GPAA; HTO y GPAA así como entre los grupos con GPAA y con sospecha de GPAA (Prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, $p < 0,05$; Tabla 4.4.6.1).

Aunque no realizamos comparaciones estadísticas entre los ojos derechos e izquierdos, observamos que los valores de este parámetro fueron menores en los izquierdos, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes grupos diagnósticos, excepto en el grupo de ojos diagnosticados de GPAA, donde los ojos derechos ($n = 2$) mostraron un espesor de esta capa de 0,154 mm, claramente superior al que mostraban los ojos izquierdos (0,065 mm; $n = 4$; tablas 4.4.6.1 y 4.4.6.2, figura 4.4.6.2).

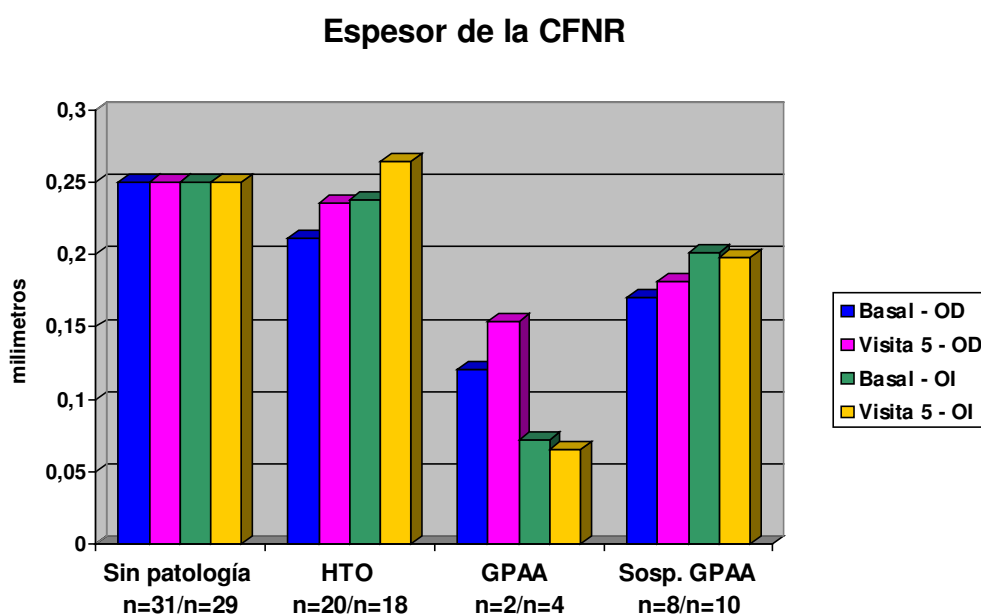


Figura 4.4.6.9. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (mm) obtenida con el HRT II en la visita basal y en la quinta y última visita en los ojos derechos (barras azul y lila) y en los ojos izquierdos (barras verde y amarilla) de los pacientes incluidos en el estudio, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión Ocular. GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Sosp.: Sospecha. n = número de ojos derechos/izquierdos.

Parámetros	PARÁMETROS TOPOGRÁFICOS MEDIOS (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) EN LOS OJOS IZQUIERDOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 29	HTO n = 18	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 61
Área de la papila (mm²)					
Basal	2,125 (0,386)	2,181 (0,321)	2,163 (0,440)	2,139 (0,395)	2,146 (0,364)
Visita 5	2,121 (0,389)	2,181 (0,321)	2,163 (0,440)	2,139 (0,395)	2,144 (0,365)
Área de la excavación (mm²)					
Basal	0,496 (0,328)	0,560 (0,307)	1,137 (0,561)	0,951 (0,461)	0,647 (0,433)
Visita 5	0,493 (0,316)	0,539 (0,278)	1,221 (0,304)	0,942 (0,486)	0,628 (0,399)
Área de anillo neuro-retiniano (mm²)					
Basal	1,622 (0,305)	1,623 (0,399)	0,793 (0,407)	1,187 (0,262)	1,497 (0,411)
Visita 5	1,627 (0,312)	1,642 (0,370)	0,958 (0,463)	1,196 (0,204)	1,517 (0,387)
Volumen de la excavación (mm³)					
Basal	0,097 (0,092)	0,127 (0,093)	0,335 (0,170)	0,249 (0,183)	0,146 (0,135)
Visita 5	0,097 (0,089)	0,119 (0,082)	0,298 (0,163)	0,264 (0,194)	0,144 (0,133)
Volumen del anillo neuro-retiniano (mm³)					
Basal	0,448 (0,154)	0,422 (0,206)	0,106 (0,080)	0,264 (0,084)	0,388 (0,185)
Visita 5	0,440 (0,148)	0,432 (0,240)	0,125 (0,062)	0,270 (0,069)	0,389 (0,190)
Relación excavación/papila					
Basal	0,225 (0,116)	0,269 (0,131)	0,626 (0,212)	0,428 (0,160)	0,298 (0,173)
Visita 5	0,225 (0,115)	0,246 (0,123)	0,575 (0,169)	0,419 (0,159)	0,286 (0,162)
Medida de la morfología de la excavación					
Basal	-0,199 (0,014)	-0,202 (0,049)	-0,091 (0,102)	-0,130 (0,062)	-0,182 (0,075)
Visita 5	-0,190 (0,014)	-0,214 (0,083)	-0,113 (0,073)	-0,128 (0,068)	-0,182 (0,084)
Variación de la altura del contorno (mm)					
Basal	0,412 (0,116)	0,396 (0,108)	0,337 (0,072)	0,409 (0,132)	0,402 (0,113)
Visita 5	0,413 (0,107)	0,434 (0,119) **	0,369 (0,120)	0,364 (0,097)	0,408 (0,110)
Espesor de la CFNR (mm)					
Basal	0,250 (0,066)	0,238 (0,070)	0,072 (0,070)	0,202 (0,076)	0,227 (0,081)
Visita 5	0,250 (0,058)	0,265 (0,069) *	0,065 (0,071)	0,198 (0,077)	0,234 (0,081)
Desviación estándar de la topografía (µm)					
Basal	23,13 (11,36)	22,44 (10,58)	26,50 (3,109)	29,70 (14,74)	24,22 (11,48)
Visita 5	20,75 (7,80)	18,94 (9,40)	25,75 (6,89)	28,30 (13,55)	21,78 (9,72)

Tabla 4.4.6.2: Parámetros topográficos medios (desviación estándar) de las topografías papilares de los ojos izquierdos realizadas con el láser confocal Heidelberg en las visitas basal y final o quinta visita (12 meses). CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Los asteriscos indican diferencias significativas de ese parámetro entre la primera y la quinta visita (test de Student-Fisher para datos apareados). Nivel de significación: (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$.

IV.6.2.- Análisis de los resultados del análisis de regresión de Moorfields

Como hemos visto antes, el topógrafo papilar HRT II tiene un software que realiza un análisis de la excavación papilar mediante un método estadístico llamado análisis de regresión del Moorfields. Este método analiza la excavación papilar tanto globalmente como por sectores (Tablas 4.4.6.2.1 y 4.4.6.2.2) y clasifica las papilas según su topografía tres categorías diagnósticas: “dentro de los límites normales”, “en los límites de la normalidad” y “fuera de los límites normales”.

En este estudio hemos utilizado este método en los 61 ojos derechos y 61 ojos izquierdos de 66 pacientes que tenían una topografía papilar basal y una final fiables, para poder valorar si este método podía detectar un empeoramiento de la topografía papilar a lo largo del estudio. A continuación vamos a ver los resultados obtenidos mediante este método, primero en los ojos derechos y luego en los izquierdos.

IV.6.2.1.- Ojos derechos

En la primera visita o visita basal, de los 61 ojos derechos estudiados, el análisis de regresión del Moorfields clasificó 39 ojos como “dentro de los límites normales”, 9 ojos como “fuera de límites normales” y 13 ojos como “en los límites de la normalidad”. En la última visita se produjo un aumento de los clasificados como “dentro de los límites normales” a expensas de los ojos “en los límites de la normalidad” (Tablas 4.4.6.2.1 y 4.4.6.2.2).

Si observamos el análisis por sectores, también podemos apreciar en muchos de ellos un aumento de los diagnósticos “dentro de la normalidad” en la última visita, a expensas de los diagnósticos “en los límites de la normalidad” y en menor medida de los “fuera de límites normales” (tablas 4.4.6.2.1 y 4.4.6.2.2).

Cuando observamos los resultados de diagnóstico de este método en los diferentes grupos de diagnóstico clínico, observamos que los ojos clasificados como sin patología (n = 31) presentaron siempre el mayor porcentaje de diagnósticos “dentro de los límites normales”, observándose un

aumento de los mismos en la última visita. También observamos que los diagnósticos “fuera de límites normales” descendieron en la última topografía, permaneciendo estables los de la región nasal superior y nasal inferior.

Los ojos hipertensos oculares (n = 20) presentaron también un porcentaje elevado de diagnósticos “dentro de límites normales” tanto en el análisis global de la papila como en el análisis por sectores, llegando incluso a superar en algunos sectores (temporal, temporal superior, temporal inferior y nasal inferior) los porcentajes obtenidos de este diagnóstico en los ojos normales. También en hipertensos oculares se encontró una mayor proporción de diagnósticos “fuera de límites normales” y “en los límites de la normalidad” que en los ojos sin patología (Tablas 4.4.6.2.1 y 4.4.6.2.2).

En los ojos derechos con GPAA (n = 2), el análisis global estuvo “fuera de los límites normales” y sector temporal estuvo “dentro de los límites normales” en el 100% de los casos. Todos los demás sectores estuvieron “fuera de los límites normales” en el 50% de los pacientes.

Los ojos con sospecha de GPAA (n = 8) fueron los que mayor porcentaje de clasificaciones “en los límites de la normalidad” presentaron, tanto en el diagnóstico global como en casi todos los sectores. El sector temporal también fue diagnosticado como “dentro de límites normales” en el 100% de los ojos de este grupo. Por último, y solo presentó el diagnóstico de “fuera de límites normales” en el 25% de los ojos en el sector temporal inferior y en el 12,5% de los ojos en el sector nasal superior (Tablas 4.4.6.2.1 y 4.4.6.2.2).

	ANÁLISIS DE REGRESIÓN DEL MOORFIELDS EN LOS OJOS DERECHOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO (TOPOGRAFÍA BASAL)				
	Sin patología n = 31	HTO n = 20	GPAA n = 2	Sosp. GPAA n = 8	Total n = 61
ANÁLISIS GLOBAL					
Fuera límites normales	2 (6,5%)	2 (10%)	2 (100%)	3 (37,5%)	9 (14,8%)
Dentro límites normales	25 (80,6%)	14 (70%)	0	0	39 (63,9%)
En los límites	4 (12,9%)	4 (20%)	0	5 (62,5%)	13 (21,3%)
SECTOR TEMPORAL:					
Fuera límites normales	0	0	0	0	0
Dentro límites normales	30 (96,8%)	20 (100%)	2 (100%)	7 (87,5%)	59 (96,7%)
En los límites	1 (3,2%)	0	0	1 (12,5%)	2 (3,3%)
SECTOR TEMPORAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	1 (50%)	0	1 (1,6%)
Dentro límites normales	29 (93,5%)	20 (100%)	0	6 (75%)	55 (90,2)
En los límites	2 (6,5%)	0	1 (50%)	2 (25%)	5 (8,2%)
SECTOR TEMPORAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,2%)	1 (5%)	1 (50%)	1 (12,5%)	4 (6,6%)
Dentro límites normales	28 (90,3%)	18 (90%)	1 (50%)	4 (50%)	51 (83,6%)
En los límites	2 (6,5%)	1 (5%)	0	3 (37,5%)	6 (9,8%)
SECTOR NASAL:					
Fuera límites normales	1 (3,2%)	1 (5%)	1 (50%)	0	3 (4,9%)
Dentro límites normales	29 (93,5%)	18 (90%)	1 (50%)	3 (37,5%)	51 (83,6%)
En los límites	1 (3,2%)	1 (5%)	0	5 (62,5%)	7 (11,5%)
SECTOR NASAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	2 (6,5%)	1 (5%)	1 (50%)	2 (25%)	6 (9,8%)
Dentro límites normales	26 (83,9%)	16 (80%)	0	4 (50%)	46 (75,4%)
En los límites	3 (9,7%)	3 (15%)	1 (50%)	2 (25%)	9 (14,8%)
SECTOR NASAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,2%)	1 (5%)	1 (50%)	0	3 (4,9%)
Dentro límites normales	27 (87,1%)	19 (95%)	1 (50%)	7 (87,5%)	54 (88,5%)
En los límites	3 (9,7%)	0	0	1 (12,5%)	4 (6,6%)

Tabla 4.4.6.2.1: Resultados del análisis de regresión del Moorfields del HRT II en los ojos derechos en los diferentes grupos de diagnóstico clínico (topografía basal). HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

	ANÁLISIS DE REGRESIÓN DEL MOORFIELDS DE LOS OJOS DERECHOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO (TOPOGRAFÍA FINAL)				
	Normal n = 31	HTO n = 20	GPAA n = 2	Sosp. GPAA n = 8	Total n = 61
ANÁLISIS GLOBAL					
Fuera límites normales	2 (6,5%)	2 (10%)	2 (100%)	3 (37,5%)	9 (14,8%)
Dentro límites normales	27 (87,1%)	16 (80%)	0	2 (25%)	45 (73,8%)
En los límites	2 (6,5%)	2 (10%)	0	3 (37,5%)	7 (11,5%)
SECTOR TEMPORAL:					
Fuera límites normales	0	0	0	0	0
Dentro límites normales	30 (96,8%)	20 (100%)	2 (100%)	8 (100%)	60 (98,4%)
En los límites	1 (3,2%)	0	0	0	1 (1,6%)
SECTOR TEMPORAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	1 (50%)	0	1 (1,6%)
Dentro límites normales	29 (93,5%)	19 (95%)	0	6 (75%)	54 (88,5%)
En los límites	2 (6,5%)	1 (5%)	1 (50%)	2 (25%)	6 (9,8%)
SECTOR TEMPORAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	0	1 (5%)	0	2 (25%)	3 (4,9%)
Dentro límites normales	28 (90,3%)	19 (95%)	1 (50%)	5 (62,5%)	53 (86,9%)
En los límites	3 (9,7%)	0	1 (50%)	1 (12,5%)	5 (8,2%)
SECTOR NASAL:					
Fuera límites normales	0	0	1 (50%)	0	1 (1,6%)
Dentro límites normales	30 (96,8%)	19 (95%)	1 (50%)	5 (62,5%)	55 (90,2%)
En los límites	1 (3,2%)	1 (5%)	0	3 (37,5%)	5 (8,2%)
SECTOR NASAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,2%)	1 (5%)	1 (50%)	1 (12,5%)	4 (6,6%)
Dentro límites normales	28 (90,3%)	17 (85%)	0	4 (50,0%)	49 (80,3%)
En los límites	2 (6,5%)	2 (10%)	1 (50%)	3 (37,5%)	8 (13,1%)
SECTOR NASAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,2%)	1 (5%)	1 (50%)	0	3 (4,9%)
Dentro límites normales	29 (93,5%)	19 (95%)	1 (50%)	7 (87,5%)	56 (91,8%)
En los límites	1 (3,2%)	0	0	1 (12,5%)	2 (3,3%)

Tabla 4.4.6.2.2: Resultados del análisis de regresión de Moorfields del HRT II en los ojos derechos en los diferentes grupos de diagnóstico clínico (topografía final: quinta visita). HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

IV.6.2.2.- Ojos izquierdos

En la primera visita o visita basal, de los 61 ojos izquierdos estudiados, el análisis de regresión del Moorfields clasificó 41 ojos como “dentro de los límites normales”, 9 ojos como “fuera de límites normales” y 11 ojos como “en los límites de la normalidad”. En la última visita se produjo un aumento de los clasificados como “dentro de los límites normales” a expensas de los pacientes clasificados como “fuera de los límites normales”. En el análisis por sectores también se apreció un ligero aumento de los diagnósticos “dentro de los límites normales” en la última visita, a expensas de los diagnósticos “en los límites de la normalidad” y en menor medida de los “fuera de límites normales” (Tablas 4.4.6.2.3 y 4.4.6.2.4).

Los ojos izquierdos clasificados como sin patología presentaron un elevado porcentaje de diagnósticos “dentro de los límites normales”. Los diagnósticos “fuera de límites normales” y “en los límites de la normalidad” también se observaron en un porcentaje bajo de pacientes y los tres diagnósticos permanecieron estables en las dos topografías.

Los ojos hipertensos oculares presentaron también un porcentaje elevado de diagnósticos “dentro de los límites normales” tanto en el diagnóstico global como en el diagnóstico por sectores, llegando incluso a superar en algunos sectores (temporal y temporal inferior) a los ojos normales. Salvo en el sector nasal superior, donde encontramos una leve disminución del porcentaje de diagnósticos “dentro de los límites normales” en la prueba basal, en el resto de sectores no hubo cambios en la última topografía o se apreció un aumento de diagnósticos “dentro de los límites normales” (Tablas 4.4.6.2.3 y 4.4.6.2.4).

De los ojos con GPAA, el diagnóstico fue de “fuera de los límites normales” en 3 de los 4 ojos (75%), tanto en la topografía inicial como en la final. En el análisis por sectores, en la topografía final aumentaron los diagnósticos “fuera de los límites normales” en el sector temporal y disminuyeron en los sectores temporal superior, temporal inferior, nasal superior y nasal inferior.

En los ojos con sospecha de GPAA, el diagnóstico fue de “fuera de los límites normales en un 60% de los casos en las dos topografías. En el análisis por sectores, sin embargo, predominó la clasificación “dentro de límites normales” manteniéndose estos resultados en las dos topografías. Además se observó una disminución de los diagnósticos “fuera de los límites normales” en los sectores temporal y nasal inferior, y un aumento de este diagnóstico en el sector nasal superior (Tablas 4.4.6.2.3 y 4.4.6.2.4).

	ANÁLISIS DE REGRESIÓN DEL MOORFIELDS EN LOS OJOS IZQUIERDOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO (TOPOGRAFÍA BASAL)				
	Sin patología n = 29	HTO n = 18	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 61
ANÁLISIS GLOBAL					
Fuera límites normales	1 (3,4%)	1 (5.6%)	3 (75%)	6 (60%)	11 (18%)
Dentro límites normales	24 (82,8%)	13 (72.2%)	1 (25%)	3 (30%)	41 (67.2%)
En los límites	4 (13,8%)	4 (22.2%)	0	1 (10%)	9 (14.8%)
SECTOR TEMPORAL:					
Fuera límites normales	0	0	1 (25%)	2 (20%)	3 (4.9%)
Dentro límites normales	28 (93,1%)	17 (94.4 %)	2 (50%)	8 (80%)	54 (88.5%)
En los límites	2 (6,9%)	1 (5.6%)	1 (25%)	0	4 (6.6%)
SECTOR TEMPORAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	3 (75%)	0	3 (4.9%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	18 (100%)	1 (25%)	9 (90%)	56 (91.8%)
En los límites	1 (3,4%)	0	0	1 (10%)	2 (3.3%)
SECTOR TEMPORAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,4%)	1 (5.6%)	3 (75%)	2 (20%)	7(11.5%)
Dentro límites normales	27 (93,1%)	16 (88.9%)	1 (25%)	6 (60%)	50 (82%)
En los límites	1 (3,4%)	1 (5.6%)	0	2 (20%)	4 (6.6%)
SECTOR NASAL:					
Fuera límites normales	0	0	3 (75%)	2 (20%)	5 (8.2%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	16 (88.9%)	1 (25%)	8 (80%)	53 (86.9%)
En los límites	1 (3,4%)	2 (11.1%)	0	0	3 (4.9%)
SECTOR NASAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	3 (75%)	0	3 (4.9%)
Dentro límites normales	27 (93,1%)	17 (94.4%)	1 (25%)	6 (60%)	51 (83.6%)
En los límites	2 (6,9%)	1 (5.6%)	0	4 (40%)	7 (11.5%)
SECTOR NASAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	0	1 (5.6%)	2 (50%)	5 (50%)	8 (13.1%)
Dentro límites normales	27 (93,1%)	17 (94.4%)	1 (25%)	5 (50%)	50 (82%)
En los límites	2 (6,9%)	0	1 (25%)	0	3 (4.9%)

Tabla 4.4.6.2.3: Resultados del análisis de regresión de Moorfields del HRT II en los ojos izquierdos en los diferentes grupos de diagnóstico clínico (topografía basal). HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

	ANÁLISIS DE REGRESIÓN DEL MOORFIELDS EN LOS OJOS IZQUIERDOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO (TOPOGRAFÍA FINAL)				
	Sin patología n = 29	HTO n = 18	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n =10	Total n = 61
ANÁLISIS GLOBAL					
Fuera límites normales	1 (3,4%)	0	3 (75%)	6 (60%)	10 (16,4%)
Dentro límites normales	24 (82,8%)	15 (83,3%)	1 (25%)	2 (20%)	42 (68,9%)
En los límites	4 (13,8)	3 (16,7%)	0	2 (20%)	9 (14,8%)
SECTOR TEMPORAL:					
Fuera límites normales	0	0	2 (50%)	0	2 (3,3%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	18 (100%)	2 (50%)	7 (70%)	55 (90,2%)
En los límites	1 (3,4%)	0	0	3 (30%)	4 (6,6%)
SECTOR TEMPORAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	2 (50%)	0	2 (3,3%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	17(94,4%)	2 (50%)	9 (90%)	56 (91,8%)
En los límites	1 (3,4%)	1 (5,6%)	0	1 (10%)	3 (4,9%)
SECTOR TEMPORAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	1 (3,4%)	0	2 (50%)	2 (20%)	5 (8,2%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	18 (100%)	1 (25%)	5 (50%)	52 (85,2%)
En los límites	0	0	1 (25%)	3 (30%)	4 (6,6%)
SECTOR NASAL:					
Fuera límites normales	0	0	3 (75%)	2 (20%)	5 (8,2%)
Dentro límites normales	28 (96,6%)	17 (94,4%)	1 (25%)	8 (80%)	54 (88,5%)
En los límites	1 (3,4%)	1 (5,6%)	0	0	2 (3,3%)
SECTOR NASAL SUPERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	2 (50%)	1 (10%)	3 (4,9%)
Dentro límites normales	27 (93,1%)	16 (88,9%)	2 (50%)	6 (60%)	51 (83,6%)
En los límites	2 (6,9%)	2 (11,1%)	0	3 (30%)	7 (11,5%)
SECTOR NASAL INFERIOR:					
Fuera límites normales	0	0	1 (25%)	4 (40%)	5 (8,2%)
Dentro límites normales	26 (88,7%)	17 (94,4%)	2 (50%)	5 (50%)	50 (82%)
En los límites	3 (10,3%)	1 (5,6%)	1 (25%)	1 (10%)	6 (9,8%)

Tabla 4.4.6.2.4: Resultados del análisis de regresión de Moorfields del HRT II en los ojos izquierdos en los diferentes grupos de diagnóstico clínico (topografía final: quinta visita). HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

IV.6.3.- Concordancia de diagnósticos

Para analizar el grado de concordancia entre el Diagnóstico Clínico Final y el efectuado por el topógrafo láser confocal HRT II, según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields, volvimos a seleccionar solamente los ojos con topografías basales y de seguimiento validas, es decir, 61 ojos derechos y 61 ojos izquierdos correspondientes a 66 pacientes. En estos ojos, se valoró mediante una tabla de contingencia el grado de coincidencia entre los tres diagnósticos clínicos: sin patología/HTO, GPAA y sospecha de GPAA realizados por el investigador, con los diagnósticos “dentro de límites normales”, “fuera de límites normales” y “en los límites de la normalidad”, efectuados por la clasificación del análisis de regresión del Moorfields (Tabla 4.4.6.3.1).

		Diagnóstico Clínico Final		
		Sin patología/HTO	GPAA	Sospecha GPAA
Diagnóstico por la clasificación del análisis de regresión del Moorfields del HRT II	Ojos Derechos			
	Dentro de los límites normales	43 (84.3%)		2 (25%)
	Fuera de los límites normales	4 (7.8%)	2 (100%)	3 (37.5%)
	En los límites de la normalidad	4 (7.8%)		3 (37.5%)
	Ojos Izquierdos			
	Dentro de los límites normales	39 (83.0%)	1 (25%)	2 (20%)
	Fuera de los límites normales	1 (2.1%)	3 (75%)	6 (60%)
	En los límites de la normalidad	7 (14.9%)		2 (20%)
	Total			
	Sin patología/HTO	82 (83.6%)	1 (16,7%)	4 (22.2%)
	GPAA	5 (5.2%)	5 (83.3%)	9 (50.0%)
	Sospecha GPAA	11(11.2%)		5 (27.8%)

Tabla 4.4.6.3.1. Porcentaje de coincidencia entre diagnóstico clínico final y diagnóstico realizado por el análisis de regresión del Moorfields del topógrafo HRT II. El diagnóstico clínico “sin patología” y el de “hipertensión ocular” equivaldrían al diagnóstico “dentro de los límites normales”, el de “sospecha de glaucoma” al de “en los límites de la normalidad” y, por último, el de “Glaucoma primario de ángulo abierto” a “fuera de los límites normales”. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto.

Los diagnósticos coincidieron en 92 de los 122 ojos (75%) analizados. El diagnóstico según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields del topógrafo HRT II coincidió con el diagnóstico clínico final en 82 (83,6%) de los 98 ojos sin patología/Hipertensión ocular, en 5 (83,3%) de los 6 ojos con GPAA y en 5 (27,7%) de los 18 ojos clasificados como sospecha de GPAA (Tabla 4.4.6.3.1).

La clasificación del análisis de regresión del Moorfields del topógrafo HRT II diagnosticó un 15,5% de los ojos de GPAA (19 ojos), 3 veces más de los diagnosticados mediante diagnóstico clínico (6 ojos; 4,9%). Ambos diagnosticaron un número similar de ojos de sospecha de GPAA, un 13,1% (16 ojos) mediante la clasificación del Moorfields y un 14,7% (18 ojos) mediante el diagnóstico clínico. Por último, fueron clasificados como sin patología 98 ojos (80,3%) mediante diagnóstico clínico, y 87 ojos (71,3%) mediante la clasificación del Moorfields del topógrafo (Tabla 4.4.6.3.1).

IV.6.4.- Sensibilidad y especificidad

Para poder calcular la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico del topógrafo láser confocal HRT II según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields, se procedió de dos formas:

En la primera, se agruparon los diagnósticos clínicos sin patología con HTO por un lado como diagnóstico negativo de glaucoma, y por otro los diagnósticos GPAA y sospecha de GPAA como diagnóstico positivo de glaucoma. Los resultados de la clasificación de Moorfields fueron agrupados de igual forma, por una parte, “fuera de límites normales” y “en los límites de la normalidad” como diagnóstico positivo de glaucoma; y por otra se dejó sin agrupar “dentro de los límites normales” como diagnóstico negativo de glaucoma.

En un segundo procedimiento, se agruparon los diagnósticos clínicos finales: sin patología, HTO y sospecha de GPAA como diagnóstico negativo de glaucoma; considerando el diagnóstico GPAA como diagnóstico positivo de glaucoma. Los resultados de la clasificación de Moorfields fueron agrupados de

igual forma, por una parte, “dentro de límites normales” y “en los límites de la normalidad” como diagnóstico negativo de glaucoma; y por otra se dejó sin agrupar “fuera de límites normales” como diagnóstico positivo de glaucoma.

En los dos procedimientos se realizaron tablas de contingencia 2 x 2 entre el diagnóstico clínico final y el diagnóstico efectuado por la clasificación del Moorfields, globalmente y por sectores. Con los resultados de estas tablas, y siguiendo las formulas descritas en pacientes y métodos, se calcularon la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y las razones de probabilidad positivas y negativas. Se estudiaron los ojos derechos e izquierdos por separado y posteriormente los ojos totales. Los resultados están reflejados en las tablas 4.4.6.4.1 y 4.4.6.4.2.

Con el primer procedimiento (Tabla 4.4.6.4.1) se observó que los sectores más específicos para el diagnóstico de glaucoma fueron los sectores temporal (98%) y nasal (95,9%) en los ojos totales. En los ojos izquierdos también destacaron los sectores temporal superior (95,7%) y temporal inferior (97,9%).

Los sectores más sensibles para el diagnóstico de glaucoma fueron el temporal inferior (50%) y nasal superior (50%) en los ojos totales. En los ojos derechos también destacaron los sectores temporal superior (40%) y nasal (40%) y, en los izquierdos, el nasal inferior (50%).

El análisis global mostró una especificidad del 83,7% y una sensibilidad del 79,3%. Los resultados fueron similares al estudiar los dos ojos por separado.

Con el segundo procedimiento (Tabla 4.4.6.4.2) se apreció un aumento de la sensibilidad y la especificidad, tanto a nivel global como por sectores, aunque al estudiar los ojos por separado puede observarse en algún sector una disminución de los valores.

Los sectores más específicos para el diagnóstico de glaucoma con este procedimiento fueron los sectores temporal (99,9%) y temporal superior (99,9%) en los ojos totales. En los ojos derechos también destacó el sector nasal (99%).

Los sectores más sensibles en el total de los ojos fueron: el nasal (66,7%), el nasal superior (50%) y el temporal superior (50%). En los ojos derechos también destacó el sector nasal inferior (50%), y en los izquierdos el temporal (50%) y el temporal superior (50%).

El análisis global mostró una especificidad del 87,9% y una sensibilidad del 83,3%. Los resultados de la especificidad fueron similares al estudiar los ojos por separado; sin embargo la sensibilidad en los ojos derechos fue del 99,9% y en los izquierdos del 75%.

OJOS DERECHOS	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	84,3%	80%	57%	88%	5,1	4,2
Temporal	98%	0%	0%	83,3%	0	0,9
Temporal sup	94,1%	40,0%	57,1%	88,8%	6,6	1,5
Temporal inf	92,2%	40,0%	50%	88,7%	5	1,5
Nasal	96,1%	40,0%	66,6%	89,1%	10	1,6
Nasal sup	88,2%	60,0%	50%	91,8%	5	2,2
Nasal inf	94,1%	20,0%	40%	85,7%	3,3	1,1
OJOS IZQUIERDOS	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	83,0%	78,6%	57,9%	92,8%	4,58	3,7
Temporal	97,9%	35,7%	83,3%	83,6%	11,6	1,5
Temporal sup	95,7%	21,4%	60%	80,6%	4,2	1,2
Temporal inf	97,9%	57,1%	88,8%	88,5%	19	2,2
Nasal	95,7%	35,7%	71,4%	83,3%	7	1,5
Nasal sup	91,5%	42,9%	60%	84,3%	4,6	1,6
Nasal inf	91,5%	50%	63,6%	86%	5,5	1,82
TOTAL	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	83,7%	79,3%	54,3%	94,3%	4,6	3,9
Temporal	98%	20,8%	71,4%	83,5%	20	1,2
Temporal sup	94,9%	29,2%	58,3%	84,5%	4,8	1,3
Temporal inf	94,9%	50%	70,6%	88,6%	8,3	1,8
Nasal	95,9%	37,5%	69,2%	86,2%	7,4	1,5
Nasal sup	89,9%	50%	54,5%	88%	4,5	1,8
Nasal inf	92,9%	37,5%	56,3%	85,8%	4,6	1,5

Tabla 4.4.6.4.1: Resultados de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidad y razón de probabilidad negativa en los ojos derechos, ojos izquierdos y todos los ojos (Total), obtenidos mediante el análisis de concordancia entre el diagnóstico clínico final y el diagnóstico del topógrafo Heidelberg, según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields. Se agruparon los diagnósticos clínicos "sin patología" e "hipertensión ocular" por un lado (diagnóstico negativo de glaucoma), y por otro los diagnósticos clínicos "glaucoma primario de ángulo abierto" y "sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto (diagnóstico positivo de glaucoma). También se agruparon los diagnósticos de la clasificación del Moorfields: El diagnóstico "en los límites de la normalidad se agrupó con el diagnóstico "fuera de límites normales" (diagnóstico positivo de glaucoma), dejando sin agrupar "dentro de los límites normales" (diagnóstico negativo de glaucoma).

OJOS DERECHOS	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	88,1%	99%	22,2%	100%	8,3	0
Temporal	99,9%	0%	0	96,7%	0	1
Temporal sup	99%	50%	100%	98,3%	50	2
Temporal inf	94,9%	0	0	96,5%	0	0,9
Nasal	99%	50%	100%	98,3%	50	2
Nasal sup	94,9%	50%	25%	98,2%	8,3	1,8
Nasal inf	96,6%	50%	33,3%	98,3%	12,5	1,9
OJOS IZQUIERDOS	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	87,7%	75%	30%	98%	5,7	3,4
Temporal	99%	50%	100%	96,6%	50	2
Temporal sup	99%	50%	100%	96,6%	50	2
Temporal inf	94,7%	50%	40%	96,4%	8,3	1,8
Nasal	96,5%	75%	60%	98,2%	18,7	3,8
Nasal sup	98,2%	50%	66,6%	96,6%	25	1,96
Nasal inf	93%	25%	20%	94,6%	3,5	1,24
TOTAL	Especificidad	Sensibilidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de probabilidad positiva	Razón de probabilidad negativa
Global	87,9%	83,3%	26,3%	99%	6,4	5,1
Temporal	99,9%	33,3%	100%	96,7%	33	1,5
Temporal sup	99,9%	50%	100%	97,5%	50	1,9
Temporal inf	94,8%	33,3%	25%	96,5%	5,5	1,4
Nasal	98,3%	66,7%	66,7%	98,3%	33	2,8
Nasal sup	96,6%	50%	42,9%	97,4%	12,5	1,9
Nasal inf	94,8%	33,3%	25%	96,5%	5,5	1,4

Tabla 4.4.6.4.2: Resultados de especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidad y razón de probabilidad negativa del diagnóstico del topógrafo Heidelberg en los ojos derechos, izquierdos, y todos los ojos (Total), obtenidos mediante el análisis de concordancia entre el diagnóstico clínico final y el diagnóstico del topógrafo Heidelberg, según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields. Se agruparon los diagnósticos sin patología, hipertensión ocular y sospecha de GPAA (diagnóstico negativo de glaucoma), dejando sin agrupar el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto (diagnóstico positivo de glaucoma). También se agruparon los diagnósticos de la clasificación del Moorfields: El diagnóstico "en los límites de la normalidad" de la clasificación del Moorfields se agrupó con el diagnóstico "dentro de la normalidad" (diagnóstico negativo de glaucoma) dejando sin agrupar "fuera de los límites normales" (diagnóstico positivo de glaucoma).

IV.6.5.- Análisis de las topografías realizadas

En las visitas primera, tercera y quinta realizamos a todos los pacientes una topografía de la papila óptica con el láser confocal de barrido HRT II. A lo largo del estudio realizamos pues, 429 topografías pero, de ellas, 379 fueron válidas y 50 no lo fueron. En los 70 pacientes que finalizaron el estudio (grupo de estudio), de las 420 topografías previstas (una por cada ojo en 3 visitas consecutivas: 2x70x3), por razones técnicas solo se realizaron 395 (94,04%), y de éstas, 352 (89,11%) fueron válidas y 43 (10,88%) no válidas (ver pacientes y métodos).

De las topografías realizadas en la primera y tercera visita, seleccionamos la mejor de cada paciente para ser utilizada como prueba basal. Esto se hizo porque, para el análisis estadístico, como hemos visto antes, solo se seleccionaron los ojos con topografía basal y final válidas. Solo 61 ojos derechos y 61 ojos izquierdos de 66 pacientes cumplieron estos criterios, lo que representa el 87,14% de los ojos del grupo de estudio.

Para estudiar los factores que influyen en la imposibilidad de realización de la topografía o en la no validez de la misma, estudiamos la relación de la edad, la mejor agudeza visual corregida y el equivalente esférico con la validez o invalidez de la topografía.

IV.6.5.1.- Validez de las topografías y edad media de los pacientes

La edad media de los pacientes en los que la topografía de los ojos derechos fue válida osciló entre los 58,56 años y los 59,48 años según la prueba consultada, siendo esta edad menor que la de aquellos pacientes en la que la topografía no fue válida (66,89 años - 70 años) o no se pudo realizar (63,50 años – 66,57 años; tabla 4.4.6.5.1). Estudiamos mediante el análisis de la varianza las diferencias observadas entre la edad media de los grupos con topografías válidas, no válidas y no realizadas, en las visitas primera, tercera y quinta y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las topografías realizadas a los 3 y 12 meses (Tabla 4.4.6.5.1). Se estudiaron

también, mediante la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, las diferencias entre grupos dos a dos, siendo significativas las encontradas entre las topografías válidas y no válidas ($p < 0,05$).

TOPOGRAFÍA	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y EDAD MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	65 1	66,57 (12,273) 7	63,50 (2,121) 2
Válida n =	59,78 (10,060) 65	58,56 (9,599) 54	59,40 (10,100) 65
No válida n =	69,75 (10,046) 4	66,89 (6,585) * 9	70 (4,517) * 6

Tabla 4.4.6.5.1: Validez de las topografías realizadas en los ojos derechos y su relación con la edad media (desviación estándar) de los pacientes. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

En los ojos izquierdos, la edad media de los pacientes con topografías válidas fue también la menor de todas, oscilando entre los 57,45 años y los 59,49 años. La edad media de los pacientes con topografías no válidas (66,60 años – 70,40 años) y que no se pudieron realizar (66,38 años - 70 años) fue similar (Tabla 4.4.6.5.2).

Al estudiar las diferencias observadas entre la edad media de los grupos con topografías válidas, no válidas y no realizadas en los ojos izquierdos, también fueron significativas las diferencias observadas en las topografías realizadas a los 3 y 12 meses (Análisis de la varianza; $p < 0,01$). Se estudiaron, mediante la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, las diferencias entre grupos dos a dos, siendo significativas las encontradas entre las topografías válidas y no válidas ($p < 0,05$).

TOPOGRAFÍA	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y EDAD MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	69,33 (6,658) 3	66,38 (11,488) 8	70,00 (5,831) 4
Valida n =	59,49 (9,977) 63	57,45 (9,346) 47	58,98 (9,724) 61
No valida n =	68,50 (7,047) 4	66,60 (7,317) * 15	70,40 (7,021) * 5

Tabla 4.4.6.5.2: Validez de las topografías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con la edad media (desviación estándar) de los pacientes. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

Se realizó, mediante el test de Pearson, la correlación de la edad de los pacientes con las desviaciones estándar de las topografías, y encontramos una correlación estadísticamente significativa en la topografía basal ($r = 0,406$; $p < 0,01$) y en la topografía final ($r = 0,247$; $p < 0,05$) de los ojos derechos, así como en la topografía basal ($r = 0,277$; $p < 0,05$) de los ojos izquierdos.

IV.6.5.2.- Validez de las topografías y mejor agudeza visual corregida

La MAVC de los ojos derechos con topografías válidas osciló entre 0,87 y 0,88; y la de los ojos con topografías no válidas varió entre 0,81 y 0,82 (Tabla 4.4.6.5.3). Los ojos derechos de los pacientes que no pudieron realizar la topografía tenían una MAVC que oscilaba entre 0,3 y 0,7. Estudiamos mediante el análisis de la varianza las diferencias observadas entre la MAVC de los grupos con topografías válidas, no válidas y no realizadas, en las visitas primera, tercera y quinta y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las topografías realizadas en la primera y quinta visita (Tabla 4.4.6.5.3). Se estudio también, mediante la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, las diferencias entre grupos dos a dos, siendo significativas las encontradas entre las topografías válidas y sin realizar

de la quinta visita ($p < 0,05$). Por razones de tamaño de muestra no se pudo realizar la prueba de Tukey en la topografía de la primera visita.

TOPOGRAFÍA	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y MAVC MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	0,3 * 1	0,7 (0,326) 7	0,5 (0,707)* 2
Valida n =	0,87 (0,186) 65	0,885 (0,186) 54	0,87 (0,185) 65
No valida n =	0,82 (0,150) 4	0,811(0,202) 9	0,816 (0,183) 6

Tabla 4.4.6.5.3: Validez de las topografías realizadas en los ojos derechos y su relación con la Mejor Agudeza Visual Corregida media (desviación estándar) de los pacientes. MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

En los ojos izquierdos (Tabla 4.4.6.5.4), los ojos con topografías sin realizar (0,50 – 0,62) y no válidas (0,68 – 0,77) tuvieron una MAVC menor que los ojos con topografías válidas (0,83 – 0,86). Estudiamos mediante el análisis de la varianza las diferencias observadas entre la MAVC de los grupos con topografías válidas, no válidas y no realizadas, en las visitas primera, tercera y quinta y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las topografías realizadas en las tres visitas analizadas (Tabla 4.4.6.5.4). Al estudiar estas diferencias entre grupos dos a dos, fueron significativas las encontradas entre las topografías válidas y sin realizar en las tres visitas analizadas (prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey; $p < 0,05$).

	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y MAVC MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
TOPOGRAFÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	0.5 (0.455) *	0.625 (0.309) *	0.576 (0.417) *
Valida n =	0.83 (0.208) 63	0.861 (0.211) 47	0.842 (0.206) 61
No valida n =	0.75 (0.238) 4	0.773 (0.186) 15	0.68 (0.204) 5

Tabla 4.4.6.5.4: Validez de las topografías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con la Mejor Agudeza Visual Corregida media (desviación estándar) de los pacientes. MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

Mediante el test de Pearson se correlacionó la MAVC con la desviación estándar de las topografías realizadas, no encontrándose una correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

IV.6.5.3.- Validez de las topografías y equivalente esférico

También se analizó si existía una relación entre el equivalente esférico de los ojos derechos e izquierdos y la validez o no de las topografías realizadas (Tablas 4.4.6.5.5 y 4.4.6.5.6). Los valores medios del equivalente esférico en las topografías que no se pudieron realizar oscilaron entre 0 a 0,601 D en los ojos derechos y entre -0,333 D y 0,875 D en los ojos izquierdos. En las topografías válidas, los valores medios del equivalente esférico en los ojos derechos oscilaron entre 0,310 D y 0,413 D, y en los ojos izquierdos entre 0,733 D y 0,864 D. En los ojos con topografías no valorables, el equivalente esférico medio estuvo entre 0,667 D y 1.097 D en los ojos derechos y entre -1,125 D y -0,250 D en los izquierdos. Al estudiar el análisis de la varianza las diferencias observadas entre equivalente esférico de los grupos con topografías válidas, no válidas y no realizadas, en las visitas primera, tercera y

quinta y las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$; tablas 4.4.6.5.5 y 4.4.6.5.6).

	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y EQUIVALENTE ESFÉRICO MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
TOPOGRAFÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	0 1	0,428 (1,402) 7	0,601 (0,407) 2
Valida n =	0,413 (1,694) 65	0,310 (0,707) 54	0,397 (1,702) 65
No valida n =	0,687 (1,908) 4	1,097 (1,731) 9	0,667 (1,868) 6

Tabla 4.4.6.5.5: Validez de las topografías realizadas en los ojos derechos y su relación con el equivalente esférico medio (desviación estándar) de los pacientes (en dioptrías).

	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y EQUIVALENTE ESFÉRICO MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
TOPOGRAFÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
No se pudo realizar n =	-0,333 (1,773) 3	0,875 (0,866) 8	-0,375 (1,704) 4
Valida n =	0,771 (1,684) 63	0,864 (1,435) 47	0,733 (1,687) 61
No valida n =	-1,125 (2,567) 4	-0,300 (2,702) 9	-0,250 (2,826) 5

Tabla 4.4.6.5.6: Validez de las topografías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con el equivalente esférico medio (desviación estándar) de los pacientes (dioptrías).

Mediante el test de Pearson correlacionamos el equivalente esférico de los ojos con la desviación estándar de sus topografías, no encontrándose una correlación estadísticamente significativa.

IV.6.5.4.- Criterios de validez

Las topografías fueron consideradas no válidas si la desviación estándar de la topografía era mayor de 40 μm y/o la papila óptica no era claramente visible (ver pacientes y métodos).

IV.6.5.4.1.- Desviación estándar de la topografía

En los ojos con topografías válidas se obtuvo un valor de la desviación estándar de la topografía que osciló entre 21,78 y 24,63 μm (Tablas 4.4.6.5.7 y 4.4.6.5.8). En las topografías no válidas, el valor de la desviación estándar de la topografía fue mayor que en las válidas, oscilando entre 40,37 y 79,78. Las diferencias de este valor entre las topografías válidas y no válidas fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos independientes; $p < 0,01$).

	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y DST (μm) MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
TOPOGRAFÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valorable n =	24.63 (12.27) 65	22.37 (9.186) 54	23.58 (10.33) 65
No valorable n =	79.75 (24.97) ** 4	40.37 (20.21) ** 9	47.40 (32.86) ** 6

Tabla 4.4.6.5.7: Validez de las topografías realizadas en los ojos derechos y su relación con la desviación estándar topográfica media (desviación estándar) de los pacientes (μm). DST: desviación estándar de la topografía. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$ y (**): $p < 0,01$.

	VALIDEZ DE LAS TOPOGRAFÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y DST (μm) MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
TOPOGRAFÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valorable n =	24.57 (11.73) 63	22.51 (8.324) 47	21.78 (9.721) 61
No valorable n =	68.00 (21.11) ** 4	45.80 (29.65) ** 15	68.40 (109.01) ** 5

Tabla 4.4.6.5.8: Validez de las topografías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con la desviación estándar de la topografía media (desviación estándar) de los pacientes (μm). DST: desviación estándar topográfica. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$ y (**): $p < 0,01$.

IV.6.5.4.2.- Ejemplo de topografías papilares válidas y no válidas

A continuación, para ilustrar la validez o no de las topografías papilares, veremos la secuencia de las topografías realizadas en una mujer de 66 años de edad con una buena visión, ya que tenía una MAVC de 0,9 en los dos ojos (Figuras 4.4.6.5.1 – 6).

Las topografías del ojo derecho tuvieron una buena calidad (Figuras 4.4.6.5.1-3), observándose un ligero descentramiento de la imagen en la última topografía que no afectó a la validez de la misma (Figura 4.4.6.5.3). En el ojo izquierdo (Figuras 4.4.6.5.4 – 6), la primera topografía que se le realizó cumplió los dos los criterios de validez, pero en la segunda topografía, la papila óptica no es visible y está descentrada. Por ello, y a pesar de que el desviación estándar de la topografía de esta segunda topografía está por debajo de 40 μm , la topografía no fué valida (Figura 4.4.6.5.5). En la última topografía tomada del ojo izquierdo se incumplían los 2 criterios: desviación estándar de la topografía y visibilidad de la papila, por lo que la topografía tampoco fue válida (Figura 4.4.6.5.6). Por ello, en esta paciente solo se pudieron analizar estadísticamente las topografías del ojo derecho.

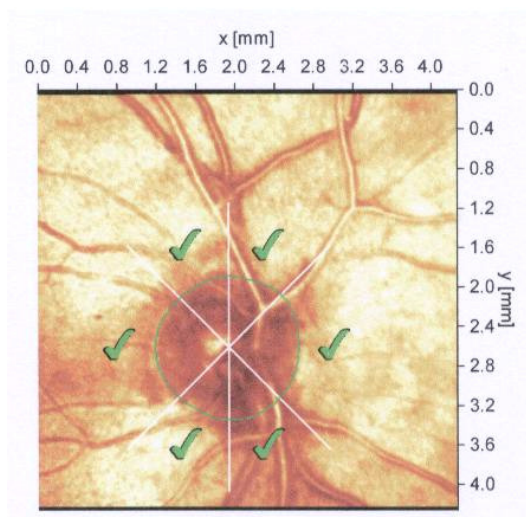


Figura 4.4.6.5.1: Mujer de 67 años. Primera topografía del ojo derecho. Desviación estándar topográfica: $18 \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. Cumple los criterios de validez.

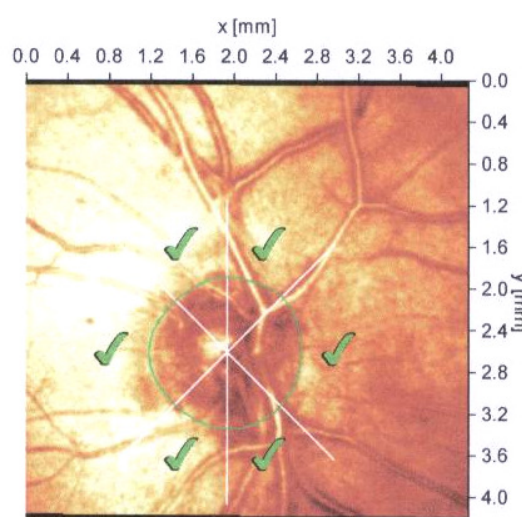


Figura 4.4.6.5.2: Mujer de 67 años. Segunda topografía del ojo derecho. Desviación estándar topográfica: $22 \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. Cumple los criterios de validez.

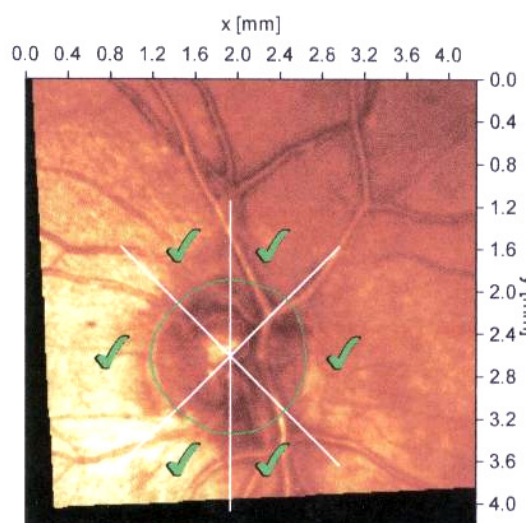


Figura 4.4.6.5.3: Mujer de 67 años. Tercera topografía del ojo derecho. Desviación estándar topográfica: $23 \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. A pesar del pequeño descentramiento de la imagen, la topografía es válida.

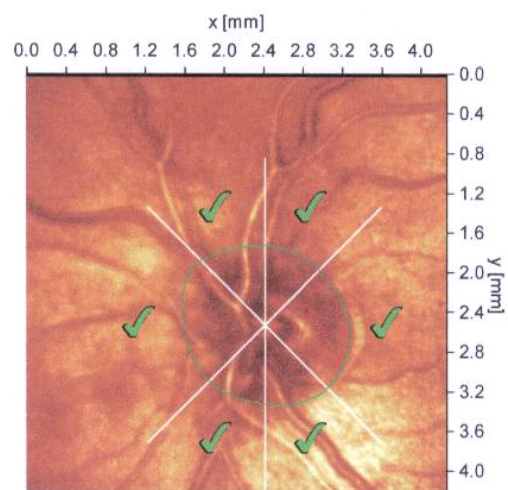


Figura 4.4.6.5.4: Mujer de 67 años. Primera topografía del ojo izquierdo. Desviación estándar topográfica: $26\ \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. Cumple los criterios de validez.

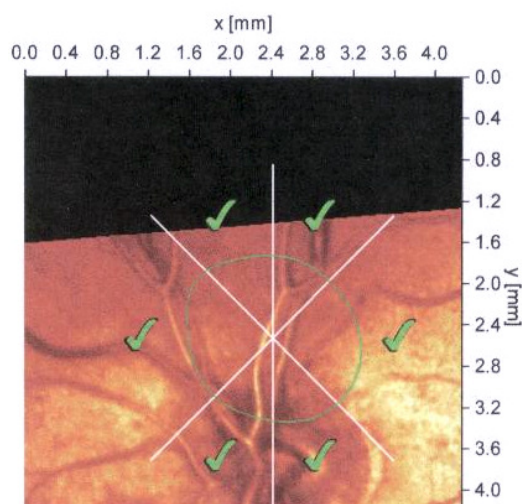


Figura 4.4.6.5.5: Mujer de 67 años. Segunda topografía del ojo izquierdo. Desviación estándar topográfica: $30\ \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. La desviación estándar es inferior a $30\ \mu\text{m}$ pero la papila no es visible y está descentrada. No es válida.

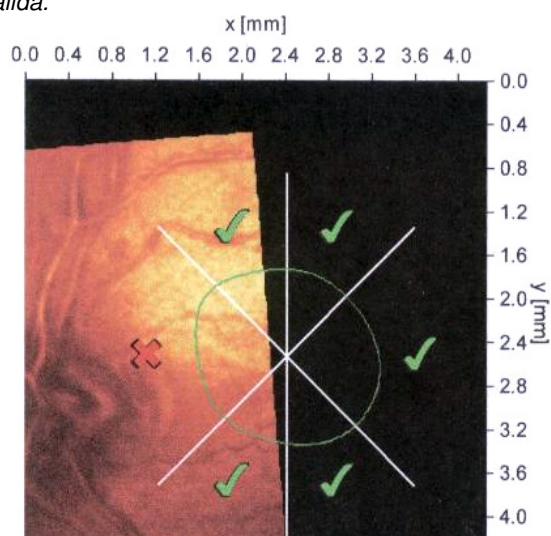


Figura 4.4.6.5.6: Mujer de 67 años. Tercera topografía del ojo izquierdo. Desviación estándar topográfica: $63\ \mu\text{m}$. MAVC: 0,9. la desviación estándar es mayor de $40\ \mu\text{m}$ y la papila no es visible, está descentrada. Topografía no válida.

IV.7.- Campimetría

Para el análisis de los resultados campimétricos se seleccionaron los ojos con campimetrías basal y final (quinta visita) válidas: 58 ojos derechos y 54 ojos izquierdos de 58 pacientes cumplieron estos criterios. A continuación veremos el análisis de estos datos, primero para los ojos derechos y luego para los ojos izquierdos.

IV.7.1.- Ojos derechos

En el grupo completo de los ojos derechos ($n = 58$), la desviación media fue de $-1,230$ dB (DE: 2,235) en la prueba basal, aunque aumentó a $-1,040$ dB (DE:2,931) en la última campimetría. En los ojos clasificados como sin patología ($n = 25$) la desviación media basal media fue de $-0,641$ dB (DE: 1,383) y disminuyó a $-0,181$ dB (DE: 1,161) en la última campimetría, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Test de la t de Student- Fisher para datos pareados; $p < 0,05$). La desviación media de los ojos con sospecha de GPAA ($n = 10$) siguió la misma evolución que la de los ojos sin patología, ya que fue de $-3,205$ dB (DE: 3,049) en la campimetría basal y de -1.730 dB (DE: 1,853) en la última campimetría, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p < 0,05$). Los ojos con GPAA ($n = 4$) experimentaron un aumento de la desviación media a lo largo del estudio, ya que ésta fue $-3,205$ dB (DE: 3,049) en la campimetría basal y de $-9,372$ dB (DE: 4,517) en la última campimetría; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p < 0,05$).

La desviación media mejoró en la última campimetría en todos los grupos diagnósticos, salvo en los pacientes con GPAA. El valor menor valor de la desviación media se observó en la última perimetría del grupo de pacientes sin patología, seguido del grupo de los HTO; y su valor mayor se observó en el grupo de pacientes con GPAA (Tabla 4.4.7.1.1; figuras 4.4.7.1.1 y 4.4.7.1.2).

Se estudió si existían diferencias de la desviación media entre los diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba de análisis de la varianza, que mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Cuando se

analizaron las diferencias entre grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, se obtuvo que todas las diferencias entre grupos eran estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto las encontradas entre el grupo sin patología y el grupo de hipertensos oculares.

La desviación estándar del patrón, se comportó de forma similar a la desviación media. Su valor medio fue de 2,336 dB (DE: 1,421) en la campimetría basal y de 2,258 dB (DE: 2,221) en la última campimetría. Como ocurría con la desviación media, también mostró una mejoría entre la prueba basal y final (quinta visita) en los ojos sin patología y en los ojos sospechosos de GPAA, siendo las diferencias observadas en estos 2 grupos estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p < 0,05$). En los ojos con GPAA ($n = 4$), la desviación estándar del patrón también aumentó desde 4,722 dB (DE: 2,666) en la campimetría basal a 8,110 dB (DE: 2,290) en la última campimetría, aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p > 0,05$). El valor menor de la desviación estándar del patrón se observó en el grupo de los ojos con HTO, seguido del grupo de ojos sin patología y su valor mayor se obtuvo en los ojos con GPAA (Tabla 4.4.7.1.1; figuras 4.4.7.1.1 y 4.4.7.1.2).

Se estudiaron si existían diferencias de la desviación estándar del patrón entre los diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba de análisis de la varianza siendo las diferencias entre grupos diagnósticos estadísticamente significativas ($p < 0,05$). A continuación, se analizaron las diferencias entre grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, y se obtuvo que todas las diferencias entre grupos eran estadísticamente significativas ($p < 0,05$), excepto las encontradas entre el grupo sin patología y el grupo de los ojos con HTO.

	DESVIACIÓN MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL PATRÓN (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (5ª VISITA) EN LOS OJOS DERECHOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 19	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 58
DM (decibelios)					
Basal	- 0,641 (1,383)	- 0,443 (1,635)	- 3,715 (2,766)	- 3,205 (3,049)	- 1,230 (2,235)
Final (quinta visita)	- 0,181 (1,161) *	- 0,542 (1,595)	- 9,372 (4,517)	- 1,730 (1,853) *	- 1,040 (2,931)
DEP (decibelios)					
Basal	1,936 (0,683)	1,797 (0,623)	4,722 (2,666)	3,408 (1,878)	2,336 (1,421)
Final (quinta visita)	1,612 (0,539) *	1,581 (0,282)	8,110 (5,290)	2,819 (1,811) *	2,258 (2,221)

Tabla 4.4.7.1.1. Desviación media y desviación estándar del patrón (desviación estándar) de las campimetrías basal y final (5ª visita) en los ojos derechos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. DM: Desviación media. DEP: Desviación estándar del patrón. Nivel de significación de las diferencias entre las dos campimetrías: (*) $p < 0,05$.

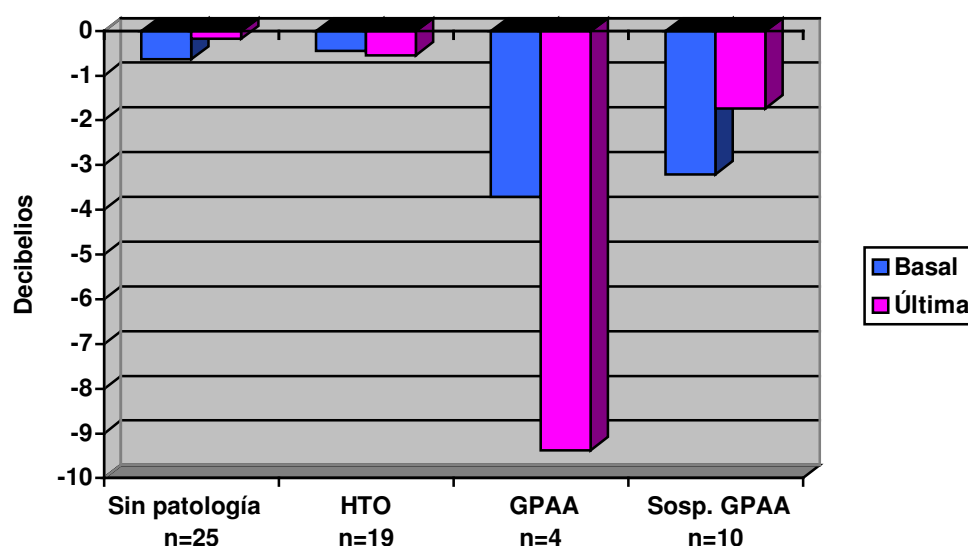


Figura 4.4.7.1.1. Desviación media de las campimetrías basal (barras azules) y final (5ª visita; barras lilas) en los ojos derechos divididas por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

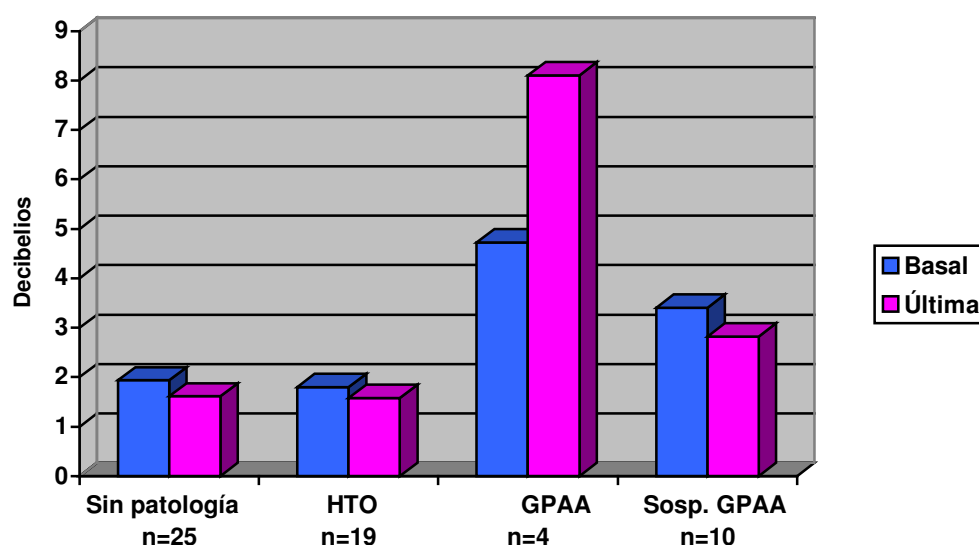


Figura 4.4.7.1.2. Desviación estándar del patrón de las campimetrías basal (barras azules) y final (5ª visita; barras lilas) en los ojos derechos divididas por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

El “test del hemicampo para glaucoma” (ver pacientes y métodos) es un test realizado por el software StatPac® del perímetro Humphrey® que clasifica las campimetrías en “dentro de límites normales”; “fuera de límites normales” y “Dudoso”.

Este test clasificó como normales a 40 (69 %) campimetrías basales y a 49 (84,5%) campimetrías finales de los ojos derechos (Tabla 4.4.7.1.2).

En la campimetría final, el 100% (n = 25) de los ojos del grupo sin patología y el 100% (n = 19) de los ojos del grupo de HTO presentaron un test del hemicampo para glaucoma dentro de los límites normales. Sin embargo, en la campimetría basal, este test clasificó como “dentro de los límites normales” solamente 19 (76%) ojos del grupo sin patología y 16 (84,5%) ojos del grupo de ojos con HTO.

Catorce campimetrías de ojos derechos (24,1%) fueron diagnosticadas como patológicas por el test del hemicampo para glaucoma en la prueba basal y 9 (15,5%) en la final. En los ojos con GPAA (n = 4) y en los clasificados como

sospecha de GPAA (n = 10), los porcentajes de pruebas “fuera de los límites normales” fueron iguales en las dos pruebas, ya que el 100% (4 ojos) de los ojos glaucomatosos y el 50% de los ojos sospechosos de GPAA presentaron ese diagnóstico en las 2 pruebas.

	RESULTADOS DEL TEST DEL HEMICAMPO PARA GLAUCOMA EN LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (5ª VISITA) DE LOS OJOS DERECHOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 19	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 58
CAMPIMETRÍA BASAL					
Dentro de límites normales	19 (76%)	16 (84,5%)	0	5 (50%)	40 (69,0%)
Fuera de límites normales	5 (20%)	0	4 (100%)	5 (50%)	14 (24,1%)
Caso dudoso	1 (4%)	3 (15,8%)	0	0	4 (6,9%)
CAMPIMETRÍA FINAL (5ª VISITA)					
Dentro de límites normales	25 (100%)	19 (100%)	0	5 (50%)	49 (84,5%)
Fuera de límites normales	0	0	4 (100%)	5 (50%)	9 (15,5%)
Caso dudoso	0	0	0	0	0

Tabla 4.4.7.1.2. Resultados del test del hemicampo para glaucoma en las campimetrías basal y final (5ª visita) en los ojos derechos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

A continuación estudiamos que campimetrías cumplían o no los criterios de glaucoma que se utilizaron para considerar que el daño del campo visual era indicativo de daño glaucomatoso (ver pacientes y métodos). Estos criterios se cumplían en el 34,5% (n = 20) de las perimetrías basales y en el 19% (n = 11) de las finales. En los ojos clasificados como sin patología, el 24% de los pacientes (n = 6) tenía criterios de glaucoma en la perimetría basal, pero ninguno los tenía en la perimetría final. Sin embargo, en esta perimetría final, el 100% de los ojos con HTO (n = 19) no cumplían los criterios de glaucoma y el 100% de los ojos con GPAA (n = 4) los cumplían. Por último, 6 (60%) y 7 (70%) ojos con sospecha de glaucoma (n = 10) cumplían criterios de glaucoma en las perimetrías basal y final, respectivamente (Tabla 4.4.7.1.3).

	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA PRESENTES EN LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (5ª VISITA) EN LOS OJOS DERECHOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 19	GPAA n = 4	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 58
CAMPIMETRÍA BASAL					
Criterios de glaucoma:					
Si	6 (24%)	4 (21.1%)	4 (100%)	6 (60%)	20 (34.5%)
No	18 (72%)	15 (78.9%)	0	4 (40%)	37(63.8%)
Dudoso	1 (4%)	0	0	0	1(1.7%)
CAMPIMETRÍA FINAL (5ª VISITA)					
Criterios de glaucoma:					
Si	0	0	4 (100%)	7 (70%)	11 (19%)
No	25 (100%)	19 (100%)	0	3 (30%)	47 (81.1%)
Dudoso	0	0	0	0	0

Tabla 4.4.7.1.3. Criterios de diagnóstico de glaucoma presentes en las campimetrías basal y final (5ª visita) en los ojos derechos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

Los campos visuales con defectos que cumplían los criterios de glaucoma, fueron clasificados según la clasificación de Hodapp en campimetría con defectos glaucomatosos iniciales, moderados ó severos (ver introducción).

Las campimetrías basales con defectos que cumplían los criterios de glaucoma de los ojos sin patología (n = 6) y de los ojos con HTO (n = 4), fueron clasificadas como campimetrías con defectos glaucomatosos iniciales por la clasificación de Hodapp. En la campimetría final (quinta visita), ninguna campimetría de estos grupos cumplió los criterios de glaucoma.

Tanto en la campimetría basal como en la final, las campimetrías de los 4 ojos diagnosticados de GPAA cumplían los criterios de glaucoma. En la perimetría basal, 3 campimetrías (75%) tenía defecto glaucomatoso inicial y una (25%) un defecto glaucomatoso moderado (25%). En la última perimetría, 1 campimetría (25%) tenía defecto glaucomatoso inicial, una (25%) defecto glaucomatoso moderado y dos (50%) defecto glaucomatoso severo.

Seis fueron las campimetrías de los ojos sospechosos de glaucoma que cumplían los criterios de glaucoma en la campimetría basal. Cuatro (66,6%) de estas se clasificaron como campimetría con defecto glaucomatoso inicial y 2 (33,4%) con defecto glaucomatoso moderado. En la última prueba, fueron 7 los ojos derechos sospechosos de GPAA que reunían los criterios de glaucoma ($n = 7$); de ellos, 6 campimetrías (85,7%) tuvieron defecto glaucomatoso inicial y 1 (14,3%) defecto glaucomatoso moderado (Tabla 4.4.7.1.4).

	CLASIFICACIÓN DE HODAPP DE LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (QUINTA VISITA) DE LOS OJOS DERECHOS QUE CUMPLIAN CRITERIOS DE GLAUCOMA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología	HTO	GPAA	Sosp. GPAA	Total
CAMPIMETRÍA BASAL	n = 6	n = 4	n = 4	n = 6	n = 20
Defecto Inicial	6 (100 %)	4 (21.1%)	3 (75%)	4 (66,6%)	17 (85%)
Defecto Moderado	0	0	1 (25%)	2 (33,4%)	3 (15%)
Defecto Severo	0	0	0	0	0
CAMPIMETRÍA FINAL (QUINTA VISITA)	n = 0	n = 0	n = 4	n = 7	n = 11
Defecto Inicial	0	0	1 (25%)	6 (85,7%)	7 (63,6%)
Defecto Moderado	0	0	1 (25%)	1 (14,3%)	2 (18,2%)
Defecto Severo	0	0	2 (50%)	0	2 (18,2%)

Tabla 4.4.7.1.4. Clasificación de Hodapp en las campimetrías basal y final (quinta visita) que cumplían los criterios de glaucoma en los ojos derechos según grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: sospecha

IV.7.2.- Ojos izquierdos

Solo 54 ojos izquierdos de 54 pacientes tuvieron campimetrías basal y final válidas. La desviación media de estas campimetrías fue de $-1,428$ dB (DE: 3,339) en la basal, aumentando a $-1,189$ dB (DE: 3,314) en la última campimetría (Tabla 4.4.7.2.1; figuras 4.4.7.2.1 y 4.4.7.2.2)

En los ojos clasificados como sin patología ($n = 25$), la desviación media fue de $-0,650$ dB (DE: 1,525) en la campimetría basal y de $-0,638$ (DE: 1,713) en la final, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (test de la t de Student-Fisher para datos pareados, $p < 0,05$). En los ojos con HTO ($n =$

16), la desviación media de la prueba basal fue de $-0,308$ dB (DE: 1,599) y mejoró hasta $-0,094$ dB (DE: 1,359) en la final, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p > 0,05$).

Los ojos izquierdos con GPAA ($n = 6$) experimentaron, al contrario que los derechos, una disminución de la desviación media, pasando de $-12,41$ dB (DE: 4,970) en la perimetría basal a $-8,903$ dB (DE: 10,34) en la perimetría final, pero estas diferencias tampoco fueron significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p > 0,05$). La desviación media de la última perimetría fue similar también en los ojos derechos e izquierdos con GPAA.

En los ojos con sospecha de GPAA ($n = 10$), la desviación media experimentó un leve empeoramiento, ya que pasó de $-1,868$ dB (DE: 2,316) en la perimetría basal a $-2,005$ dB (DE: 2,541) en la perimetría final. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados; $p > 0,05$).

Se estudió si existían diferencias de la desviación media entre los diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba de análisis de la varianza, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). A continuación se analizaron las diferencias entre grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, resultando estadísticamente significativas ($p < 0,05$) las diferencias entre el grupo de GPAA con el resto de los grupos.

La desviación estándar del patrón se comportó de forma similar a la desviación media, y varió entre $2,529$ dB (DE: 2,526) en la campimetría basal y $2,250$ dB (DE: 2,300) en la final. Estos valores fueron similares a los obtenidos en los ojos derechos, pero en este caso, las diferencias observadas entre la campimetría basal y la final si fueron estadísticamente significativas (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados, $p < 0,05$; tabla 4.4.7.2.1; figuras 4.4.7.2.1 y 4.4.7.2.2).

La desviación estándar del patrón disminuyó entre las perimetrías inicial y final en tres grupos diagnósticos: sin patología, hipertensos oculares y GPAA, aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la

desviación estándar del patrón basal y final en ninguno de los tres grupos (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados, $p > 0,05$). Sin embargo, en los ojos con sospecha de GPAA ($n = 10$) se observó un incremento de la desviación estándar del patrón desde 2,347 dB (DE: 0,936) en la perimetría basal hasta 2,665 dB (DE: 1,562) en la final, aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (Test de la t de Student-Fisher para datos pareados, $p > 0,05$).

Los valores de la desviación estándar del patrón obtenidos en los ojos izquierdos fueron en general similares a los obtenidos en los derechos en todos los grupos diagnósticos, salvo en el grupo de pacientes con GPAA, que tuvieron una desviación estándar del patrón de 8,110 dB (DE: 5,290) en los ojos derechos y 10,10 dB (DE: 4.791) en los ojos izquierdos.

Se estudió si existían diferencias de la desviación estándar del patrón entre los diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba de análisis de la varianza, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Cuando analizamos las diferencias entre grupos de dos en dos con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, encontramos que eran estadísticamente significativas ($p < 0,05$) las diferencias entre el grupo de GPAA y el resto de los grupos.

	DESVIACIÓN MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL PATRÓN (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (5ª VISITA) DE LOS OJOS IZQUIERDOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 16	GPAA n = 3	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 54
DM (decibelio)					
Basal	- 0,650 (1,525)	- 0,308 (1,599)	- 12,41 (4,970)	-1,868 (2,316)	- 1,428 (3,339)
Final (quinta visita)	- 0,638 (1,713)	- 0,094 (1,359)	- 8,903 (10,34)	- 2,005 (2,541)	- 1,189 (3,314)
DEP (decibelios)					
Basal	1,937 (1,080)	1,916 (1,204)	11,33 (4,063)	2,347 (0,936)	2,529 (2,526)
Final (quinta visita)	1,628 (0,461)	1,491 (0,350)	10,10 (4,791)	2,665 (1,562)	2,250 (2,300) *

Tabla 4.4.7.2.1. Desviación media y desviación estándar del patrón (desviación estándar) de las campimetrías basal y final (5.ª visita) en los ojos izquierdos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha. DM: Desviación Media. DEP: Desviación Estándar del patrón. Nivel de significación de las diferencias entre las dos campimetrías: (*) $p < 0,05$.

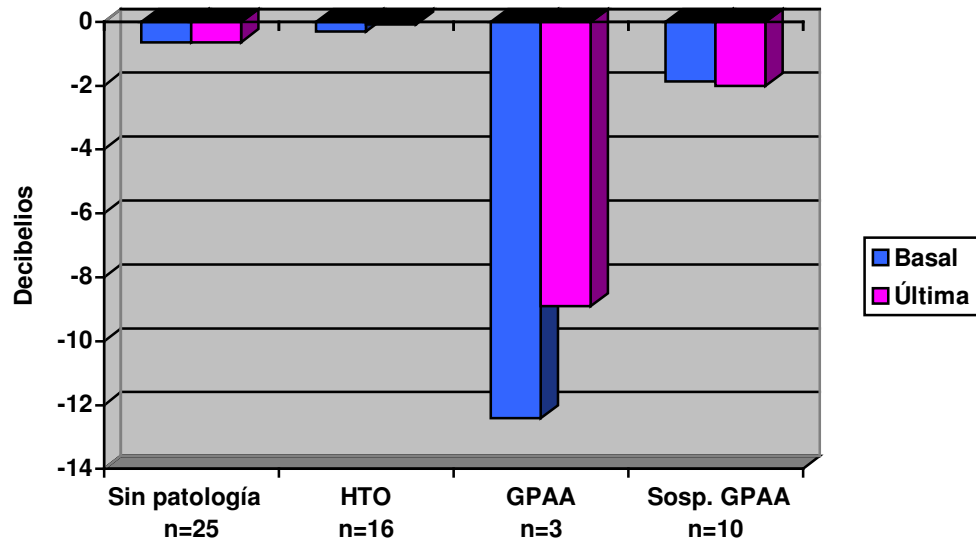


Figura 4.4.7.2.1. Desviación media de las campimetrías basal (barras azules) y final (5ª visita; barras lilas) de los ojos izquierdos, divididos por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

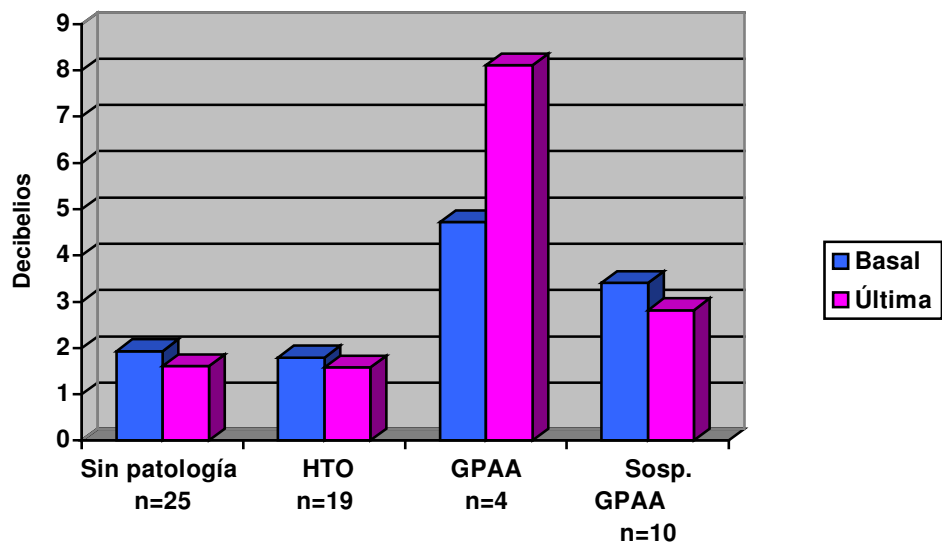


Figura 4.4.7.2.2. Desviación estándar del patrón de las campimetrías basal (barras azules) y final (5ª visita; barras lilas) de los ojos izquierdos divididas por grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

El “test del hemicampo para glaucoma” clasificó 38 (70,4 %) campimetrías basales y 48 (88,9%) finales de los ojos izquierdos como normales (Tabla 4.4.7.2.2).

En la campimetría final, el 100% (n = 25) de los ojos izquierdos clasificados como sin patología y el 100% (n = 16) de los clasificados como hipertensos oculares presentaron un test del hemicampo para glaucoma dentro de los límites normales. De estos ojos, solo 17 (68%) sin patología y 15 (93,8%) hipertensos oculares habían sido clasificados como normales en la perimetría basal.

Doce campimetrías de ojos izquierdos (22,2%) fueron diagnosticadas como patológicas por el test del hemicampo para glaucoma en la prueba basal y 5 (9,3%) en la final (quinta visita). El 100% (n = 3) de las campimetrías basales de los ojos con GPAA fueron clasificadas como patológicas, mientras que solo fueron clasificadas como patológicas las campimetrías finales de 2 pacientes de este grupo. En los ojos clasificados como sospecha de GPAA, los porcentajes de normalidad/anormalidad del test del hemicampo para glaucoma fueron similares en las dos pruebas, la basal y la final, aunque se observó en ellos también una disminución de las campimetrías clasificadas como patológicas en la última visita.

	RESULTADOS DEL TEST DEL HEMICAMPO PARA GLAUCOMA EN LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (5ª VISITA) DE LOS OJOS IZQUIERDOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 16	GPAA n = 3	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 54
CAMPIMETRÍA BASAL					
Dentro de límites normales	17 (68%)	15 (93,8%)	0	6 (60%)	38 (70,4%)
Fuera de límites normales	4 (16%)	1 (6,3%)	3 (100%)	4 (40%)	12 (22,2%)
Caso dudoso	4(16%)	0	0	0	4 (7,4%)
CAMPIMETRÍA FINAL (5ª VISITA)					
Dentro de límites normales	25 (100%)	16 (100%)	1 (33,3%)	6 (60%)	48(88,9%)
Fuera de límites normales	0	0	2 (66,7%)	3 (30%)	5 (9,3%)
Caso dudoso	0	0	0	1 (10%)	1 (1,8%)

Tabla 4.4.7.2.2. Resultados del test del hemicampo para glaucoma en las campimetrías basal y final (5ª visita) de los ojos izquierdos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

Cuando analizamos las campimetrías de los ojos izquierdos para ver si cumplían o no los criterios de daño glaucomatoso, observamos que estos criterios estuvieron presentes en el 27,8% (n = 15) de las perimetrías basales y en el 16,7% (n = 9) de las realizadas en la última visita, disminuyendo, por lo tanto, los campos visuales patológicos al final del estudio. En los ojos clasificados como sin patología (n = 25), el 28% (7 ojos) tenían criterios de glaucoma en la perimetría basal pero ninguno en la final. El 100% de los ojos hipertensos (n = 16) oculares carecían de criterios de glaucoma en la campimetría final y solo un ojo (6,3%) los tuvo en la basal. El 100% de los ojos clasificados como GPAA (n = 3), tenían criterios de glaucoma tanto en la campimetría basal como en la final. Cuatro (40%) de los ojos con sospecha de glaucoma (n = 10) presentaban campimetrías con criterios de glaucoma en la prueba basal y 6 (60%) en la prueba final (quinta visita; tabla 4.4.7.2.3).

	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA PRESENTES EN LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (QUINTA VISITA) EN LOS OJOS IZQUIERDOS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología n = 25	HTO n = 16	GPAA n = 3	Sosp. GPAA n = 10	Total n = 54
CAMPIMETRÍA BASAL					
Criterios de glaucoma:					
Si	7 (28%)	1(6,3%)	3 (100%)	4 (40%)	15 (27,8%)
No	18 (72%)	15(93,8%)	0	6 (60%)	39 (72,2%)
Dudoso	0	0	0	0	0
CAMPIMETRÍA FINAL (5.ª VISITA)					
Criterios de glaucoma:					
Si	0	0	3 (100%)	6 (60%)	9 (16,7%)
No	25 (100%)	16 (100%)	0	4 (40%)	45 (83,3%)
Dudoso	0	0	0	0	0

Tabla 4.4.7.2.3. Criterios de diagnóstico de glaucoma presentes en las campimetrías basal y final (5.ª visita) en los ojos izquierdos de los diferentes grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: Sospecha.

Las campimetrías con defectos que cumplían los criterios de glaucoma fueron clasificadas según la clasificación de Hodapp. Según esta clasificación, las campimetrías basales de los grupos sin patología (n = 6) y con HTO (n = 1) que cumplían los criterios de glaucoma tenían defectos glaucomatosos iniciales. De las campimetrías basales de los ojos izquierdos diagnosticados de GPAA (n = 3), una (33,3%) tuvo un defecto glaucomatoso moderado, mientras que dos (66,7%) tuvieron defectos glaucomatosos severos; sin embargo en la campimetría final dos tuvieron defectos moderados (66,7%) y uno (33,3%) severo.

De los cuatro ojos izquierdos sospechosos de glaucoma que tenían criterios de glaucoma en la prueba basal, 3 de ellos (75%) tuvieron defectos iniciales y uno un defecto moderado (25%). En la campimetría final, los 6 ojos (100%) sospechosos de glaucoma tuvieron defectos que fueron clasificados como iniciales (Tabla 4.4.7.2.4).

	CLASIFICACIÓN DE HODAPP DE LAS CAMPIMETRÍAS BASAL Y FINAL (QUINTA VISITA) DE LOS OJOS IZQUIERDOS QUE CUMPLIAN CRITERIOS DE GLAUCOMA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS				
	Sin patología	HTO	GPAA	Sosp. GPAA	Total
CAMPIMETRÍA BASAL	n = 6	n = 1	n = 3	n = 4	n = 14
Defecto Inicial	6 (100%)	1 (100%)	0	3 (75%)	10 (71,4%)
Defecto Moderado	0	0	1 (33,3%)	1(25%)	2 (14,2%)
Defecto Severo	0	0	2 (66,7%)	0	2 (14,2%)
CAMPIMETRÍA FINAL (QUINTA VISITA)	n = 0	n = 0	n = 3	n = 6	n = 9
Defecto Inicial	0	0	0	6 (100%)	6 (66,6%)
Defecto Moderado	0	0	2 (66,7%)	0	2 (22,2%)
Defecto Severo	0	0	1 (33,3%)	0	1 (11,1%)

Tabla 4.4.7.2.4. Clasificación de Hodapp de las campimetrías basal y final (quinta visita) que cumplían los criterios de glaucoma en los ojos izquierdos según grupos diagnósticos. HTO: Hipertensión ocular. GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto. Sosp.: sospecha

IV.7.3.- Análisis de las campimetrías realizadas

En las visitas primera, tercera y quinta realizamos una campimetría a los pacientes. En los 70 pacientes que finalizaron el estudio (grupo de estudio) de las 420 campimetrías previstas (una por cada ojo en 3 visitas consecutivas: 2x70x3) solo se realizaron 410 (97,6%), y de estas, 331 (80,7%) fueron válidas y 79 (19,3%) no válidas.

De las campimetrías realizadas en la primera y tercera visita, seleccionamos la mejor de cada paciente para ser utilizada como prueba basal. Esto se hizo porque, para el análisis estadístico, como hemos visto antes, solo se seleccionaron los ojos con campimetría basal y final válidas. Solo 58 ojos derechos y 54 ojos izquierdos de 58 pacientes cumplieron estos criterios, lo que representa el 82,8% de los ojos derechos y el 77,1% de los ojos izquierdos.

Para estudiar los factores que influyen en la realización de una campimetría válida, estudiamos la edad, la mejor agudeza visual corregida y el equivalente esférico en relación con la validez o no validez de la campimetría.

Las campimetrías que no se realizaron ($n = 10$; 2,4%) se debió a que los pacientes no pudieron acudir a la cita por diversos motivos y no problemas técnicos, por lo que no se analizó las causas de no realización de las mismas.

IV.7.3.1.- Validez de las campimetrías y edad media de los pacientes

La edad media de los pacientes en los que la campimetría de los ojos derechos fue válida osciló entre los 57,34 años y los 58,95 años según la prueba consultada, siendo esta edad menor que la de aquellos pacientes en la que la campimetría no fue válida (69,12 años – 69,36 años; tabla 4.4.7.3.1). Estudiamos mediante el test de Student-Fisher para datos independientes las diferencias observadas entre la edad media de los pacientes con campimetrías válidas y no válidas, en las visitas primera, tercera y quinta, y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en todas las visitas (Tabla 4.4.7.3.1).

	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y EDAD MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
CAMPIMETRÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Válida n =	58,95 (9,880) 57	57,34 (9,023) 54	58,66 (9,865) 58
No válida n =	69,78 (5,761) * 12	69,12(6,585) * 13	69,36 (5,784) * 11

Tabla 4.4.7.3.1: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos derechos y su relación con la edad media (desviación estándar) de los pacientes. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

En los ojos izquierdos, la edad media de los pacientes con campimetrías válidas fue también menor (oscilando entre los 57,45 años y los 58,83 años) que la edad media de los pacientes con campimetrías no válidas (67,60 años – 68,73 años; tabla 4.4.7.3.2).

Al estudiar las diferencias observadas entre la edad media de los pacientes con campimetrías válidas y no válidas en las visitas primera, tercera y quinta, fueron significativas las diferencias observadas en las 3 visitas (Test de la t de Student-Fisher para datos independientes; $p < 0,05$).

	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y EDAD MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
CAMPIMETRÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valida n =	58,18 (9,976) 54	57,45 (9,346) 50	58,83 (9,796) 58
No valida n =	68,09 (6,139) * 15	67,60 (7,317) * 17	68,73 (7,643) * 11

Tabla 4.4.7.3.2: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con la edad media (desviación estándar) de los pacientes. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

IV.7.3.2.- Validez de las campimetrías y mejor agudeza visual corregida

La MAVC de los ojos derechos con campimetrías válidas osciló entre 0,89 y 0,90; y la de los ojos con campimetrías no válidas varió entre 0,65 y 0,70 (Tabla 4.4.7.3.3). Estudiamos mediante el test de la t de Student-Fisher para datos independientes las diferencias entre la MAVC de los ojos con campimetrías válidas y no válidas, en las visitas primera, tercera y quinta y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las 3 visitas (Tabla 4.4.7.3.3).

CAMPIMETRÍA	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y MAVC MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valida n =	0,89 (0,154) 57	0,90 (0,256) 54	0,90 (0,156) 58
No valida n =	0,65 (0,229) *	0,68(0,202) *	0,70 (0,232) *
	12	13	11

Tabla 4.4.7.3.3: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos derechos y su relación con la Mejor Agudeza Visual Corregida media (desviación estándar) de los pacientes. MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

En los ojos izquierdos (Tabla 4.4.7.3.4), los ojos con campimetrías no válidas (0,61 – 0,63) tuvieron una MAVC menor que los ojos con campimetrías válidas (0,86 – 0,87). Estudiamos mediante el test de la t de Student-Fisher para datos independientes las diferencias observadas entre la MAVC de los ojos con campimetrías válidas y no válidas, en las visitas primera, tercera y quinta y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en las campimetrías realizadas en las tres visitas analizadas (Tabla 4.4.7.3.4).

	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y MAVC MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
CAMPIMETRÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valida n =	0.86 (0.179) 54	0.87 (0.211) 50	0.86 (0.180) 58
No valida n =	0.61 (0.235) * 15	0.63 (0.186) * 17	0.62 (0.250) * 11

Tabla 4.4.7.3.4: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con la Mejor Agudeza Visual Corregida media (desviación estándar) de los pacientes. MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida. Nivel de significación: (*): $p < 0,05$.

IV.7.3.3.- Validez de las campimetrías y equivalente esférico

También se analizó si existía una relación entre el equivalente esférico de los ojos derechos e izquierdos y la validez o no de las campimetrías realizadas (Tablas 4.4.7.3.5 y 4.4.7.3.6). Los valores medios del equivalente esférico en las campimetrías válidas en los ojos derechos oscilaron entre 0,356 D y 0,383 D, y en los ojos izquierdos entre 0,312 D y 0,454 D. En los ojos con campimetrías no valorables, el equivalente esférico medio estuvo entre 1,340 D y 1.402 D en los ojos derechos y entre 1,356 D y 1,436 D en los izquierdos. Al estudiar las diferencias observadas entre el equivalente esférico de los ojos con campimetrías válidas y no válidas mediante el test de la t de Student-Fisher para datos independientes, en las visitas primera, tercera y quinta las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$; tablas 4.4.7.3.5 y 4.4.7.3.6).

	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS DERECHOS Y EQUIVALENTE ESFÉRICO MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
CAMPIMETRÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valida n =	0,383 (1,668) 57	0,360 (1,707) 54	0,356 (1,691) 58
No valida n =	1,402 (1,613) 12	1,397 (1,595) 13	1,340 (1,450) 11

Tabla 4.4.7.3.5: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos derechos y su relación con el equivalente esférico medio (desviación estándar) de los pacientes (en dioptrías).

	VALIDEZ DE LAS CAMPIMETRÍAS REALIZADAS EN LOS OJOS IZQUIERDOS Y EQUIVALENTE ESFÉRICO MEDIO (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) DE LOS PACIENTES		
CAMPIMETRÍA	Visita - 1 (Basal)	Visita - 3 (3 meses)	Visita - 5 (12 meses)
Valida n =	0,375 (1,736) 54	0,312 (1,735) 50	0,454 (1,817) 58
No valida n =	1,436 (1,683) 15	1,356 (1,792) 17	1,409 (1,459) 11

Tabla 4.4.6.5.6: Validez de las campimetrías realizadas en los ojos izquierdos y su relación con el equivalente esférico medio (desviación estándar) de los pacientes (dioptrías).

V.- Tratamiento

V.1.- Análisis de las molestias oculares en los grupos con y sin tratamiento

El análisis subjetivo de las molestias oculares lo realizamos mediante encuestas realizadas al principio de las visitas basal, tercera, cuarta y quinta, que realizaban una gradación de los síntomas en leve, moderado y severo. Sin embargo, y dada la baja frecuencia de los síntomas de las categorías moderado y severo, estos se han agrupado para el análisis de los resultados.

En la primera visita o basal, los 70 pacientes del grupo completo de estudio llevaban 3 semanas sin tratamiento y los síntomas que más frecuentemente presentaban eran: sensación de cuerpo extraño (25,7%), picor (21,4%) y lagrimeo/epífora (18,6%), siendo leves las molestias en la mayoría de los pacientes (Tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2; figura 4.5.1.1).

Para poder realizar comparaciones posteriores dividimos este grupo según se hubiese prescrito tratamiento o no tras la primera visita. El grupo de pacientes a los que se les prescribió tratamiento (n = 21) presentaba mayor porcentaje de molestias oculares, ya en esta primera visita, que los pacientes a los que no se les instauró tratamiento (n = 49). Los síntomas que los pacientes referían eran: sensación de cuerpo extraño; picor, escozor; lagrimeo/epífora y visión borrosa, en un porcentaje de 47,6%; 38,1%; 38,1% y 19%, respectivamente, en el grupo al que se instauró tratamiento frente a un 16,3%; 14,3%; 10,2% y 4,1% respectivamente en el grupo sin tratamiento (Tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2).

A lo largo del estudio los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes, tanto los del grupo con tratamiento como los del grupo sin tratamiento, fueron similares a los previos, con la excepción de la fotofobia y el ojo rojo que experimentaron un incremento tras la primera visita (Tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2; figura 4.5.1.2).

La sensación de cuerpo extraño fue decreciendo desde la primera visita y a lo largo de todo el estudio. Curiosamente, salvo en la última visita, su frecuencia siempre fue mayor en el grupo sin tratamiento. Merece destacar que este síntoma disminuyó en el grupo con tratamiento tras el inicio del tratamiento, ya que fue referido por el 48% de los pacientes (n = 10) en la primera visita (n = 21) y solamente por el 23% de los pacientes (n = 6) en la tercera visita (n = 26) y por el 19,4% de los pacientes (n = 6) en la última visita (n = 31). Por el contrario, en el grupo de pacientes sin tratamiento, la frecuencia de este síntoma aumentó a lo largo del estudio, ya que lo refirieron el 16,3% (n = 8) de los pacientes en la primera visita (n = 49) y el 17,9% de los pacientes (n = 7) en la última visita (n = 39; figuras 4.5.1.2 y 4.5.1.3).

En cuanto a la gradación de la molestia, la mayoría de los pacientes de los dos grupos (con y sin tratamiento), la refirieron como leve, salvo en la última visita, donde se igualaron los subgrupos leve y moderado-severo (9,7% en ambos) en el grupo con tratamiento (Tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2).

El picor y el escozor aumentaron en las sucesivas visitas en el grupo sin tratamiento, llegando a estar presente en 14 pacientes (38%) en la última visita (n = 39). Sin embargo, en el grupo con tratamiento, el porcentaje de pacientes que refirió esta molestia disminuyó tras el inicio del tratamiento, ya que pasó de afectar a un 38,1% de los pacientes (n = 8) en la visita basal (n = 21), a un 25% de los pacientes (n = 8) en la última visita (n = 31; figuras 4.5.1.2 y 4.5.1.4).

La mayoría de los pacientes que experimentaron picor y escozor lo calificaron como leve, aunque en la última visita aumentaron los pacientes que lo refirieron como moderados o severo. Así, 6 pacientes (15,4%) en el grupo sin tratamiento (n = 39) y 4 pacientes (12,9%) en el grupo con tratamiento (n = 31); calificaron el picor y escozor como moderado o severo en la última visita (Tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2).

El síntoma lagrimeo/epífora, como los otros síntomas comentados anteriormente, también disminuyó en el grupo con tratamiento tras el inicio del tratamiento, aunque posteriormente fue un síntoma que aumentó su frecuencia, tanto en el grupo con tratamiento como en el de sin tratamiento, a lo largo del estudio, aunque siempre fue más frecuente en el grupo sin tratamiento. En la

última visita fue cuando se observó una mayor frecuencia de este síntoma, ya que afectó a un 43,6% de los pacientes (n = 17) en el grupo sin tratamiento (n = 39) y a un 38,7 % de los pacientes (n = 12) en el grupo con tratamiento (n = 31; figuras 4.5.1.2 y 4.5.1.4).

Casi todos los pacientes clasificaron como leve el lagrimeo/epífora. En la última visita, sin embargo, aumentó el número de pacientes que refirieron lagrimeo/epífora moderado a severo, ya que éste fue referido por 3 pacientes (7,7%) en el grupo sin tratamiento (n = 39) y 4 pacientes (12,9%) en el grupo con tratamiento (n = 31; tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2).

Del resto de síntomas estudiados, cabe destacar también un aumento a lo largo del estudio de la fotofobia en el grupo sin tratamiento, pasando de afectar a un 2% de los pacientes (n = 1) en la visita basal (n = 49) a 10 pacientes (25,6%) en la última visita (n = 39). También hay que señalar un aumento progresivo en el grupo con tratamiento de la molestia ojo rojo que pasó de ser referido por el 9,6 % de los pacientes (n = 2) en la primera visita (n = 21) a ser referido por el 22,6% de los pacientes (n = 7) en la última visita (n = 31). Por último, señalar que el síntoma quemazón también aumentó a lo largo del estudio en el grupo con tratamiento, ya que fue referido por el 4,8% de los pacientes (n = 1) en la visita basal (n = 21) y por el 12,9% de los pacientes (n = 4) en la última visita (n = 31; tablas 4.5.1.1 y 4.5.1.2; figura 4.5.1.2).

	MOLESTIAS OCULARES REFERIDAS POR LOS PACIENTES A LO LARGO DEL ESTUDIO								
	Visita 1 (Basal)			Visita 3 (3 meses)		Visita 4 (6 meses)		Visita 5 (12 meses)	
Molestias Oculares	Sin Tto n=49	Tto n=21	Total n=70	Sin Tto n=44	Tto n=26	Sin Tto n=41	Tto n=29	Sin Tto n=39	Tto n=31
Sensación cuerpo extraño:									
1 (Leve)	5 (10,2%)	8(38,1)	13(18,6%)	9(20,5%)	6(23,1%)	6(14,6%)	5(17,2%)	5(12,8%)	3(9,7%)
2 (Moderado) – (Severo)	3 (6,1%)	2(9,5%)	5(7,1%)	1(2,3%)	0	2(4,9%)	0	2(5,1%)	3(9,7%)
Total	8 (16,3%)	10(47,6%)	18(25,7%)	10(22,8%)	6(23,1%)	8(19,5%)	5(17,2%)	7(17,9%)	6(19,4%)
Picor, escozor:									
1 (Leve)	5(10,2%)	6(28,6%)	11(15,7%)	8(18,2%)	7(26,9%)	11(26,8%)	6(20,7%)	9(23,1%)	4(12,9%)
2 (Moderado) – (Severo)	2(4,1%)	2(9,5%)	4(5,7%)	2(4,5%)	0	3(7,3%)	0	6(15,4%)	4(12,9%)
Total	7(14,3%)	8(38,1%)	15(21,4%)	10(22,7%)	7(26,9%)	14(34,1%)	6(20,7%)	15(38,5%)	8(25,8%)
Quemazón:									
1 (Leve)	3 (6,1%)	0	3(4,3%)	2(4,5%)	1(3,8%)	3(7,3%)	1(3,4%)	4(10,3%)	1(3,2%)
2 (Moderado) – (Severo)	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	0	0	1(2,4%)	0	0	3(9,7%)
Total	4(8,1%)	1(4,8%)	5(7,1%)	2(4,5%)	1(3,8%)	4(9,7%)	1(3,4%)	4(10,3%)	4(12,9%)
Dolor:									
1 (Leve)	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	0	0	1(2,4%)	2(6,9%)	6(15,4%)	1(3,2%)
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	0	0	1(3,4%)	0	2(6,5%)
Total	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	0	0	1(2,4%)	3(10,3%)	6(15,4%)	3(9,7%)
Visión borrosa:									
1 (Leve)	2(4,1%)	4(19%)	6(8,5%)	2(4,5%)	1(3,9%)	3(7,3%)	2(6,9%)	6(15,4%)	0
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	2(7,7%)	0	0	0	2(6,4%)
Total	2(4,1%)	4(19%)	6(8,5%)	2(4,5%)	3(11,6%)	3(7,3%)	2(6,9%)	6(15,4%)	2(6,4%)
Fotofobia:									
1 (Leve)	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	3(6,8%)	0	5(12,2%)	0	8(20,5%)	2(6,5%)
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	1(3,8%)	0	0	2(5,1%)	1(3,2%)
Total	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	3(6,8%)	1(3,8%)	5(12,2%)	0	10(25,6%)	3(9,7%)

Tabla 4.5.1.1: Número y porcentaje de pacientes con molestias oculares en las visitas primera, tercera, cuarta y quinta. Se han agrupado los síntomas moderado y severo.

	MOLESTIAS OCULARES REFERIDAS POR LOS PACIENTES A LO LARGO DEL ESTUDIO								
	Visita 1 (Basal)			Visita 3 (3 meses)		Visita 4 (6 meses)		Visita 5 (12 meses)	
Molestias Oculares	Sin Tto n = 49	Tto n = 21	Total n = 70	Sin Tto n = 44	Tto n = 26	Sin Tto n = 41	Tto n = 29	Sin Tto n = 39	Tto n = 31
Fotopsias:									
1 (Leve)	3(6,1%)	0	3(4,3%)	2(4,5%)	0	2(4,9%)	0	4(10,3%)	0
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	3(6,1%)	0	3(4,3%)	2(4,5%)	0	2(4,9%)	0	4(10,3%)	0
Ojo seco:									
1 (Leve)	3(6,1%)	2(9,5%)	5(7,1%)	3(6,8%)	2(7,7%)	2(4,9%)	4(13,8%)	3(7,7%)	1(3,2%)
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	1(2,3%)	0	1(2,4%)	0	0	0
Total	3(6,1%)	2(9,5%)	5(7,1%)	4(9,1%)	2(7,7%)	3(7,3%)	4(13,8%)	3(7,7%)	1(3,2%)
Lagrimeo/epifora:									
1 (Leve)	4(8,2%)	7(33,3%)	11(15,7%)	8(18,2%)	4(15,4%)	10(24,4%)	7(24,1%)	14(35,9%)	8(25,8%)
2 (Moderado) – (Severo)	1(2%)	1(4,8%)	2(2,8%)	0	1(3,8%)	0	0	3(7,7%)	4(12,9%)
Total	5(10,2%)	8(38,1%)	13(18,6%)	8(18,2%)	5(19,2%)	10(24,4%)	7(24,1%)	17(43,6%)	12(38,7%)
Legañas:									
1 (Leve)	2(4,1%)	2(9,5%)	2(2,8%)	1(2,3%)	5(19,2%)	3(7,3%)	3(10,3%)	4(10,3%)	1(3,2%)
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2(4,1%)	2(9,5%)	2(2,8%)	1(2,3%)	5(19,2%)	3(7,3%)	3(10,3%)	4(10,3%)	1(3,2%)
Molestias inespecíficas:									
1 (Leve)	0	0	0	0	0	1(2,4%)	1(3,4%)	2(5,1%)	1(3,2%)
2 (Moderado) – (Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	1(2,4%)	1(3,4%)	2(5,1%)	1(3,2%)
Ojo rojo:									
1 (Leve)	2(4,1%)	1(4,8%)	3(4,3%)	1(2,3%)	4 (15,4%)	2(4,9%)	4(13,8%)	1(2,6%)	4(12,9%)
2 (Moderado)	0	1(4,8%)	1(1,4%)	0	0	0	0	0	3(9,7%)
3 (Severo)									
Total	2(4,1%)	2(9,6%)	4(5,7%)	1(2,3%)	4(15,4%)	2(4,9%)	4(13,8%)	1(2,6%)	7(22,6%)

Tabla 4.5.1.2: Número y porcentaje de pacientes con molestias oculares en las visitas primera, tercera, cuarta y quinta. Se han agrupado los síntomas moderado y severo.

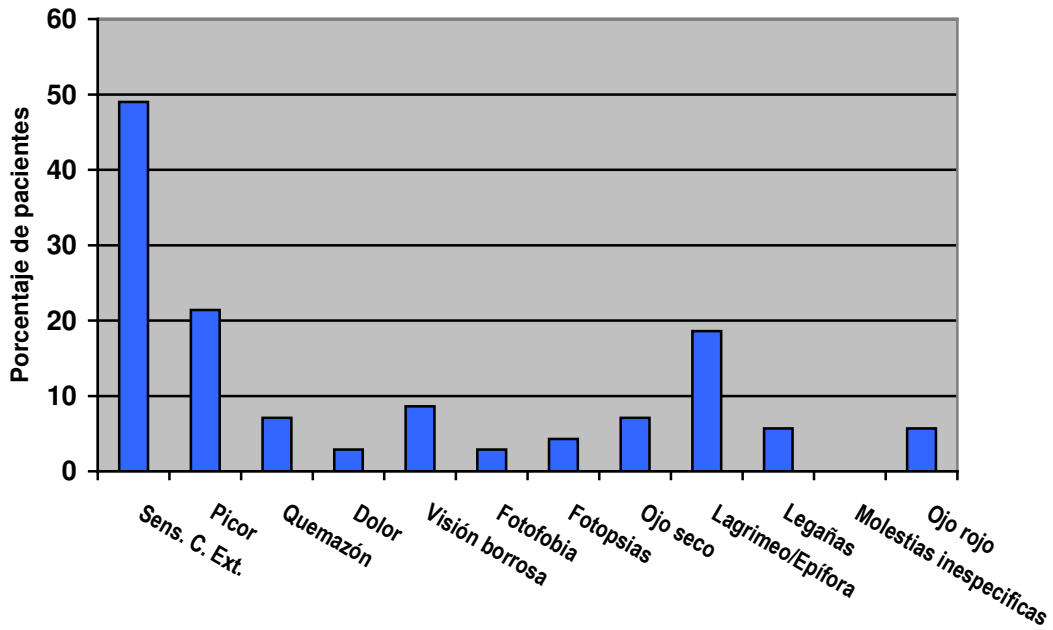


Figura 4.5.1.1. Porcentaje de pacientes del grupo total de estudio (n = 70) que referían determinadas molestias oculares en la primera visita (3 semanas sin tratamiento).

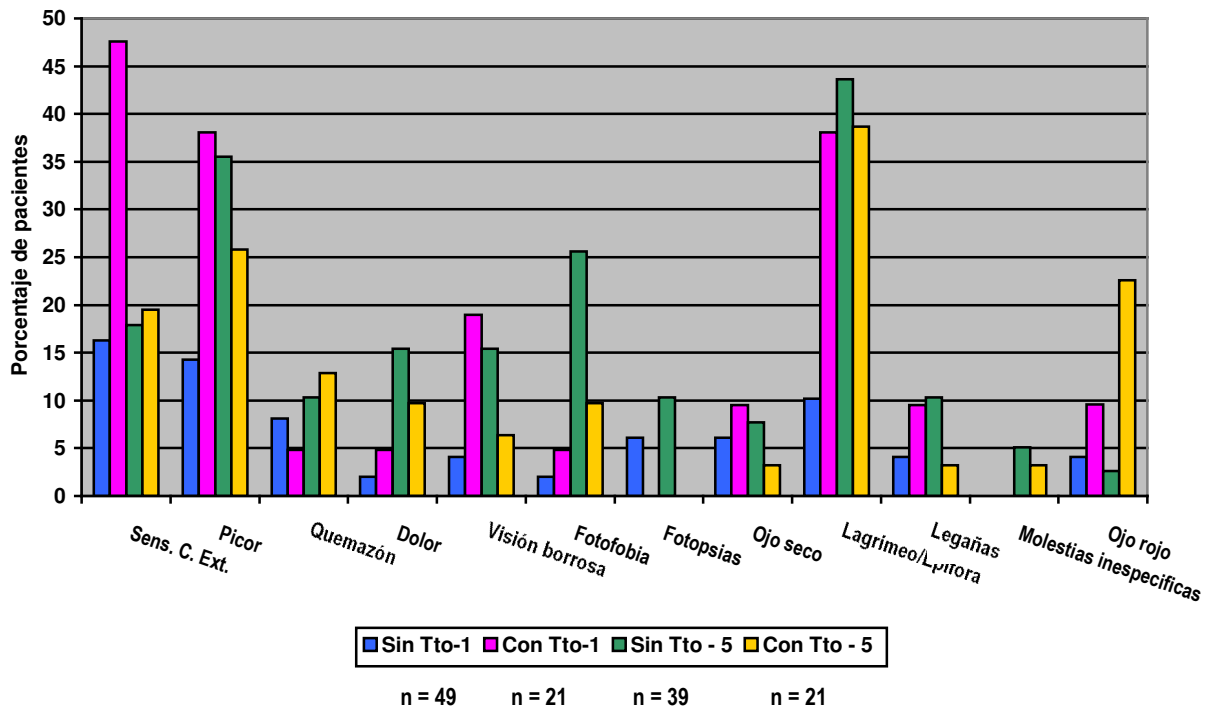


Figura 4.5.1.2. Porcentaje de pacientes con molestias oculares en los grupos sin y con tratamiento en las visitas basal y quinta y última.

Sensación de cuerpo extraño

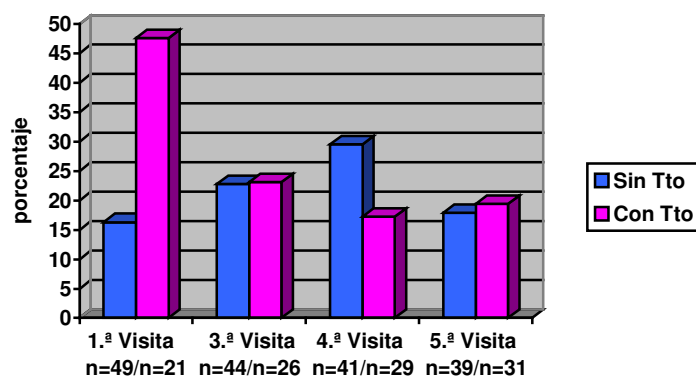


Figura 4.5.1.3: Porcentaje de pacientes que presentaron sensación de cuerpo extraño en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses), en los grupos sin y con tratamiento (Tto).

Picor y escozor

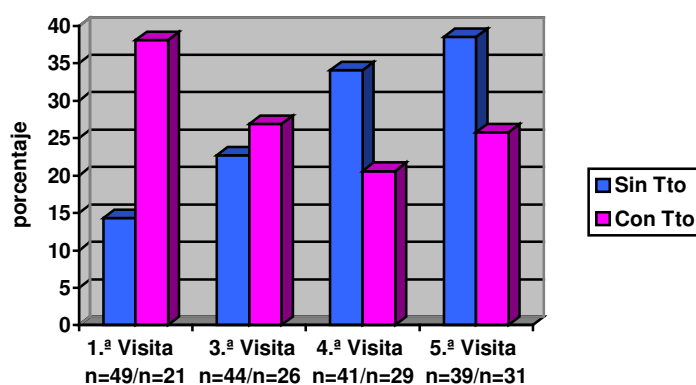


Figura 4.5.1.4: Porcentaje de pacientes que presentaron picor o escozor en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses), en los grupos sin y con tratamiento (Tto).

Lagrimeo/Epífora

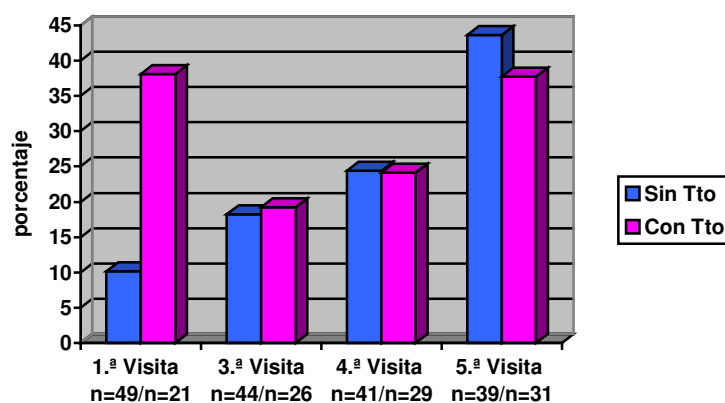


Figura 4.5.1.5: Porcentaje de pacientes con lagrimeo/epífora en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses), en los grupos sin y con tratamiento (Tto).

V.2.- Análisis de las molestias oculares en el grupo con tratamiento

A continuación describimos las molestias que presentaban los pacientes del grupo con tratamiento (n = 31) según el fármaco con el que se trataban.

En los pacientes tratados con brimonidina al 0,2% los síntomas oculares más frecuentes fueron sensación de cuerpo extraño, picor, lagrimeo/epífora y ojo rojo (Tablas 4.5.1.3 y 4.5.1.4; figura 4.5.1.6). El picor, escozor afectaba en la primera visita (sin tratamiento; n = 4) al 50% de los pacientes (n = 2), y afectó al mismo porcentaje de enfermos (50%; n = 3) hasta la tercera visita (n = 6), disminuyendo posteriormente la proporción de los afectados hasta el 25% (n = 2) a los seis meses (cuarta visita; n = 8) y hasta el 33,3% de los pacientes (n = 3) en la última visita (12 meses; n = 9). En esta última visita, hay que destacar un aumento en la severidad de la sintomatología, ya que un 22,2% de los enfermos (n = 2) lo refirieron como moderado/severo (Tabla 4.5.1.3; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.8).

El lagrimeo/epífora, afectó en este grupo al 50% de los pacientes (n = 2) en la primera (n = 4) y tercera visita (n = 6), al 37,5% de los pacientes (n = 3) en la cuarta visita (n = 8) y al 44,4% de los pacientes (n = 4) al final del estudio (n = 9). Fue este el síntoma más frecuente entre los pacientes tratados con brimonidina (Tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.9).

El síntoma ojo rojo no fue referido por ningún paciente de este grupo en la primera visita (n = 4), pero si posteriormente, ya que en la tercera visita (n = 6) fue referido por el 16,7% de los pacientes (n = 1) y en la quinta visita (n = 9) fue referido por el 33,3% de los pacientes (n = 3). Además, dos de los pacientes (22,2%) refirieron este síntoma como severo en la última visita. El aumento de la frecuencia de ojo rojo en este grupo a lo largo del estudio se acompañó también de un aumento leve de otros síntomas: dolor, quemazón y fotofobia a lo largo del estudio (Tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.0). Sin embargo, en este grupo también se observó una disminución de la frecuencia de otros síntomas, como sensación del cuerpo extraño y visión borrosa, tras la instauración del fármaco (Tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.0).

Los pacientes tratados con latanoprost al 0,005% presentaron sobre todo ojo rojo y lagrimeo/epífora, aunque también presentaron sensación de cuerpo extraño y picor (Tablas 4.5.1.3 y 4.5.1.4; figura 4.5.1.6). La sensación de cuerpo extraño se presentó en el 33,3% de los pacientes (n = 3) en la primera visita (n = 9), se mantuvo en el mismo porcentaje en la tercera visita (33,3%; n = 9) y disminuyó levemente hasta un 22,2% (n = 2) en la última visita (n = 9), aunque con un aumento de la severidad de este síntoma (Tabla 4.5.1.3; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.7). El síntoma picor u escozor se presentó en un porcentaje similar de pacientes y en la última visita (n = 9) también tuvo una prevalencia del 22,2% (n = 2; tabla 4.5.1.3; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.8).

Los pacientes tratados con latanoprost fueron los que más síntomas de sequedad ocular presentaron, ya que un 22,2% (n = 2) lo presentaron en la primera, tercera y cuarta visita (n = 9), y un 11,1% (n = 1) lo presentaron en la última visita (n = 9). Este grupo de pacientes presentó también un alto porcentaje de lagrimeo/epífora, porque el 33,3% de pacientes (n = 3) presentaron este síntoma en la primera y última visitas (n = 9; tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.9). Además, este grupo de pacientes presentó un incremento de frecuencia del síntoma ojo rojo a lo largo del estudio, ya que era referido por el 11,1% de los pacientes (n = 1) en la primera visita (n = 9) y aumentó tras la aplicación del fármaco, siendo referido por el 33% (n = 3) de los pacientes en la tercera y cuarta visita (n = 9). Sin embargo, este síntoma disminuyó en la última visita (12 meses; n = 9), en la que su prevalencia volvió a situarse en los niveles observados en la visita inicial (11,1%; n = 1; tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.10).

Los pacientes en tratamiento con timolol al 0,5%, presentaron los porcentajes más bajos de casi todos los síntomas explorados (Tablas 4.5.1.3 y 4.5.1.4; figura 4.5.1.6). La sensación de cuerpo extraño fue referida por el 27,5% (n = 3) en la primera visita (n = 8) y su prevalencia descendió paulatinamente a lo largo del estudio, situándose en un 15,4% (n = 2) en la última visita (n = 13; 12 meses; tabla 4.5.1.3; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.7).

El picor o escozor fue referido por el 27,5% (n = 3) de los pacientes en la primera visita (n = 8), por el 9,1% (n = 1) de los pacientes en la tercera visita (n = 11) y por un porcentaje de pacientes próximo al de la primera visita en la

cuarta (25%; n = 12) y en la quinta (23,1%; n = 13) visitas (Tabla 4.5.1.3; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.8). El lagrimeo/epífora tuvo un comportamiento irregular, ya que fue referido por el 37,5% (n = 3) de los pacientes en la primera visita (n = 8), ningún paciente lo refirió en la tercera visita, pero fue referido por el 38,1% (n = 5) de los pacientes en la quinta visita (n = 13; tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.9). El síntoma ojo rojo tuvo también un comportamiento irregular, ya que fue referido por el 12,5% (n = 1) de los pacientes en la primera visita (n = 8), en la tercera visita ningún paciente refirió este síntoma, pero aumentó su frecuencia posteriormente en la cuarta (8,3%; n = 12) y en la última visita (23,1%; n = 13; tabla 4.5.1.4; figuras 4.5.1.6 y 4.5.1.10).

	MOLESTIAS OCULARES REFERIDAS POR LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO A LO LARGO DEL ESTUDIO SEGÚN EL FÁRMACO UTILIZADO											
	Visita 1 (Basal)			Visita 3 (3 meses)			Visita 4 (6 meses)			Visita 5 (12 meses)		
	Brimoni. n = 4	Latanop. n = 9	Timolol n = 8	Brimoni. n = 6	Latanop. n = 9	Timolol n = 11	Brimoni. n = 8	Latanop. n = 9	Timolol n = 12	Brimoni. n = 9	Latanop. n = 9	Timolol n = 13
Sensación cuerpo extraño:												
1 (Leve)	4(100%)	3(33,3%)	1(12,5%)	1(16,7%)	3(33,3%)	2(18,2%)	2(25%)	1(11,1%)	2(16,7%)	1(11,1%)	1(11,1%)	1 (7,7%)
2 (Moderado – Severo)	0	0	2(25%)	0	0	0	0	0	0	1(11,1%)	1(11,1%)	1 (7,7%)
Total	4(100%)	3(33,3%)	3(27,5%)	1(16,7%)	3(33,3%)	2(18,2%)	2(25%)	1(11,1%)	2(16,7%)	2(22,2%)	2(22,2%)	2(15,4%)
Picor, escozor:												
1 (Leve)	2(50%)	3(33,3%)	1(12,5%)	3(50%)	3(33,3%)	1 (9,1%)	2(25%)	1(11,1%)	3(25%)	1(11,1%)	1(11,1%)	2(15,4%)
2 (Moderado – Severo)	0	0	2(25%)	0	0	0	0	0	0	2(22,2%)	1(11,1%)	1(7,7%)
Total	2(50%)	3(33,3%)	3(27,5%)	3(50%)	3(33,3%)	1 (9,1%)	2(25%)	1(11,1%)	3(25%)	3(33,3%)	2(22,2%)	3(23,1%)
Quemazón:												
1 (Leve)	0	0	0	1(16,7%)	0	0	1(12,5%)	0	0	0	1(11,1%)	0
2 (Moderado – Severo)	0	0	1(12,5%)	0	0	0	0	0	0	1(7,1%)	0	1(7,7%)
Total	0	0	1(12,5%)	1(16,7%)	0	0	1(12,5%)	0	0	1(7,1%)	1(11,1%)	1(7,7%)
Dolor:												
1 (Leve)	0	0	0	0	0	0	2(25%)	0	0	1(11,1%)	0	0
2 (Moderado – Severo)	0	0	1(12,5%)	0	0	0	0	0	1(8,3%)	1(11,1%)	0	1(7,7%)
Total	0	0	1(12,5%)	0	0	0	2(25%)	0	1(8,3%)	2(22,2%)	0	1(7,7%)
Visión borrosa:												
1 (Leve)	3(75%)	0	1(12,5%)	0	1(11,1%)	0	1(12,5%)	0	1(8,3%)	0	0	0
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	1(11,1%)	1(9,1%)	0	0	0	1(11,1%)	1(11,1%)	0
Total	3(75%)	0	1(12,5%)	0	2(22,2%)	1(9,1%)	1(12,5%)	0	1(8,3%)	1(11,1%)	1(11,1%)	0
Fotofobia:												
1 (Leve)	0	0	1(12,5%)	0	0	0	0	0	0	1(11,1%)	0	1(7,7%)
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	1(11,1%)	0	0	0	0	0	1(11,1%)	0
Total	0	0	1(12,5%)	0	1(11,1%)	0	0	0	0	1(11,1%)	1(11,1%)	1(7,7%)

Tabla 4.5.1.3: Número y porcentaje de pacientes con determinadas molestias oculares en los grupos con tratamiento a lo largo del estudio, divididos según el fármaco utilizado. Se han agrupado los síntomas moderado y severo debido a su baja frecuencia. Brimoni.: Brimonidina; Latanop.: Latanoprost

	MOLESTIAS OCULARES REFERIDAS POR LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO A LO LARGO DEL ESTUDIO SEGÚN EL FÁRMACO UTILIZADO											
	Visita 1 (Basal)			Visita 3 (3 meses)			Visita 4 (6 meses)			Visita 5 (12 meses)		
	Brimoni. n = 4	Latanop. n = 9	Timolol n = 8	Brimoni. n = 6	Latanop. n = 9	Timolol n = 11	Brimoni. n = 8	Latanop. n = 9	Timolol n = 12	Brimoni. n = 9	Latanop. n = 9	Timolol n = 13
Fotopsias:												
1 (Leve)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ojo seco:												
1 (Leve)	0	2(22.2%)	0	0	2(22.2%)	0	1(12.5%)	2(22.2%)	1(8.3%)	0	1(11.1%)	0
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	2(22.2%)	0	0	2(22.2%)	0	1(12.5%)	2(22.2%)	1(8.3%)	0	1(11.1%)	0
Epifora, lagrimeo:												
1 (Leve)	2(50%)	2(22.2%)	3(37.5%)	3(50%)	1(11.1%)	0	3(37.5%)	2(22.2%)	2(16.7%)	2(22.2%)	2(22.2%)	4(30.8%)
2 (Moderado – Severo)	0	1(11.1%)	0	0	1(11.1%)	0	0	0	0	2(22.2%)	1(11.1%)	1(7.7%)
Total	2(50%)	3(33.3%)	3(37.5%)	3(50%)	2(22.2%)	0	3(37.5%)	2(22.2%)	2(16.7%)	4(44.4%)	3(33.3%)	5(38.1%)
Legañas:												
1 (Leve)	0	1(11.1%)	1(12.5%)	1(16.7%)	2(22.2%)	2(18.2%)	1(12.5%)	0	2(16.7%)	0	0	1(7.7%)
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	1(11.1%)	1(12.5%)	1(16.7%)	2(22.2%)	2(18.2%)	1(12.5%)	0	2(16.7%)	0	0	1(7.7%)
Molestias inespecíficas:												
1 (Leve)	0	0	0	0	0	0	0	0	1(8.3%)	0	0	1(7.7%)
2 (Moderado – Severo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	0	0	0	0	0	0	0	0	1(8.3%)	0	0	1(7.7%)
Ojo rojo:												
1 (Leve)	0	0	1(12.5%)	1(16.7%)	3(33.3%)	0	0	3(33.3%)	1(8.3%)	1(11.1%)	1(11.1%)	2(15.4%)
2 (Moderado – Severo)	0	1(11.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2(22.2%)	0	1(7.7%)
Total	0	1(11.1%)	1(12.5%)	1(16.7%)	3(33.3%)	0	0	3(33.3%)	1(8.3%)	3(33.3%)	1(11.1%)	3(23.1%)

Tabla 4.5.1.4: Número y porcentaje de pacientes con determinadas molestias oculares en los grupos con tratamiento a lo largo del estudio, divididos según el fármaco utilizado. Se han agrupado los síntomas moderado y severo debido a su baja frecuencia. Brimoni.: Brimonidina; Latanop.: Latanoprost

Sensación de cuerpo extraño

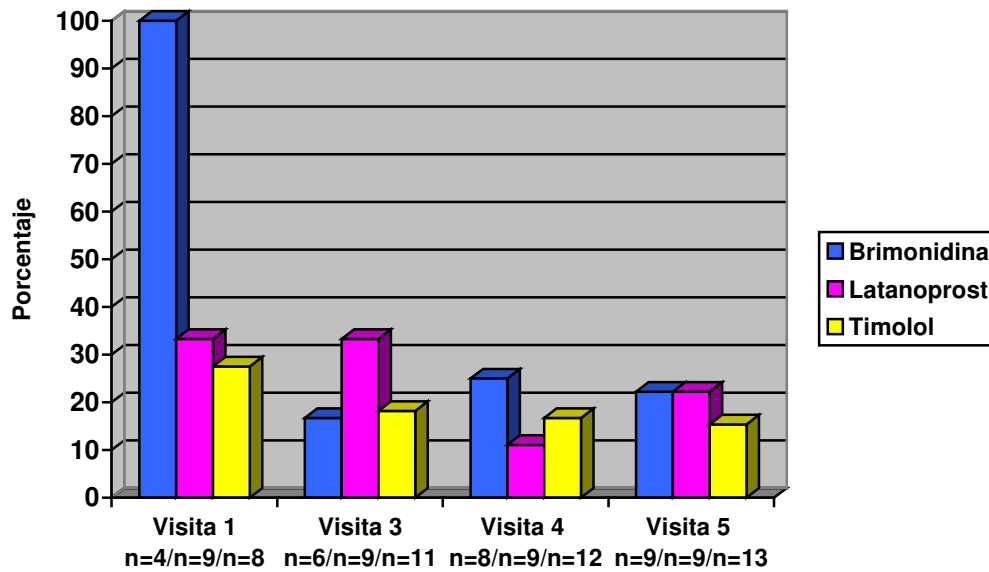


Figura 4.5.1.7: Porcentaje de pacientes del grupo con tratamiento que presentaron sensación de cuerpo extraño en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta y última (12 meses), divididos según el fármaco que habían recibido.

Picor y escozor

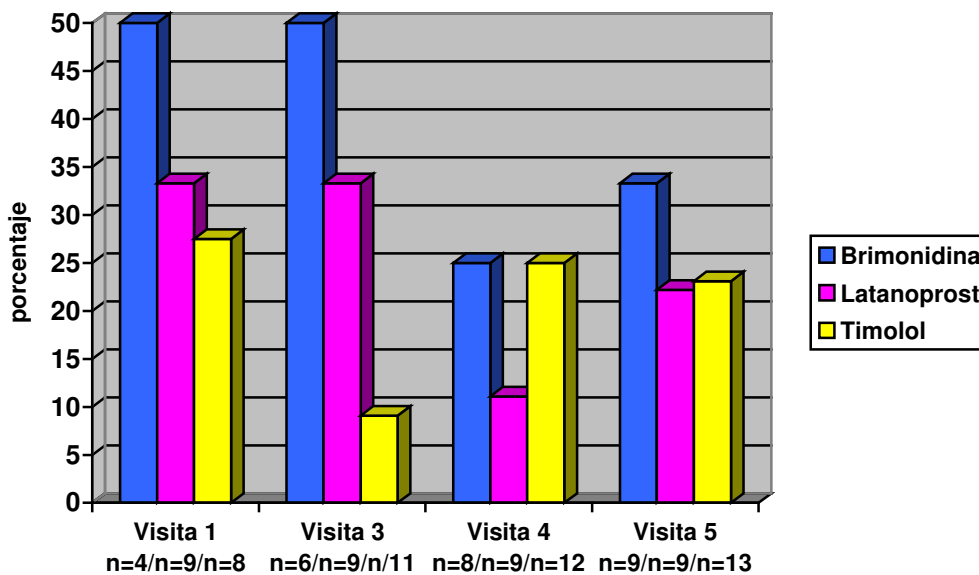


Figura 4.5.1.8: Porcentaje de pacientes del grupo del grupo con tratamiento que presentaron picor y escozor en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta y última (12 meses), divididos según el fármaco que habían recibido.

Lagrimeo/Epífora

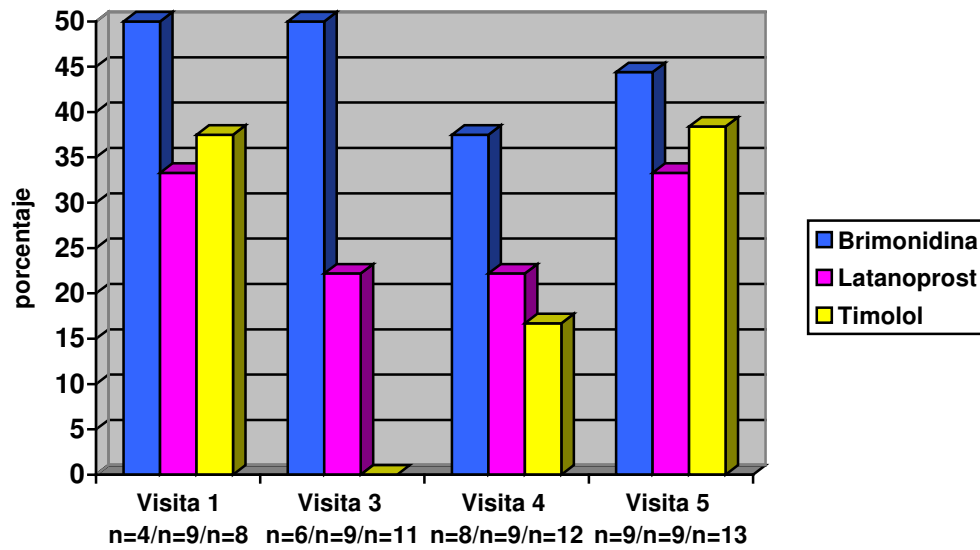


Figura 4.5.1.9: Porcentaje de pacientes del grupo con tratamiento que presentaron lagrimeo/epífora en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta y última (12 meses), según el fármaco que habían recibido.

Ojo rojo

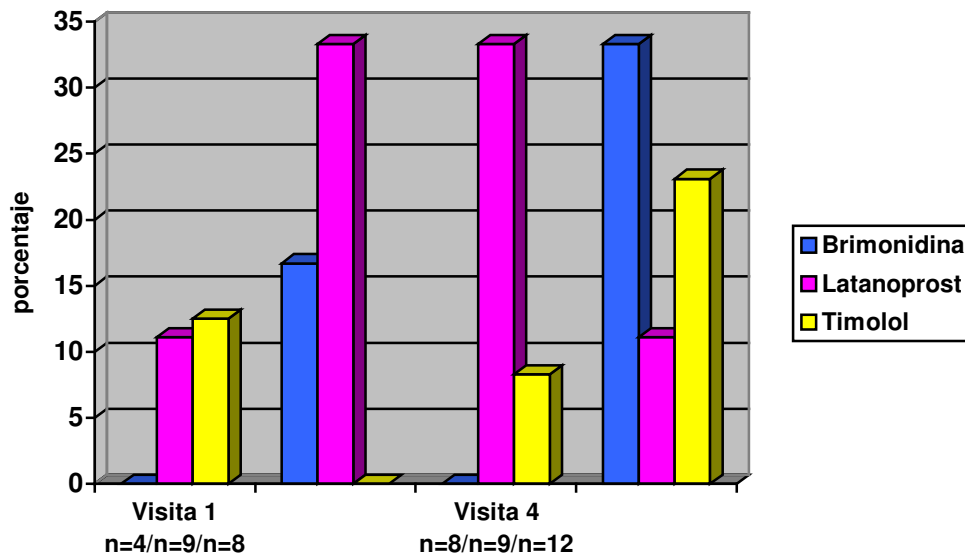


Figura 4.5.1.10: Porcentaje de pacientes del grupo con tratamiento que presentaron ojo rojo en las visitas primera (basal), tercera (3 meses), cuarta (6 meses) y quinta (12 meses), divididos según el fármaco que habían recibido.

V.3.- Causas de exclusión en el grupo con tratamiento

De los 96 pacientes del grupo inicial, 48 recibieron tratamiento: 20 pacientes con timolol, 15 con brimonidina y 13 con latanoprost. De estos 48 pacientes, 4 abandonaron o fueron excluidos en la primera visita, 2 que seguían tratamiento con timolol y 2 con latanoprost, por lo que se realizó el seguimiento de 44 pacientes con tratamiento. De éstos, 7 pacientes (15,90%) presentaron efectos secundarios que obligaron a suspender el fármaco, seis del grupo de la brimonidina y uno del grupo con timolol.

En el 40% (n = 6) de los enfermos tratados con brimonidina hubo de suspenderse el tratamiento debido al desarrollo de una conjuntivitis folicular, aunque dos de estos pacientes en los que se suspendió el tratamiento también presentaron otros efectos secundarios sistémicos: Un paciente comunicó sequedad de boca y mareo y otro malestar general, náuseas y vómitos. Los efectos secundarios provocados por la brimonidina aparecieron al mes de tratamiento en un paciente, a los 3 meses en dos pacientes y a los 12 meses en 3 pacientes.

Solamente un paciente (5,5%) del grupo tratado con timolol (n = 18) requirió la suspensión del tratamiento debido al desarrollo de una conjuntivitis irritativa, que desarrolló a los 3 meses de tratamiento.

Cinco pacientes del grupo con tratamiento fueron excluidos por falta de control de la PIO ($PIO \geq 23$ mm de Hg) a pesar del tratamiento con el fármaco asignado (ver pacientes y métodos). De estos pacientes, dos estaban siendo tratados con brimonidina, dos con latanoprost y uno con timolol.

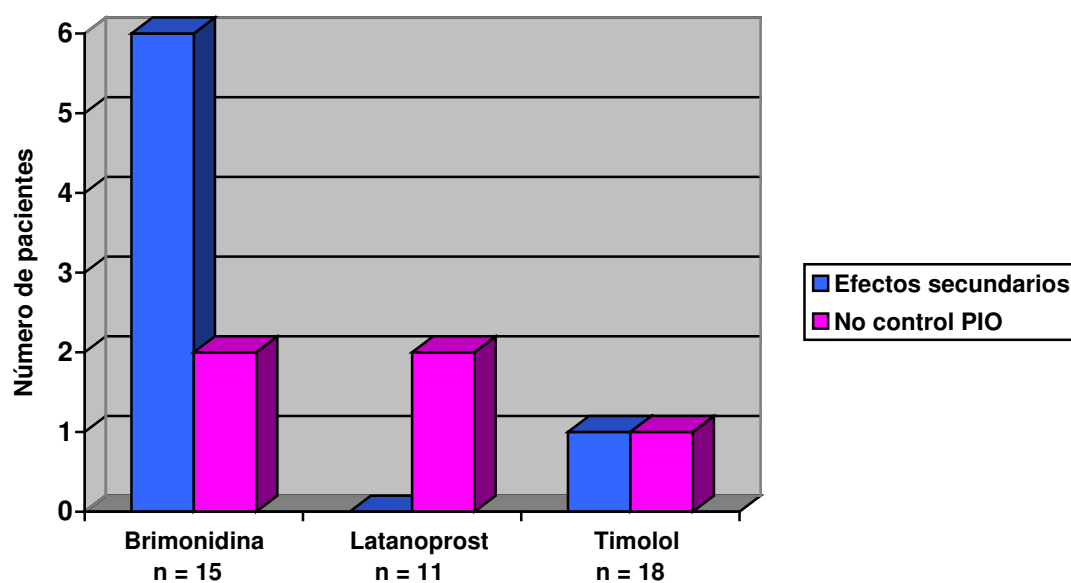


Figura 4.5.2.1: Número de pacientes del grupo con tratamiento que fueron excluidos del estudio por presentar efectos secundarios indeseados de los fármacos (barras azules) o porque el fármaco asignado no controlaba la presión intraocular ($PIO < 23$ mm de Hg).

V.4.- Tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar niveles de PIO mayores o iguales de 23 mm de Hg

En este estudio han recibido tratamiento dos tipos de pacientes: i) los que después del periodo de lavado de tres semanas presentaban una PIO mayor de 23 mm de Hg; y ii) los que a pesar de presentar una PIO menor de 23 mm de Hg después del periodo de lavado presentaban otras evidencias clínicas de padecer un glaucoma, y que por ello fueron diagnosticados de GPAA de presión normal. Prescribimos tratamiento a 31 pacientes (62 ojos), de ellos 29 pacientes (58 ojos) pertenecían al primer grupo y 2 (4 ojos) al segundo.

Los 29 pacientes de nuestro estudio que recibieron tratamiento por presentar una PIO mayor de 23 mm de Hg fueron diagnosticados, bien de HTO o de GPAA, dependiendo de las características clínicas que presentaran. Algunos de estos pacientes presentaron una PIO mayor de 23 mm de Hg en la primera visita o basal, sin embargo, otros no alcanzaron estos niveles de PIO hasta visitas posteriores.

El tiempo que tardaron estos 29 pacientes, después de la suspensión de su tratamiento previo, en alcanzar niveles de PIO mayores o iguales de 23 mm de Hg varió entre las 3 y las 27 semanas.

Este tiempo fue:

- i) de tres semanas (coincidiendo con la visita basal) para 19 pacientes (65,5%), de los cuales 9 estaban en tratamiento previo con betabloqueantes, 6 con análogos de las prostaglandinas, 3 con inhibidores de la anhidrasa carbónica y uno con alfa-2 agonistas.
- ii) de siete semanas (coincidiendo con la segunda visita) para 5 pacientes (17,2%), de los cuales 2 pacientes estaban con tratamiento previo de betabloqueantes, 2 con análogos de las prostaglandinas y uno con inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- iii) de 15 semanas (tercera visita) para 3 pacientes (10,3%) que estaban en tratamiento previo con betabloqueantes.
- iv) de 27 semanas (cuarta visita) para dos pacientes (6,8%) que estaban en tratamiento previo con análogos de las prostaglandinas.

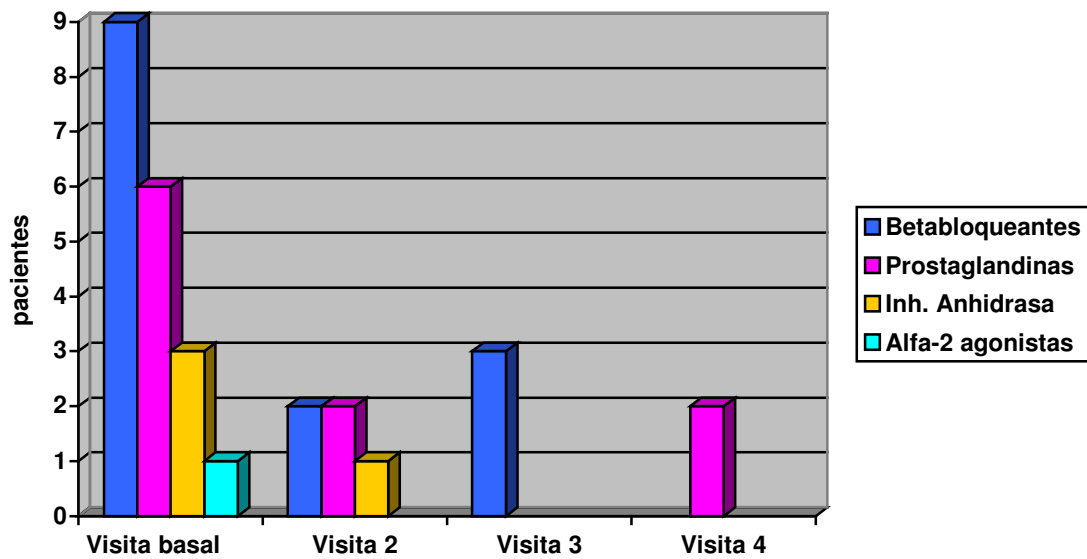


Figura 4.5.3.1: Número de pacientes que alcanzaron una PIO mayor de 23 mm de Hg en las diferentes visitas a lo largo del estudio, divididos según el fármaco con el que estaban siendo tratados previamente a su inclusión en el estudio: betabloqueantes ($n = 14$, barras azules), análogos de las prostaglandinas ($n = 10$, barras lilas), inhibidores de la anhidrasa carbónica ($n = 4$, barras naranjas) y alfa-2 agonistas ($n = 1$, barra azul claro). En la visita basal los pacientes llevaban 3 semanas sin tratamiento, en la visita 2 llevaban 7 semanas sin tratamiento, en la visita 3 llevaban 15 semanas sin tratamiento y en la visita 4 llevaban 27 semanas sin tratamiento.

Discusión

El objetivo de este estudio era realizar un diagnóstico clínico de los pacientes en monoterapia con un fármaco hipotensor ocular tópico en nuestra área de salud (y con diagnóstico previo de glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular), definir las características topográficas de las papilas de estos pacientes, analizar la capacidad diagnóstica del topógrafo papilar HRT II y realizar en estos pacientes un ensayo clínico aleatorio con tres fármacos antiglaucomatosos, para valorar la efectividad y la seguridad de estos fármacos.

I.- Composición y características de la muestra

Para realizar la inclusión en el estudio de los pacientes, se solicitó a los oftalmólogos de nuestro servicio y a los del ambulatorio de nuestra área de salud que nos remitieran pacientes afectados de HTO y GPAA en monoterapia. Si los pacientes cumplían los criterios de inclusión se les invitaba a participar en el estudio.

En la visita previa al estudio se retiraba el tratamiento de los pacientes y estos eran vistos 21 días después para valorar su PIO sin tratamiento. Pensábamos que al retirar el fármaco, y tras el periodo de lavado de éste, la PIO iba a ser superior a 23 mm de Hg, que era el límite que nos habíamos marcado de PIO para volver a instaurar el tratamiento. Este valor es el que nosotros utilizamos habitualmente como límite entre normo e hipertensión ocular y está próximo a los 24 mm de Hg utilizados por los investigadores del estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Ocular Hypertension Treatment Study; Kass y cols., 2002).

I.1.- Presión intraocular sin tratamiento

Sin embargo, tras el periodo de lavado y en la primera visita, solo 31 de los 96 pacientes del grupo inicial presentaron una PIO mayor de 23 mm de Hg. Y en el grupo de estudio, formado por los 70 pacientes que finalizaron el estudio, solo en 19 pacientes la PIO fue mayor de 23 mm de Hg en esta primera visita. En el resto de los pacientes del grupo de estudio (51 pacientes)

la PIO en esta visita fue inferior a 23 mm de Hg. De estos 51 pacientes, dos fueron diagnosticados de GPAA de presión normal en esta primera visita, por lo que se les instauró tratamiento, no creyéndose conveniente dejarlos más tiempo sin tratamiento. Por ello, al finalizar la primera visita, el grupo de estudio estaba dividido en un grupo de 21 pacientes con tratamiento y otro de 49 pacientes sin tratamiento.

Pensamos entonces que el grupo de 49 pacientes sin tratamiento tendrían en esa visita la PIO menor de 23 mm de Hg porque hubieran tenido un periodo de lavado insuficiente o porque hubiéramos determinado la PIO en ellos en un momento del día en el que tuvieran una PIO más baja. A lo largo del estudio hemos podido comprobar que una toma de tensión ocular puede no ser suficiente para el diagnóstico de hipertensión ocular o glaucoma, pues pacientes que presentaron una PIO por debajo de 23 mm de Hg en la primera visita, posteriormente presentaron PIOs mayores de 23 mm de Hg en las siguientes visitas: 5 pacientes en la segunda visita (7 semanas sin tratamiento), 3 en la tercera visita (15 semanas sin tratamiento), y 2 en la cuarta visita (27 semanas sin tratamiento). Ningún paciente de los 39 explorados sin tratamiento en la última visita (quinta visita) tuvo una PIO mayor de 23 mm de Hg. Cuando un paciente presentaba una PIO mayor de 23 mm de Hg en cualquier visita se le instauraba tratamiento, por lo que pasaba a formar parte del grupo con tratamiento.

Al final del estudio, de los 70 pacientes que lo completaron, 39 pacientes (55,7%) continuaban sin tratamiento porque habían mostrado en las cinco visitas niveles de PIO inferiores a 23 mm de Hg. De estos 39 pacientes se habían incluido en el estudio los dos ojos ($n = 78$), y de estos 78 ojos, 65 fueron considerados a lo largo del estudio como normales (46,4% del total de ojos del estudio; $n = 140$) y el resto ($n = 13$; 9,3% del total de ojos del estudio; $n = 140$) sospechosos de GPAA de presión normal.

Así pues, aunque pensábamos que los 140 ojos de los 70 pacientes que nos habían sido remitidos en tratamiento tendrían en su gran mayoría una hipertensión ocular o un glaucoma, lo que descubrimos fue que la mayoría (62,8 %; $n = 88$) no tenían ninguna de estas dos patologías. Al final del estudio, de estos 88 ojos habíamos diagnosticado a 23 (16,4%) de sospecha de GPAA

y a 65 ojos (46,4%) como sin patología, y de los restantes 52 ojos, a 44 (31,4%) de hipertensión ocular y a 8 (5,7%) de GPAA.

I.2.- Sexo de los pacientes

La elección de los pacientes no fue aleatoria, sino que se incluyeron en el estudio los pacientes elegidos/dirigidos por los oftalmólogos pertenecientes a nuestro hospital o al área sanitaria de nuestro hospital. En la muestra se apreció un mayor porcentaje de mujeres que de hombres, tanto en el grupo inicial de pacientes, que constaba de 55 mujeres (57,3%) y 41 hombres (42,7%), como en el grupo que completó el estudio y que estaba constituido por 41 mujeres (58,6%) y 29 hombres (41,4%). No sabemos si este mayor porcentaje de mujeres participantes revela una mayor prevalencia de tratamiento de glaucoma en las mujeres de nuestra área de salud o si se debe simplemente a que el sexo femenino está más predispuesto a colaborar en los estudios de investigación, y si esto se debe a una mayor preocupación por la salud por parte del sexo femenino.

Otros autores que han realizado estudios multicéntricos sobre HTO y GPAA han documentado también una mayor participación femenina. Así, en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Kass y cols., 2002) el 56,9% (n = 931) de los participantes eran mujeres frente al 43,1% (n = 705) que eran hombres; en el estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” (AGIS-1, 1994) de 591 participantes, 321 (54,3%) eran mujeres y 270 (45,7%) eran hombres, y en el estudio del “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Heijl y cols, 2002) el 66,3% (n = 169) de los participantes eran mujeres y solo el 33,7% (n = 86) eran hombres. Tan solo en el estudio de “Colaboración en el Tratamiento del Glaucoma Inicial” (Musch y cols., 1998) la prevalencia de hombres (n = 334; 55,1%) fue superior a la de mujeres (n = 273; 44,9%). En un estudio de despistaje de glaucoma en 455 individuos realizado en una población de la región de Murcia, Zafra y cols. (2000) también documentaron un mayor porcentaje de participación de mujeres (62,9%) que de varones (37,1%).

I.3.- Edad de los pacientes

La edad media de los pacientes en nuestro estudio fue de 60,43 años (DE: 10,04) en el grupo inicial de pacientes, de 61,77 años (DE: 10,75) en el grupo que finalizó el estudio y de 65,38 años (DE: 11,93) en el grupo de excluidos y abandonos. La franja más frecuente de edad en los 3 grupos fue el decenio 61-70, y solamente el 20% de los pacientes tenían una edad comprendida entre los 71-80 años.

II.- Criterios de inclusión y exclusión

La edad mínima de inclusión en el estudio se fijó en 35 años al ser este el límite establecido por la sociedad europea de glaucoma (EGS, 2003c) para separar el glaucoma primario de ángulo abierto del glaucoma juvenil primario. No se estableció límite superior de edad.

Admitimos en el estudio a todos los pacientes que nos eran remitidos y que tenían un tratamiento con un fármaco hipotensor ocular. Como al incluir al enfermo en el estudio no solicitábamos su historia clínica, desconocíamos su diagnóstico y solo anotamos el diagnóstico comunicado por los pacientes. Sin embargo, en la visita previa al estudio descartamos a los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y los glaucomas secundarios (pigmentario, pseudoexfoliativo, facomórfico o facolítico, etc). No se comprobó el estado de la papila ni se realizó ninguna campimetría previa al estudio.

Cuando un paciente presentaba en cualquier visita una PIO mayor de 23 mm de Hg, se le instauraba tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Durante el seguimiento de estos pacientes con tratamiento, se estableció como presión límite 23 mm de Hg. Si el paciente presentaba una presión igual o mayor a 23 mm de Hg en monoterapia, se consideraba que el fármaco no lograba un control tensional y, por razones éticas, el paciente era excluido del estudio. Similarmente a nuestro estudio, en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular", el objetivo del tratamiento era lograr una PIO igual o inferior a 24 mm de Hg (Kass y cols., 2002).

Entre los criterios de exclusión, el equivalente esférico debía ser menor de -8 D ya que las papilas de los ojos miopes de más de -8 D son difíciles de interpretar debido a su diferente morfología (Jonas y Dichtl, 1997; Jonas, 2005). Otros autores también han usado este criterio de exclusión en estudios en los que usaban el topógrafo láser confocal Heidelberg (Mardin y cols., 1999; Iester y cols., 2000). Sin embargo, nosotros no establecimos ningún límite de exclusión según la agudeza visual de los pacientes, lo cual limitó la realización de las topografías con HRT II, como veremos posteriormente. Por último, la imposibilidad para realizarle al paciente una topografía de la papila con el HRT II y/o la incapacidad de los pacientes para realizar un campo visual basal aceptable, también fue considerado como criterio de exclusión.

También rechazamos a todos los enfermos con patología cardíaca o pulmonar que pudiesen agravarse con el uso de betabloqueantes, porque uno de los fármacos que utilizamos para el tratamiento era el timolol (Le Jeune y cols., 1989; Dorigo y cols., 1990; Prakash y cols., 1990). Además, otro de los criterios de exclusión de nuestro estudio fue la aparición de efectos secundarios importantes o molestos del fármaco, tanto locales como generales.

III.- Exploración de los pacientes

La exploración efectuada a los pacientes en el presente estudio incluía la agudeza visual, la tonometría, la biomicroscopía, la gonioscopia, el estudio de la papila óptica y fondo del ojo, el campo visual de 30º y la topografía del nervio óptico con láser confocal de barrido.

La Sociedad Finlandesa de Oftalmología ha editado en el año 2003 una “Guía de Prácticas Clínicas para el manejo del paciente glaucomatoso” (Tuulonen y cols., 2003) en la que establece unos niveles de calidad diagnóstica, fijando que pruebas deben estar incluidas en cada uno de los niveles diagnósticos. Según esta clasificación habría 4 niveles de exploración: insuficiente, satisfactorio, bueno y excelente. La agudeza visual y la evaluación fundoscópica constituirían exámenes básicos que deberían estar incluidos en todos los niveles. Además, un *nivel satisfactorio de exploración* incluiría la tonometría (con determinación de una curva tensional diurna cuando fuera necesario), la gonioscopia y el campo visual, siendo preferible la realización de dos campos visuales para establecer la situación basal del paciente. Un *nivel bueno de exploración* sería aquel en el que además se realizase una fotografía de la papila o de la CFNR. Y un *nivel excelente de exploración* incluiría todas las pruebas citadas, es decir la tonometría, la gonioscopia, el campo visual, la fotografía de nervio óptico y la fotografía de la CFNR.

La guía señala además que la perimetría azul sobre amarillo o perimetría de longitud de onda corta (PALOC), la exploración de los 10º centrales del campo visual y el análisis cuantitativo de la cabeza del nervio óptico con láser confocal de barrido (HRT II) son exploraciones que también pueden aportar una información complementaria útil en el diagnóstico del glaucoma.

Según la clasificación de la Sociedad Finlandesa anteriormente citada, el nivel de exploración realizado en nuestro estudio sería *satisfactorio*, aunque también podría ser considerado *bueno* si consideramos el análisis de la papila óptica con el topógrafo HRT II como fotografía de la papila.

La Sociedad Europea de Glaucoma ha establecido que el examen del paciente glaucomatoso debe incluir la determinación de la PIO, la gonioscopia, el estudio de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas retinianas, el campo

visual y el estudio de los factores de riesgo vasculares (EGS, 2003). Así pues, nuestra exploración cumple todos los criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma, salvo el estudio de la CFNR, aunque el estado de ésta puede observarse indirectamente en la topografía de la papila.

El estudio de la CFNR no se realizó, pues no es un estudio fácil de realizar ni de interpretar (García Feijó y García Sánchez, 2002; Choong y cols., 2003). Y, en lugar de la fotografía de la papila óptica, efectuamos una topografía con láser confocal, que permite el cálculo de parámetros papilares cuantitativos. En trabajos recientes se ha documentado la reproducibilidad y fiabilidad de esta técnica para el diagnóstico de glaucoma (Weinreb y cols., 1992; Lusky y cols., 1993; Chauhan y cols., 1994; Bathija y cols., 1998a; Rohrschneider y cols., 2001).

Además de las pruebas mencionadas anteriormente, nosotros también exploramos la sensibilidad al contraste y el espesor corneal central.

Se ha postulado que el estudio de la sensibilidad al contraste junto con la agudeza visual nos permite un conocimiento más exacto de la función visual de los pacientes (Rubin, 2001), y que el daño glaucomatoso del nervio óptico afecta a la sensibilidad al contraste en mayor medida que a la agudeza visual (Stamper, 1989; Sample y cols., 1991). Recientes estudios han demostrado además, que la sensibilidad al contraste es útil para entender la dificultad en llevar a cabo las tareas diarias, a las que se enfrentan las personas mayores con una visión normal (Owsley y Sloane, 1987), ya que influencia la habilidad de una persona para ver a lo lejos los objetos de bajo contraste como, por ejemplo, las caras (Rubin, 2001).

El espesor corneal central es una variable que puede influenciar la medida de la PIO con el tonómetro de aplanación Goldmann o Perkins, ya que se ha documentado que, debido a la biomecánica corneal, estos tonómetros sobreestiman la presión intraocular en córneas gruesas y la infraestiman en córneas finas (Ehlers y cols., 1975). Así, en los últimos años varios estudios han indicado que, al menos en algunos pacientes, una PIO elevada obtenida mediante tonometría de aplanación puede ser el resultado de una córnea gruesa en lugar de una verdadera elevación de la presión ocular (Argus, 1995; Whitacre y Stein, 1993; Brubaker, 1997; StoDEmeister, 1998; Wolfs y cols., 1997).

Además, se ha propuesto que el espesor corneal puede ser un factor predictivo de desarrollo de GPAA, ya que el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Brandt y cols., 2001) documentó que los pacientes con córneas más finas ($< 555 \mu\text{m}$) tenían un riesgo mayor, en comparación con los de córneas más gruesas, de desarrollar con el tiempo este tipo de glaucoma. También Medeiros y cols. (2003) en un estudio en 68 pacientes hipertensos oculares y 63 pacientes control documentaron que los pacientes con HTO y con defectos en la perimetría de longitud de onda corta ($n = 16$) tenían un espesor corneal central ($545 \pm 25 \mu\text{m}$) significativamente menor ($p < 0,01$) que los pacientes con HTO pero sin defectos en la perimetría ($n = 52$; $572 \pm 35 \mu\text{m}$). Por otra parte, en otro estudio realizado en 98 ojos de 98 pacientes diagnosticados de glaucoma inicial o preperimétrico, Medeiros y cols. (2003) encontraron que los pacientes con córneas finas tenían un riesgo mayor de desarrollar defectos en el campo visual, por lo que concluyeron que el espesor corneal central es un factor de riesgo de desarrollo de defectos del campo visual en pacientes con glaucoma preperimétrico o inicial (Medeiros y cols., 2003).

IV.- Criterios utilizados para el diagnóstico clínico final

En base a la exploración realizada se establecieron unos criterios diagnósticos para cada ojo explorado (ver pacientes y métodos). Así, un ojo era considerado sin patología si la PIO era menor de 23 mm de Hg y la papila y el campo visual eran normales. En el caso que la PIO fuese mayor de 23 mm de Hg y las otras dos exploraciones fueran normales se consideraba al paciente como hipertenso ocular. Se consideraba el diagnóstico de GPAA si el campo visual tenía criterios de glaucoma (ver introducción) y la relación E/P era mayor de 0,7. Si el campo visual cumplía los criterios de glaucoma pero la papila era considerada normal o la papila era patológica y el campo visual no patológico se clasificaba el ojo como sospechoso de GPAA. Estos criterios diagnósticos que utilizamos en el estudio se basan en los propuestos por la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003e), la Sociedad Finlandesa de Oftalmología (Tuulonen y cols., 2003) y por Polo y cols. (2003) en la mesa redonda sobre actualización en el tratamiento del glaucoma del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, adaptados a las técnicas que disponíamos.

Consideramos que la papila era normal cuando la relación diámetro vertical de la excavación/diámetro vertical de la papila (E/P) era inferior a 0,7; y las papilas con una E/P superior fueron consideradas como sospechosas de glaucoma. El 0,7 fue tomado como límite de normalidad porque una relación $E/P > 0,65$ se encuentra en menos del 5% de la población normal (EGS, 2003) Además, Foster y cols. (2002), en una revisión de las definiciones de glaucoma en los estudios de prevalencia, determinaron que el percentil 97,5 de la relación E/P definiría el límite de la normalidad en una población sin defecto en el campo visual. Este percentil correspondía a una relación E/P de 0,7 en estudios realizados en Bangladesh (n = 2426), Mongolia (n = 1717), Singapore (n = 1090) y Tanzania (n = 3268) pero también en Rotterdam (n = 3062; Wollfs y cols, 2000).

Se ha documentado que la relación E/P corregida por el tamaño de la papila es, junto con el área del anillo neuro-retiniano, la relación área del anillo neuro-retiniano/área del disco y la relación área de la excavación/área del disco, la mejor variable para separar sujetos normales de aquellos que

presentan defectos en la capa de fibras nerviosas (Jonas y cols., 2000). Sin embargo, la relación E/P, como medida aislada, tiene sus limitaciones en la identificación de papilas glaucomatosas, debido a la variabilidad normal del tamaño de la papila (Jonas y cols., 1988; Jonas y cols., 2000; EGS, 2003; Crowston y cols., 2004; Ayala y cols., 2004). En nuestro estudio no calculamos el tamaño real de la papila óptica en la exploración clínica, por lo que no corregimos la relación E/P con el tamaño de la papila. Por este motivo, en nuestro estudio, una relación E/P mayor de 0,7 fue considerada como sospecha de glaucoma pero no un indicador de glaucoma.

La excavación tiende a ser simétrica en los dos ojos de un mismo sujeto y una diferencia de la relación E/P mayor de 0,2 entre ambos ojos se observa en menos del 4% de los sujetos normales (EGS, 2003), por lo que una diferencia mayor de 0,2 entre ambos ojos es sugestiva de glaucoma en el ojo de la papila más excavada (Fishman, 1970; Wolfs y cols, 2000; Hawker y cols, 2005). Foster y cols. (2002) establecieron el percentil 97,5 de la asimetría de la relación E/P entre los dos ojos como límite de la normalidad en los estudios epidemiológicos de glaucoma, y dicho percentil correspondía también a 0,2. Por todo ello, en nuestro estudio hemos considerado una asimetría de la relación E/P mayor a 0,2 como sospecha de glaucoma en el ojo más excavado.

Los criterios que seguimos en este estudio para considerar que los defectos del campo visual eran significativos de glaucoma, en ausencia de enfermedades neurológicas o retinianas que pudieran afectar los resultados de esta prueba, han sido los recomendados por la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003) y que ya han sido utilizados por otros autores: Keltner y cols., 2000; Budenz y cols., 2002; Budenz y cols., 2002a). Si algunos de estos criterios se repetía en las pruebas sucesivas, era considerado como evidencia suficiente de daño glaucomatoso.

Los campos visuales con defectos que cumplían los criterios anteriores, eran clasificados además según la clasificación de Hodapp (Aasman y Heijl, 1992) en: defectos glaucomatosos leves, moderados ó severos (ver introducción). Hemos utilizado esta clasificación por ser una clasificación sencilla y además estar suficientemente contrastada (EGS, 2003; Budenz y cols., 2002; Budenz y cols., 2002a; Wild y cols., 1999; Sponsel y cols., 1995).

V.- Diagnóstico clínico final y diferencia de diagnósticos

Aunque de los 70 pacientes que completaron el estudio, 42 referían en la visita previa al estudio que tenían un diagnóstico de glaucoma en ambos ojos (60%) y 28 referían padecer una HTO (40%); el diagnóstico clínico final de nuestro estudio fue muy diferente. Así, al final de nuestro estudio, 32 pacientes (45,7%) fueron diagnosticados como normales, 20 (28,6%) como hipertensos oculares, 5 (7,1%) como GPAA (3 pacientes -4,3%- de presión alta y 2 pacientes -2,8%- de presión baja) y 13 pacientes (18,6%) de sospecha de GPAA (6 pacientes -8,6%- de presión alta y 7 pacientes -10%- de presión normal). Además, de los 70 pacientes que finalizaron el estudio, solamente 31 (44,3%) requirieron tratamiento a lo largo del estudio, lo que significa que el 55,7% de los pacientes (n = 39) que completaron el estudio y que habían llevado tratamiento previamente a su inclusión en nuestro estudio, no requerían según nuestros criterios ningún tratamiento. Como hemos visto anteriormente, también calculamos que el 45,7% de los pacientes estudiados (n = 32) eran normales y no precisaban tratamiento. No sabemos exactamente a que se debe esta diferencia de nuestro diagnóstico con el diagnóstico previo de los oftalmólogos que nos habían enviado los enfermos, pero pensamos que puede deberse a varias razones:

En primer lugar, hay que tener en cuenta que nuestro estudio se desarrolló en condiciones ideales de trabajo, porque a cada paciente se le dedicaba una media de 20 a 30 minutos por consulta. Los enfermos de nuestro estudio procedían de las consultas ambulatorias de nuestra área de salud o de las consultas de nuestro hospital, donde el tiempo que se dedica a los pacientes por consulta es mucho menor que el dedicado en este estudio. Así, sabemos que el tiempo de dedicación a cada paciente oscila entre los 10 minutos en las consultas de nuestro hospital a los 1-2 minutos en las consultas de ambulatorio. Este tiempo reducido de visita hace que muchas veces los oftalmólogos tengan que tomar decisiones de diagnóstico o tratamiento de forma apresurada y que por ello es posible que tiendan, para curarse en salud, a sobretratar a los pacientes.

En segundo lugar, en nuestro estudio a todos los pacientes se le practicaba una exploración oftalmológica rigurosa con una gran cantidad de

pruebas diagnósticas (test de sensibilidad al contraste, paquimetría ultrasónica, campimetría con estrategia SITA-Fast, topografía papilar con láser confocal, tonometría con Perkins y Tono-Pen XL...). Sólo en la consulta especializada de glaucoma de nuestro hospital se dispone de todas estas técnicas exploratorias, por lo que en las otras consultas de nuestro hospital o las consultas ambulatorias tienen que realizar un diagnóstico basándose solamente en un reducido número de exploraciones: agudeza visual, biomicroscopía, tonometría de aplanación, lente de gonioscopia, lentes de no contacto para exploración de polo posterior y campimetría.

Sin embargo pensamos, de acuerdo con la “Guía de prácticas clínicas para el manejo del paciente glaucomatoso” de la Sociedad Finlandesa de Oftalmología (Tuulonen y cols., 2003) y con Polo y cols. (2003), que las técnicas exploratorias de que disponen las consultas del ambulatorio y las consultas generales de nuestro hospital permiten un *nivel bueno* de exploración del enfermo glaucomatoso o con sospecha de glaucoma.

Si se realizan las exploraciones adecuadas, ¿cómo pueden conducir estas exploraciones a una diferencia de diagnóstico? Pues uno de los grandes problemas de diagnóstico del glaucoma es que las tres exploraciones principales de esta enfermedad: la toma de la PIO, y la exploración de la papila y del campo visual pueden llevar a diagnósticos erróneos de glaucoma.

Existen numerosos factores que pueden producir un error en la toma de la PIO, entre los que se encuentran: la mala calibración del tonómetro, el método utilizado para la apertura palpebral, la cantidad y calidad de la película lagrimal, la cantidad de fluoresceína instilada, el estado de la superficie corneal, la subjetividad y la experiencia del explorador, etc. (Whitacre y Stein, 1993; Alward, 2001c; Stamper y cols., 1999b; EGS, 2003; Kanski, 2004a).

También pueden producirse diagnósticos erróneos de glaucoma por la valoración de la morfología de la papila y de la excavación papilar. Así, la papila se explora normalmente mediante lentes de no contacto y esta exploración puede producir un error diagnóstico por los siguientes motivos: a) por la subjetividad de la exploración: al no disponer el oftalmólogo de registros objetivos de la morfología papilar puede tanto sobreestimar como infraestimar el tamaño de la excavación papilar en la exploración y detectar o no detectar cambios de esta morfología en sucesivas exploraciones; b) por la escasa

reproductividad inter-observador, puede haber diferencias de hasta 0,2 entre dos observadores con experiencia (García Sánchez y cols., 2003; Spaeth, 2003), y c) porque los oftalmólogos generales o de otras subespecialidades no suelen tener en cuenta el tamaño papilar para valorar el tamaño de la excavación, generalmente por la falta de tiempo y/o motivación para medir la papila. Nosotros tampoco medimos la papila en la lámpara de hendidura con lente de no contacto y esta es una de las limitaciones de este estudio; aunque disponíamos de las medidas de la papila realizadas por el HRT II.

La campimetría también puede inducir errores diagnósticos porque requiere una buena colaboración del enfermo y un nivel mínimo de inteligencia y atención, lo que hace que en enfermos con nivel bajo de inteligencia y/o colaboración aparezcan defectos que no existen. Además, es una prueba que tiene un efecto aprendizaje: algunos enfermos no realizan la prueba adecuadamente hasta que no han realizado varias. Por último, incluso en enfermos colaboradores, se observa que la perimetría puede tener una variabilidad a largo plazo (Holmin y Krakau, 1979; Werner y cols., 1982), por lo que se ha postulado que un cambio debe confirmarse en tres perimetrías seguidas (Schulzer, 1994; Keltner y cols., 2000).

VI.- Coste del tratamiento hipotensor ocular

En la visita previa a su inclusión en el estudio, todos los pacientes (n = 70) estaban en tratamiento con fármacos hipotensores oculares tópicos: 46 pacientes (65,7%) estaban en tratamiento con betabloqueantes (35 con timolol, 6 con betaxolol, 1 con levobunolol y 4 con carteolol), 18 (25,7%) con análogos de las prostaglandinas (17 con latanoprost y 1 con bimatoprost), 5 (7,1%) con inhibidores de la anhidrasa carbónica (1 con dorzolamida y 4 con brinzolamida) y uno (1,4%) con un alfa-2 agonista selectivo (brimonidina). Hemos calculado el coste medio por envase de cada uno de estos grupo terapéuticos en nuestro país: los betabloqueantes tienen un coste de 2,8 euros/envase, los análogos de las prostaglandinas de 22,3 euros/envase, los inhibidores de la anhidrasa carbónica de 13 euros/envase y los alfa-2 agonistas selectivos de 12,6 euros/envase. Si cada paciente utilizaba un envase por mes, el coste del tratamiento de estos 70 pacientes era de 607,8 euros ($46 \times 2,8 + 18 \times 22,3 + 5 \times 13 + 1 \times 12,6$) por mes y 7.293,6 euros al año. Este sería el coste de tratamiento farmacológico de estos pacientes, ya que para calcular el coste de tratamiento de su enfermedad habría que tener en cuenta otros costes como, por ejemplo, el gasto por visitas médicas.

Si tenemos en cuenta que de los 70 pacientes incluidos en el estudio, al finalizar este, solo 31 pacientes (44,3%) requerían tratamiento según nuestros criterios, obtenemos que 39 pacientes (55,7%) no habían requerido tratamiento durante el año que duró el estudio, lo que ha supuesto un ahorro de 338,54 euros por mes y 4.062,53 euros por año.

Sin embargo, no todos los pacientes que no requirieron tratamiento durante el estudio según nuestros criterios no tenían una patología que pudiera requerir en algún momento la iniciación del tratamiento. Así, de los pacientes no tratados durante el estudio (n = 39), solo 32 pacientes (45,7% de los 70 pacientes incluidos en el estudio) fueron diagnosticados como sin patología, y el resto fueron diagnosticados de sospecha de GPAA, por lo que a largo plazo podrían desarrollar un GPAA y precisar tratamiento.

Lindblom y cols. (2006) calcularon el coste anual total por paciente en un estudio retrospectivo realizado en 267 pacientes (121 en Francia y 146 en Suecia) con los diagnósticos de HTO y GPAA y tratados médicamente. En

Suecia el coste anual por paciente fue de 531 euros/año y en Francia de 390 euros/año. En ambos países el coste farmacológico suponía la mitad del coste total por tratamiento del paciente, es decir, que fue de 265,5 euros/años en Suecia y de 195 euros/año en Francia, ya que la otra mitad del coste se debía a la atención médica (consultas y seguimiento) de los pacientes.

En nuestros pacientes, según los cálculos anteriormente efectuados, el coste de medicación por paciente y año (7.293,6/70) fue de 104,2 euros. Si aceptamos los datos referidos anteriormente para Francia y Suecia, que revelan que el coste sanitario total de la enfermedad glaucomatosa es el doble que el del tratamiento farmacológico, obtenemos que el coste sanitario total de nuestros pacientes sería de (7.293,6x2) 14.587,2 euros por año. Y, si tenemos en cuenta que el 45,7% de los pacientes fueron diagnosticados como sin patología, el ahorro total anual que obtendríamos de no tratar a estos pacientes durante un año sería de 6.666,3 euros.

El coste del tratamiento farmacológico del glaucoma y de la HTO ha sufrido un notable incremento en los últimos años debido sobre todo a la aparición de nuevos fármacos hipotensores oculares tópicos que además son efectivos. Esto ha hecho también que disminuya el número de intervenciones quirúrgicas en pacientes con glaucoma. Knox y cols., (2006) realizaron un análisis retrospectivo de los costes farmacológicos y de la prescripción de fármacos antiglaucomatosos en Irlanda desde 1996 a 2003 y documentaron un incremento de la prescripción de fármacos antiglaucomatosos en torno al 30% en Irlanda del Norte y al 59% en la República de Irlanda y una disminución del 60% en el número de trabeculectomías realizadas en los dos países. El aumento de la prescripción hizo que el coste total del tratamiento con fármacos hipotensores oculares se elevara mucho durante esos años: en torno al 78% en Irlanda del Norte y al 227% en la República de Irlanda. En este punto, debemos señalar que este aumento del coste se debe a que los fármacos de nueva aparición durante esos años también tienen un coste por envase mucho más elevado que los fármacos más antiguos. Así, Knox y cols. (2006) refirieron que el 50% de aumento en el coste del tratamiento se debía a la prescripción de las nuevas prostaglandinas.

Nuestro estudio ha documentado que el 45,7% de los pacientes incluidos en el estudio y que previamente a su inclusión estaban siendo

tratados con un fármaco hipotensor ocular tópico no tenían patología alguna. Otros estudios también han sugerido que los grandes aumentos que se están produciendo en los últimos años en la prescripción de fármacos hipotensores oculares pueden no estar justificados. Así, Azuara-Blanco y Burr (2006) han referido que el incremento de prescripción de fármacos hipotensores oculares tópicos que se observa en los últimos años en los países desarrollados no se debe a un aumento de la prevalencia de la enfermedad. Estos autores ofrecen dos posibles explicaciones para este hecho: que los oftalmólogos pueden estar tratando de alcanzar presiones oculares más bajas en sus pacientes glaucomatosos y que pueden estar prescribiendo tratamiento a pacientes a los que no se les recomendaba anteriormente como, por ejemplo, los hipertensos oculares.

Nuestro estudio sugiere que muchos pacientes de los que están siendo tratados en nuestra área de salud no requieren tratamiento porque no padecen ni glaucoma ni hipertensión ocular. Es cierto que la enfermedad glaucomatosa no es fácil de diagnosticar, sobre todo en etapas precoces y que en numerosas ocasiones el oftalmólogo tiene dudas sobre si tratar o no tratar y tiene que decidir en pocos segundos que es lo que más le conviene al paciente, teniendo en cuenta no solo los criterios de diagnóstico y tratamiento recomendados por las distintas sociedades y publicaciones, sino también otros factores, como la capacidad de seguimiento del paciente, el entorno socioeconómico y cultural de éste y las características personales de cada paciente, ya que mientras algunos preferirían ante la duda no ser tratados, otros pueden pensar que el glaucoma es una enfermedad temible y que ante la duda requieren tratamiento inmediato.

Otro de los datos que refleja nuestro estudio es que es suficiente para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes el utilizar un protocolo básico basado en la tonometría, la campimetría y en una exploración cuidadosa y detallada de la papila óptica, que incluya la medición del diámetro vertical. Si este protocolo fuera utilizado, conduciría a un mejor control y tratamiento de nuestros pacientes. Sin embargo, para ello se requeriría una mejor dotación técnica de las consultas oftalmológicas y una mayor disponibilidad de tiempo por paciente.

VII.- Análisis de las características clínicas y posibles factores de riesgo presentes en la muestra en los diferentes grupos diagnósticos

Hemos realizado un diagnóstico clínico final para cada ojo incluido en el estudio. A continuación analizamos las diferencias de composición y de los factores de riesgo de glaucoma entre los diferentes grupos diagnósticos.

VII.1.- Edad y grupos diagnósticos

La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 61,77 años (DE: 10,75) en el grupo inicial de pacientes (n = 96), de 60,43 años (DE: 10,04) en el grupo que finalizó el estudio (n = 70) y de 65,38 años (DE: 11,93) en el grupo de excluidos y abandonos (n = 26). La franja más frecuente de edad en los 3 grupos fue el decenio 61-70, y solamente el 20% de los pacientes tenían una edad comprendida entre los 71 y los 80 años.

Existen estudios poblacionales realizados en múltiples países que han documentado que la prevalencia de HTO y de GPAA aumenta con la edad. En el estudio de "Beaver Dam" en Wisconsin (EE.UU., n = 4926), Klein y cols. (1992) documentaron que la prevalencia de glaucoma aumentaba desde el 0,9% para individuos de 43 a 54 años de edad a 4,7% en sujetos de 75 o más años. Dielemans y cols. (1994) en el estudio de "Róterdam" (n = 3062) también describieron que la prevalencia de glaucoma aumentaba desde el 0,2% en el grupo de edad de 55 a 59 años al 3,3% en el grupo de edad de 58 a 89 años. Mitchell y cols. (1996) en estudio de "Blue Mountains" (n = 3654) en Sydney (Australia) también encontraron que la prevalencia de glaucoma aumentaba con la edad, siendo de 0,4% en los sujetos menores de 60 años, de 1,3% en los de edad comprendida entre 60 y 69 años, de 4,7% para los de edad comprendida entre 70 y 79 años y de 11,4% para el grupo de 80 o más años. En el "proyecto de impedimento visual de Melbourne" (n = 3271), Wensor y cols. (1998) encontraron una prevalencia de glaucoma de 0,5% entre los 40 y los 49 años y del 11% en los participantes de 80 o más años de edad. En otros estudios, también se ha visto que la prevalencia del glaucoma aumenta con la edad, doblándose el riesgo de esta enfermedad cada 10 años (Tuulonen y cols. 2003). Por último, en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular"

también se ha visto que la edad es un factor de riesgo de desarrollo de glaucoma (Gordon y cols., 2002) en individuos con hipertensión ocular.

Por todo ello, suponemos que el que el mayor número de pacientes de nuestro estudio tenga una edad entre 61 y 70 años se debe a un sesgo inducido por el modo de selección de los pacientes: bien la monoterapia de glaucoma se instituye más en nuestra área de salud a los pacientes de esta franja de edad, o bien son los pacientes de esta edad los más predispuestos a colaborar en estudios clínicos.

Llama la atención el aumento de edad observado en el grupo de pacientes excluidos y abandonados. Esto puede deberse a que las dos causas de abandono y exclusión más frecuentes: la imposibilidad de realizar a los pacientes la topografía papilar (46,1%) y la imposibilidad de los pacientes para volver a revisión por enfermedad (30,8%) se asocian más a las edades más avanzadas. Así, de los 13 pacientes excluidos, 6 (46,1%) lo fueron por no poder realizárseles una topografía de la papila con el HRT II y, como veremos más adelante, la edad del grupo de pacientes a los que no se les pudo realizar la topografía papilar con el HRT II era también muy alta. Además, de los 13 pacientes que abandonaron el estudio, 4 (30,8%) abandonaron debido a enfermedad, y es sabido que la posibilidad de enfermedad aumenta con la edad.

La edad media de los pacientes que finalizaron el estudio ($n = 70$) fue de 61,77 años (DE: 10,75). La edad media varió en los diferentes grupos diagnósticos: Fue de 57,25 años (DE: 10,32) en el grupo de pacientes sin patología ($n = 32$), de 60,95 años en el grupo de hipertensos oculares ($n = 20$; DE: 10,31), de 64,60 años (DE: 7,72) en los pacientes con sospecha de GPAA ($n = 10$) y de 67,00 años (DE: 7,55) en los pacientes con diagnóstico de GPAA ($n = 3$). Así pues, la edad media más baja se observó en el grupo de pacientes sin patología y aumentó progresivamente en los grupos de HTO, sospecha de GPAA y diagnóstico de GPAA.

Este aumento de la edad media de los pacientes entre grupos de enfermos diagnosticados de HTO o de GPAA también se ha observado en grandes estudios multicéntricos sobre estas enfermedades. Así, los pacientes hipertensos oculares incluidos en el estudio de "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Gordon y Kass., 1999) tenían una edad media de 55,8 años ($n =$

1493; DE: 9,6), algo menor que la observada en nuestro estudio y los que desarrollaron GPAA en el estudio tuvieron una edad media de 59,3 años (n = 125; DE:8,8). Además, los pacientes con glaucoma incluidos en el estudio de “Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma” (CIGTS; Lichter y cols., 2001) tuvieron una edad media de 58,9 años para los pacientes de raza blanca (n = 337) y 55,9 años para los pacientes de raza negra (n = 231). Por último, la edad media de los pacientes con glaucoma en los estudios: “Colaboración para el Glaucoma de Tensión Normal” (CNTGSG, 1998), “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Leske y cols., 1999; Heijl y cols., 2002;) e “Intervención en el Glaucoma Avanzado” (AGIS-1, 1994) fue de 66,3 años (n = 140; DE: 10,3), 68,2 años (n = 255; DE: 4,8) y 67,0 años (n = 591), respectivamente.

VII.2.- PIO y grupos diagnósticos

Existen claras evidencias de que la PIO es el principal factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. Así, Sommer y cols., (1991) en un estudio realizado en 5.308 pacientes de más de 40 años de edad en Baltimore (Baltimore Eye Survey) documentaron que el riesgo de daño glaucomatoso del nervio óptico se incrementaba con el aumento de la PIO, particularmente con niveles de 22 a 29 mm de Hg y 30 mm de Hg y superiores. El estudio de “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols. 2002) confirmó que la PIO era factor predictivo para el desarrollo de GPAA en individuos hipertensos oculares, así la PIO media de los pacientes que no desarrollaron GPAA (n = 1493) en este estudio fue de 24,9 mm de Hg (DE: 2, 7) mientras que la de los pacientes que desarrollaron GPAA fue de 25,6 mm de Hg (DE: 2,9). Para Tuulonen y cols. (2003) una PIO de 22 a 29 mm de Hg incrementa el riesgo de glaucoma de 10 a 13 veces, mientras que una PIO mayor de 30-35 mm de Hg lo incrementa 40 veces.

En nuestro estudio, la PIO media de los ojos clasificados como sin patología fue de 17,34 mm de Hg (DE: 2,57) en los ojos derechos (n = 32) y 16,91 mm de Hg (DE: 2,06) en los ojos izquierdos (n = 33). En el estudio de “Baltimore” (Sommer y cols., 1991), la PIO media de los dos ojos de los pacientes blancos (n = 5682 ojos), excluyendo a los que fueron diagnosticados de glaucoma fue similar, de 17,17 mm Hg (DE: 3,35).

En nuestro estudio, en los ojos con HTO, la PIO media fue de 24,65 mm de Hg (DE: 2,08) en los ojos derechos (n = 23) y de 24,48 mm de Hg (DE: 2,04) en los ojos izquierdos (n = 21). Similarmente, en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular”, los pacientes (n = 1636) sin evidencia de daño glaucomatoso tenían una PIO media de 24,90 mm de Hg (DE: 2,7; Kass y cols., 2002).

En nuestro estudio, la PIO media antes del tratamiento, del grupo de ojos diagnosticados de GPAA fue de 20,50 mm de Hg (DE: 3,51) en los ojos derechos (n = 4) y 20 mm de Hg (DE:4,08) en los ojos izquierdos (n = 4). Estas cifras coinciden con las encontradas en el estudio de “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Leske y cols., 1999; Heijl y cols., 2002;), en el que se incluyeron 255 pacientes con GPAA de reciente diagnóstico y que presentaban una PIO basal media en el grupo asignado a tratamiento (n = 129) de 20,6 mm de Hg (DE:4,1) y en el grupo control (n = 126) fue 20,9 mm de Hg (DE: 4,1). En el estudio de “Baltimore”, la media de la presión basal en los ojos tanto de pacientes blancos (n = 46 ojos) como negros (n = 148 ojos), diagnosticados de glaucoma fue de 20,00 mm de Hg.

Los ojos con GPAA de presión alta (n = 4) de nuestro estudio tenían una PIO de 23,50 mm de Hg (DE:0,70), tanto los derechos (n = 2) como los izquierdos (n = 2). Estas cifras son similares a las encontradas en el estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” donde la PIO media basal de los 789 ojos incluidos en el estudio, todos con glaucoma avanzado, fue de 24 mm de Hg (DE: 4,9). Algo superiores fueron las cifras obtenidas en el estudio de “Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma” (CIGTS), en el que se incluyeron 607 pacientes con diagnóstico reciente de GPAA, y en el que la PIO media al inicio del estudio fue de 27,6 mm de Hg (DE:5,5) en el grupo que recibió tratamiento médico y de 27,4 mm de Hg (DE:5,7) en el grupo que fue sometido a cirugía filtrante (Musch y cols., 1999).

Los pacientes con GPAA de presión normal (n = 2) de nuestro estudio presentaron una PIO media de 15,71 mm de Hg (DE:0,70) en los ojos derechos y de 16,50 mm de Hg (DE:0,51) en los ojos izquierdos. Cifras similares se obtuvieron en el estudio de “Colaboración para el Glaucoma de Tensión Normal”, en el que la PIO media basal (n = 140) fue de 16,1 mm de Hg (DE:

2,3) en el grupo control (n = 79) y de 16,9 mm de Hg (DE: 2,1) en el grupo con tratamiento (n = 61).

VII.3.- Miopía y grupos diagnósticos

En nuestro estudio 10 ojos derechos (14%) y 11 ojos izquierdos (15,7%) tuvieron un equivalente esférico de mayor de -1 D. Solo un ojo derecho (1,4%) y 2 izquierdos (2,9%) presentaron un equivalente esférico mayor de -4 D. Según los grupos de diagnóstico, el grupo de HTO fue el grupo con mayor número de miopes, ya que el 27% de los ojos con HTO eran miopes (mayores de -1 D), el 21,7% de ojos con HTO derechos (n = 23) y el 23,8% de los izquierdos (n = 21) tenían un equivalente esférico de -1 a -4 D, y el 4,3% de los ojos derechos y el 4,8 % de los ojos izquierdos tenían un equivalente esférico mayor de -4 D.

Existen numerosos estudios que han documentado que la miopía es un factor de riesgo para el glaucoma. De entre ellos, podemos destacar el de Grodum y cols., (2001) realizado en 32.918 individuos en la ciudad de Malmo (Suecia) y en el estudio "Blue Mountains" (Mitchel y cols., 1999) realizado en 3.654 individuos de Sydney (Australia). Según estos dos estudios los sujetos miopes tienen de 2 a 3 veces más riesgo que los sujetos emétopes de desarrollar glaucoma.

Como los miopes tienen un mayor riesgo de desarrollar glaucoma, también tienen una mayor prevalencia de HTO. Así, el 34,1% de los pacientes HTO del estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" tenían un equivalente esférico mayor de -1 D. En nuestro estudio, el 27% de los pacientes con HTO tenían una miopía mayor de -1 D.

En el estudio del "Tratamiento del Glaucoma Incipiente" (Heijl y cols., 2002; Leske y cols., 1999) el 16% de los pacientes tuvieron un equivalente esférico mayor de -1 D. Este porcentaje es similar al obtenido en nuestro estudio en el grupo de estudio en general.

VII.4.- Antecedentes familiares de glaucoma

Wolfs y cols. (1998) realizaron un estudio de seguimiento de 55 familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de glaucoma (procedentes del estudio de Rotterdam) y de un grupo control de 155 pacientes. Comprobaron que los familiares de pacientes con glaucoma tenían un fuerte incremento del riesgo de glaucoma. Tielsch y cols (1994) analizaron los antecedentes personales de 161 pacientes diagnosticados de GPAA procedentes del estudio de “Baltimore” y documentaron también que los antecedentes familiares de glaucoma son un importante factor de riesgo para el GPAA. Para Tuulonen y cols. (2003) en “La Guía de prácticas clínicas para el manejo del paciente glaucomatoso” de la Sociedad Finlandesa de Glaucoma, el riesgo de glaucoma de los pacientes con antecedentes familiares de glaucoma es de 3 a 9 veces superior al de los individuos sin antecedentes familiares de glaucoma.

En nuestro estudio, en los pacientes del grupo de estudio (n = 70) en los que estudiamos los antecedentes familiares (n = 65), el 35,4% de los pacientes tenían antecedentes personales de glaucoma. En los pacientes con ojos clasificados como sin patología (n = 32), el 34% presentaba antecedentes familiares de glaucoma y el 21,8% de los pacientes tenían antecedentes familiares en primer grado. Similarmente, el 35% de los pacientes con HTO (n = 20), presentaban antecedentes familiares de glaucoma, y el 20% de estos pacientes tenían antecedentes en primer grado. La frecuencia de antecedentes familiares en los pacientes diagnosticados de GPAA (n = 3) fue de un 33,3% y en los pacientes diagnosticados de sospecha de GPAA (n = 10) fue de un 40%. Así pues, en nuestro estudio, todos los grupos diagnósticos presentaron una frecuencia similar de antecedentes familiares de glaucoma, por lo que no observamos que los antecedentes familiares de glaucoma constituyeran un factor de riesgo de glaucoma en nuestro grupo de pacientes.

Otros estudios han documentado también el porcentaje de pacientes con glaucoma que tienen antecedentes familiares de glaucoma. Así, en el estudio “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Heijl y cols, 2002; Leske y cols., 1999) el 20 % de los 255 pacientes con GPAA tenían antecedentes familiares de

glaucoma. Sin embargo, en el estudio de “Colaboración para Tratamiento Inicial del Glaucoma” este porcentaje fue del 32% (n = 344).

Otros estudios también han publicado la frecuencia de antecedentes familiares de glaucoma en la HTO. Así, en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” los pacientes hipertensos oculares con antecedentes familiares de primer grado representaban el 31,1% de la muestra (n = 1636). En nuestro estudio los pacientes hipertensos oculares con antecedentes familiares representaban el 35% de la muestra, siendo solamente el 20% de los pacientes los que presentaban antecedentes familiares de glaucoma en primer grado.

VII.5.- Enfermedades cardiovasculares y otras que pudieran agravarlas

En nuestro estudio contabilizamos todas las enfermedades cardiovasculares (IAM, angor, ACVA...) dentro del mismo grupo. A nivel global, en el grupo completo de pacientes del estudio (n = 70) en los que estudiamos los antecedentes personales (n = 65), la prevalencia de estas enfermedades fue del 12,3% y estuvieron presentes en el 33,3% de los pacientes con GPAA (n = 3), en el 18,8% de los pacientes sin patología (n = 32) y en el 5% de los pacientes con HTO (n = 1). Ningún paciente con sospecha de GPAA tuvo antecedentes de enfermedades cardiovasculares. No hemos encontrado en este estudio una relación entre enfermedades cardiovasculares y glaucoma.

Sin embargo, es un hecho aceptado en la actualidad que las enfermedades cardiovasculares constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de GPAA y que deben tomarse en cuenta en el manejo del glaucoma, especialmente cuando la enfermedad progresa a pesar de un buen control de la PIO (Flamer y cols., 2002; Grieshaber 2005; Pache y Flammer, 2006). Numerosos estudios han relacionado el glaucoma, especialmente el de baja tensión, con enfermedades cardiovasculares. Así, Ong y cols. (1995) realizaron una resonancia magnética nuclear cerebral a 10 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto de baja tensión y a 10 sujetos control. En los pacientes con glaucoma documentaron la existencia de infartos cerebrales con una extensión significativamente mayor que en los pacientes del grupo control, igualmente encontraron una mayor degeneración neuronal y una mayor

atrofia del cuerpo calloso en los pacientes con glaucoma. Waldman y cols (1996) monitorizaron durante 24 horas el electrocardiograma de 22 pacientes con GPAA de presión normal, de 27 pacientes con GPAA de presión alta y de 20 pacientes control, encontraron al menos un episodio de isquemia en el 45% de los pacientes con GPAA de presión normal, pero solo en el 25,9% de los pacientes con GPAA y en el 5 % de los controles. Estos autores concluyeron que el GPAA, especialmente el de tensión normal, está significativamente asociado con episodios asintomático de isquemia miocárdica (Waldmann y cols., 1996). En nuestro país, Belzunce y Casellas (2004) estudiaron 50 pacientes con GPAA y 50 pacientes control ingresados por diversos motivos en la Clínica Universitaria de Navarra y encontraron una asociación estadísticamente significativa entre GPAA y accidente cerebrovascular agudo, así como entre GPAA y alteraciones de la tensión arterial (tanto tensión arterial alta como baja).

Otros estudios también han documentado una relación de la presión arterial, sobre todo baja, y el glaucoma. Así, Hayreh y cols. (1994) monitorizaron la presión arterial de 166 pacientes con neuropatía óptica isquémica, GPAA de presión normal, GPAA de presión alta y otras alteraciones del nervio óptico y documentaron en todos estos grupos de pacientes una disminución significativa de la presión arterial, tanto de la diastólica como de la sistólica por la noche. Los pacientes con GPAA de presión normal fueron los que experimentaron en este estudio un mayor descenso en la presión arterial diastólica por la noche. Además, este estudio documentó que los pacientes hipertensos arteriales con tratamiento hipotensor oral mostraban una asociación significativa entre la progresión del campo visual y la hipotensión nocturna. Por todo ello, estos autores concluyeron que la hipotensión nocturna en presencia de otros factores de riesgo vascular puede reducir la perfusión sanguínea a la cabeza del nervio óptico por debajo de un nivel crítico, lo que puede jugar un importante papel en la patogénesis de la neuropatía óptica isquémica y del glaucoma (Hayreh y cols., 1994). En otro estudio, Tielsch y cols. (1995) relacionaron los factores de riesgo vasculares con el glaucoma primario de ángulo abierto en una muestra de 5308 pacientes procedentes del estudio de “Baltimore” y documentaron que una baja presión de perfusión ocular (presión arterial media – PIO) estaba fuertemente asociada con un

incremento en la prevalencia de GPAA y que se observaba esta asociación especialmente en los pacientes de mayor edad.

Broadway y Drance (1998) estudiaron en 123 pacientes la relación entre glaucoma y vasoespasma periférico medido mediante un flujómetro láser doppler y documentaron que el grupo de pacientes con isquemia focal del disco óptico eran mayoritariamente mujeres, frecuentemente con vasoespasma periférico, migraña y extremidades frías. Posteriormente a este estudio se ha aceptado que el vasoespasma es un factor de riesgo de glaucoma independiente de la PIO (EGS, 2003c).

En nuestro estudio un 18,6% de los pacientes (n = 70) eran diabéticos. Los pacientes con GPAA (n = 3) y con sospecha de GPAA (n = 10) tuvieron un prevalencia de diabetes de 33,3% y de 30% respectivamente, mientras que los pacientes sin patología y los hipertensos oculares tuvieron antecedentes de diabetes mellitus en un 21,9% y un 10% respectivamente. Estos datos sugieren que la diabetes mellitus puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. Sin embargo, el papel de la diabetes como factor de riesgo de glaucoma es incierto. Existen estudios, como los llevados a cabo por Mitchell y cols. (1987) en Australia con 3654 participantes que han encontrado un aumento de la prevalencia de glaucoma y de hipertensión ocular en pacientes diabéticos. En este estudio el 13% de los pacientes con glaucoma eran diabéticos, mientras que solamente el 6,9% de los pacientes sin glaucoma lo eran y el 6,7% de los diabéticos tenían HTO, mientras que solo el 3,5% de los no diabéticos tenían HTO. De la misma forma, Dielemans y cols. (1996) también encontraron una fuerte asociación entre glaucoma y diabetes en los 4.178 pacientes del estudio de "Rotterdam". Por el contrario, Tielsch y cols. (1995) no encontraron asociación entre diabetes y glaucoma en los 5.308 participantes del estudio de "Baltimore", y Ellis y cols. (2000) tampoco encontraron evidencia de la relación entre las dos enfermedades, en un estudio realizado en Tayside (Escocia) que comprendía 6.631 pacientes diabéticos y 1.661 pacientes no diabéticos, todos sin glaucoma ni HTO. Además, en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Gordon y cols., 2002) la diabetes mellitus fue un factor protector frente al desarrollo de GPAA, ya que de los 191 pacientes con diabetes mellitus incluidos en ese estudio, solamente 6 (3,1%) desarrollaron GPAA, en comparación con los 119 pacientes (8,3%) de

los 1.427 participantes que desarrollaron GPAA y que no tenían diabetes mellitus.

En nuestro estudio un 18,6% de los pacientes del grupo de estudio (n = 70) padecían diabetes mellitus. La prevalencia de la diabetes mellitus varía mucho entre los diferentes estudios realizados para evaluar el tratamiento del glaucoma. Así, los pacientes diabéticos representaron el 11,8% de los pacientes en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión ocular” (Kass y cols, 2002; Gordon y cols., 2002; n = 1.636), el 3,5% de los pacientes en el estudio del “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Heijl y cols, 2002; n = 255), el 16,8% de los pacientes en el estudio de “Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma” (Musch y cols., 1999; n = 607) y el 20,3% de los pacientes en el estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” (AGIS-1, 1994; n = 591).

En nuestro estudio, la prevalencia de la hipertensión arterial fue alta, ya que un 51,4% de los 70 pacientes del grupo de estudio la padecía. Los pacientes con HTO (n = 20) fueron los que tuvieron un porcentaje más alto de hipertensión arterial con un 65%, seguidos de los pacientes con sospecha de GPAA (n = 10) con un 60%. Por el contrario, solo el 33,3% de los pacientes con GPAA (n = 3) tenían hipertensión arterial. Estos datos sugieren que la hipertensión arterial no es en nuestro estudio un factor de riesgo de GPAA; sin embargo, estos datos hay que tomarlos con cautela debido al bajo tamaño muestral.

En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols, 2002) el 37,8% de los 1.636 participantes y 54 pacientes (43,2%) de los 125 que desarrollaron glaucoma durante el estudio tenían hipertensión arterial. En el estudio de “Colaboración para el Tratamiento Inicial del Glaucoma” 225 pacientes (37%) de los 607 pacientes con glaucoma que iniciaron el estudio padecían hipertensión arterial. En el estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” (AGIS-1, 1994) el 50,3% de los pacientes (n = 591) sufrían hipertensión arterial y en el estudio de “Tratamiento del Glaucoma Incipiente” (Heijl y cols, 2002) la hipertensión arterial estuvo presente en el 38,4% de los pacientes (n = 255). Así pues, alrededor del 40 a 50% de los pacientes con GPAA padecen hipertensión arterial, cifras similares a las obtenidas en la población total de nuestro estudio (51,4%).

VII.6.- Espesor corneal central

El estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols., 2002) determinó que los factores clínicos que predicen mejor el desarrollo de un daño glaucomatoso en la población de sujetos hipertensos oculares son: la edad, la PIO elevada, la desviación estándar del patrón elevada (perimetría), el aumento de la relación E/P y el espesor corneal central. En ese estudio, el espesor corneal central fue un buen indicador del desarrollo de glaucoma, ya que se documentó que a menor espesor mayor riesgo de desarrollo de glaucoma. El espesor corneal central fue un factor predictivo sólido para el desarrollo de GPAA, ya que siguió siéndolo incluso después de ajustarlo para los efectos de la edad, la PIO, el índice E/P de la papila, y la desviación del patrón estándar. Además, se documentó que los pacientes con un espesor corneal de 555 μm o menos experimentaron un riesgo 3 veces mayor de desarrollar GPAA en comparación con los participantes que tenían un espesor corneal de más de 588 μm (Gordon y cols., 2002).

En nuestro estudio, el 38,1% de los ojos derechos con HTO (n = 21) y el 47,8% de los ojos izquierdos (n = 23) tenían corneas finas (<555 μm) por lo que su riesgo de glaucoma, según el estudio anteriormente citado, es 3 veces mayor que el de los HTO con corneas gruesas (>588 μm), que representaban en nuestro estudio un 28,6% en los ojos derechos y un 39,1% en los ojos izquierdos. Los resultados de nuestro estudio son similares pues a los del estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” donde, para estudiar el riesgo de desarrollar GPAA según el espesor corneal central, dividieron a los participantes del estudio a los que les realizaron medición del espesor corneal central (n = 1.398) en 3 grupos de aproximadamente el mismo tamaño (n = 450-480) con mediciones de espesor corneal de 555 μm o menos, de 555 μm a menores o iguales de 588 μm y mayores de 588 μm , por lo que el porcentaje de córneas finas, normales o gruesas fue el mismo: el 33% (Gordon y cols., 2002).

VIII.- Exploraciones realizadas

VIII.1.- Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste es la capacidad de distinguir el límite entre dos objetos adyacentes. Existen varios estudios que han documentado que el daño glaucomatoso del nervio óptico afecta a la sensibilidad al contraste en mayor medida que a la agudeza visual (Stamper, 1989; Sample, 1991). Además, las alteraciones de la sensibilidad al contraste preceden con frecuencia a las pérdidas glaucomatosas del campo visual en glaucomas tempranos (Wilensky y Hawkins, 2001). Por todo ello, la exploración de la sensibilidad al contraste es posiblemente el método más sensible para medir el defecto visual en pacientes con glaucoma (Ross y cols., 1984).

En nuestro estudio se evaluó la sensibilidad al contraste en las visitas 1, 4 y 5 mediante la unidad CVS-1000E (Vector Vision, Dayton, Ohio, USA), que es una prueba estandarizada, habiendo sido demostrada su fiabilidad para su uso clínico (Pomerance y Evans, 1994).

Al final del estudio analizamos los resultados del test en el grupo de estudio, tanto a nivel global, como en los distintos grupos según el diagnóstico.

En la primera visita o basal, todos los pacientes llevaban 3 semanas sin tratamiento. En la cuarta visita, los pacientes con HTO, con GPAA y con sospecha de GPAA de presión alta, estaban en tratamiento con fármacos hipotensores (brimonidina, latanoprost y timolol) con un tiempo de tratamiento medio de 5,5 meses y en la quinta visita el tiempo de tratamiento medio de estos pacientes fue de 10,9 meses.

Los resultados obtenidos en este estudio, tanto en los ojos derechos como los ojos izquierdos, en el grupo de pacientes sin patología son inferiores en todas las frecuencias a los publicados por Pomerance y Evans (1994) en individuos normales. La edad media del grupo de pacientes sin patología (n = 24) del estudio de estos autores fue de 63,9 años (DE: 12,17), mientras que en nuestro estudio la edad media fue de 57,25 años (DE: 10,45) en los pacientes con ojos clasificados como sin patología (n = 32). Los valores obtenidos en la última prueba del ensayo de Pomerance y Evans fueron en la frecuencia 3 c/g de 1,57 u.log. (DE: 0,14), en la 6 c/g de 1,84 u.log. (DE: 0,15), en la 12 c/g de

1,50 u.log. (DE: 0,15) y en la 18 c/g de 0,95 u.log. (DE: 0,23). En nuestro estudio los valores obtenidos en los ojos derechos en estas frecuencias en la última visita fueron: 1,25 u.log. (DE: 0,35), 1,37 u.log. (DE: 0,51), 1,06 u.log. (DE: 0,51) y 0,59 u.log. (DE: 0,52). Cardona y cols. (2000) estudiaron la sensibilidad al contraste en 17 ojos de 10 pacientes miopes con un equivalente esférico medio de $-6,53$ D (DE: 0,99), previamente a la cirugía con LASIK y obtuvieron resultados similares a los de Pomerance y Evans. Sin embargo, la edad media en el grupo de Cardona y cols. (2000) fue de 32,22 años (DE: 4,40). Desconocemos por qué la visión de la sensibilidad al contraste es menor en los pacientes sin patología de nuestro estudio que la documentada por Pomerance y Evans (1994) en individuos normales y por Cardona y cols. (2000) en miopes.

En el grupo de pacientes clasificados como GPAA, los resultados en la prueba basal de los pacientes de nuestro estudio, son similares a los obtenidos por Pomerance y Evans en pacientes con GPAA, siendo incluso mejores en la frecuencia 3 c/g. Sin embargo, en la última visita, nuestros resultados son inferiores a los obtenidos por estos autores. Además, mientras que ellos observaron un aumento significativo de los valores en la última medición realizada (la media del intervalo test-retest fue de 2,68 meses; DE: 0,90), en nuestro estudio se documentó una caída de la sensibilidad al contraste en casi todas las frecuencias a lo largo del estudio.

Los pacientes con HTO tuvieron unos resultados en el test similares a los publicados por Gandolfi y cols. (2005) para pacientes hipertensos oculares previamente al tratamiento y solo en la frecuencia 18 c/g los resultados de nuestros pacientes fueron inferiores a los de Gandolfi y cols., (2005). La edad media de los pacientes estudiados por Galdolfi fue de 48 años ($n = 10$).

En nuestro estudio, a nivel general, los valores de la sensibilidad al contraste permanecieron estables a lo largo del mismo y no encontramos diferencias significativas de la sensibilidad al contraste entre la primera y la última visita.

Cuando analizamos el comportamiento de la sensibilidad al contraste por grupos, pudimos observar que los valores obtenidos en las distintas frecuencias en los grupos sospecha de GPAA y sin patología permanecieron estables a lo largo del estudio, aunque en el grupo sin patología se observó

una mejoría en la frecuencia 12 c/g que fué estadísticamente significativa en los ojos izquierdos (n = 33). En los pacientes con HTO se observó a lo largo del estudio una mejoría en todas las frecuencias en los ojos izquierdos (n = 19) siendo estadísticamente significativas en la frecuencia 3 c/g y 6 c/g. En los ojos derechos con HTO (n = 20) también se encontraron diferencias en las frecuencias 3 y 18 c/g aunque no fueron significativas. En los pacientes con GPAA hubo un empeoramiento de la visión del contraste a lo largo del estudio en las frecuencias 3 y 6 c/g en los ojos derechos (n = 4) y 6 y 18 c/g en los ojos izquierdos (n = 4), aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Así pues, en nuestro estudio solo empeoraron los resultados de la sensibilidad al contraste en los pacientes con GPAA, aunque estos datos hay que tomarlos con cautela debido a que no fueron significativos y al bajo tamaño muestral. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de la sensibilidad al contraste entre los diferentes grupos diagnósticos.

Pomerance y Evans (1994) encontraron una mejoría significativa de la visión del contraste en todas las frecuencias espaciales ($p < 0,01$) en pacientes con glaucoma (n = 16) después del tratamiento tópico con betabloqueantes. Gandolfi y cols. (2005) observaron también un aumento estadísticamente significativo de la sensibilidad al contraste en las frecuencias 3, 6 y 12 c/g (en la frecuencia 18 c/g estuvo en el límite de la significación) en 10 ojos con HTO sin afectación campimétrica tras realizarles un procedimiento filtrante y documentaron que la mejoría de la sensibilidad al contraste fue paralela a la disminución obtenida en la PIO. Evans y cols. (2003) también estudiaron a corto plazo (3 meses) la sensibilidad al contraste en 16 pacientes diagnosticados recientemente de glaucoma tras el inicio del tratamiento con brimonidina o timolol y encontraron que, mientras que ambos fármacos disminuían la PIO de forma similar, solo la brimonidina producía una mejoría significativa de la sensibilidad al contraste en las frecuencias 3, 6 y 12 c/g, mientras que el timolol producía un empeoramiento en la frecuencia de 18 c/g.

En nuestro estudio, los ojos sin patología y por lo tanto sin tratamiento, no mostraron cambios en la sensibilidad al contraste a lo largo del estudio (n = 33). En los ojos hipertensos oculares (con tratamiento), la sensibilidad al contraste permaneció estable en los ojos derechos (n = 20) y experimentó una

mejoría en todas las frecuencias en los ojos izquierdos, siendo significativa en las frecuencias 3 c/g y 6 c/g. En los ojos con GPAA ($n = 4$; con tratamiento) hubo una disminución de la sensibilidad al contraste en las frecuencias 3 c/g y 6 c/g de los ojos derechos y 6 c/g y 18 c/g de los ojos izquierdos. Y, por último, en los ojos con sospecha de GPAA los resultados también fueron estables a lo largo del estudio, con leve disminución de los valores en las frecuencias 3 c/g, 6 c/g y 12 c/g de ambos ojos. En este caso, 5 ojos derechos ($n = 11$) y 7 ojos izquierdos ($n = 12$) recibieron tratamiento. Dado el bajo tamaño muestral no realizamos comparaciones entre grupos con y sin tratamiento.

De lo anterior podemos concluir que en nuestro estudio la visión del contraste se mantuvo estable en el grupo de ojos sin patología y en los ojos derechos con HTO. También destacamos la mejoría experimentada por los ojos izquierdos con HTO, pudiendo interpretarse esta mejoría como debida al tratamiento. No obstante, desde nuestro punto de vista, tanto los resultados de los estudios publicados como los de nuestro estudio hay que tomarlos con cautela debido al bajo tamaño muestral de todos los trabajos. Además, entendemos que para poder valorar mejor los resultados habría que haber dispuesto de un grupo de pacientes con HTO a los que no se les hubiera instituido tratamiento para comparación. Esto último sería éticamente cuestionable en pacientes con glaucoma, pero entendemos que a la luz de los estudios multicéntricos realizados recientemente (Estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular”, Kass y cols., 2002; “Tratamiento del Glaucoma Incipiente”, Heijl, 2002) sería factible realizarlo en hipertensos oculares y glaucomas iniciales.

Por razones de tamaño muestral y de irregularidad en el tamaño de los grupos de tratamiento, no analizamos en los grupos con tratamiento los distintos subgrupos según el fármaco instilado, porque entendemos que aunque se observaran diferencias significativas, éstas serían cuestionables.

En nuestro estudio la sensibilidad al contraste se correlacionó positivamente con la agudeza visual y negativamente con la edad. Así a mayor agudeza visual mejor sensibilidad al contraste y a mayor edad menor sensibilidad al contraste.

Varios autores han documentado que la sensibilidad al contraste disminuye con los años, así Sloane y cols. (1998; Sloane y cols. 1998a)

compararon la sensibilidad al contraste de pacientes jóvenes ($n = 13$, edad = 24 años) con la sensibilidad al contraste de pacientes ancianos ($n = 11$, edad = 73 años) y encontraron una pérdida de la sensibilidad al contraste significativa en los pacientes ancianos en todas las frecuencias con respecto a los pacientes jóvenes. Ross y cols. (1985) también encontraron diferencias significativas de sensibilidad al contraste entre pacientes jóvenes y ancianos.

Para una persona normal, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste están correlacionadas (Rubin, 2001). Una reducción en la agudeza visual debido a un error de refracción tiene un predecible efecto en la sensibilidad al contraste. No obstante, varios tipos de disfunciones visuales como las lesiones cerebrales, neuropatías ópticas, ambliopías (Koskela, 1986; Rogers y cols., 1987) y glaucoma (Ross y cols., 1984) pueden causar una reducción en la sensibilidad al contraste a pesar de una agudeza visual normal (Rubin, 2001). A este respecto, se ha documentado que el daño glaucomatoso del nervio óptico afecta a la sensibilidad al contraste en mayor medida que a la agudeza visual (Stamper, 1984; Stamper, 1989; Sample, 1991).

Wilensky y Hawkins (2001) compararon la relación entre la sensibilidad al contraste y los defectos perimétricos en pacientes glaucomatosos con una agudeza visual igual o mayor a 0,5 y encontraron una relación entre el descenso en la sensibilidad al contraste y la afectación del campo visual indicada por la desviación media. Esto explicaría las frecuentes quejas visuales de los pacientes glaucomatosos a pesar de ver 0,5 o más en el optotipo de Snellen.

Una agudeza visual normal con el optotipo de Snellen solo mide el umbral visual de las frecuencias espaciales altas (hasta 45 c/g). Un paciente puede tener una agudeza visual normal y sin embargo tener una pobre calidad de imagen. Esta degradación de la calidad de la imagen puede ser debida a la pérdida de sensibilidad al contraste en las frecuencias bajas (hasta 6 c/g) que no afectan a la resolución al máximo contraste (Stamper, 1984).

VIII.2.- Presión intraocular

VIII.2.1.- Presión intraocular en el grupo completo de estudio

La PIO media de los pacientes del grupo de estudio ($n = 70$) en la visita basal fue de 19,09 mm de Hg (DE: 3,78) en los ojos derechos y de 18,71 mm de Hg (DE: 3,59) en los ojos izquierdos. En esta visita, los pacientes llevaban 3 semanas sin tratamiento. La edad media de los pacientes era de 60,43 años (DE: 10,04) y el rango de la edad fue de 37 a 76 años.

Después de esta primera visita, 21 pacientes recibieron tratamiento por presentar una PIO superior a 23 mm de Hg ($n = 19$) o por cumplir los criterios de diagnóstico clínico de GPAA de presión normal ($n = 2$). De los 49 pacientes que no recibieron tratamiento tras la primera visita, 39 acabaron el estudio sin tratamiento y 10 recibieron tratamiento en algún momento a lo largo del estudio en las distintas visitas. En resumen, si nos atenemos a la PIO, la muestra en la primera visita estaba compuesta por 39 pacientes normotensos (clasificados al finalizar el estudio como sin patología o como sospecha de GPAA de presión normal), 21 pacientes con tratamiento (19 con $PIO \geq 23$ mm de Hg y 2 con $PIO < 23$ mm de Hg) y 10 pacientes que en ese momento tenían una PIO inferior a 23 mm de Hg pero que en visitas posteriores superaron ese límite, por lo que iniciaron tratamiento.

La PIO varía dependiendo de la muestra estudiada. En los estudios de PIO realizados en grandes poblaciones, como el estudio de "Beaver Dam", el de "Blue Mountains", o el "proyecto de deterioro visual de Melbourne", la PIO media de la población era menor que la que hemos obtenido en nuestro estudio. Así, en el estudio de "Beaver Dam" ($n = 4.926$) la PIO media fue de 15 mm de Hg (DE: 2,8) y la población estudiada tuvo un rango de edad de 43 a 86 años (Klein y cols., 1992a) y en el estudio de "Blue Mountains" ($n = 3.694$) la PIO media fue de 16,1 mm de Hg (DE: 2,9) en los ojos derechos y de 16,0 mm de Hg (DE: 2,9) en los izquierdos y el rango de edad estudiada fue de 49 a 96 años (Mitchell y cols., 1996). Mukesh y cols., (2002) en el "proyecto de deterioro visual de Melbourne", un estudio que tenía como finalidad determinar la incidencia de glaucoma de ángulo abierto en Melbourne ($n = 3.271$),

obtuvieron una PIO media 15,6 mm de Hg (DE: 3,2), y la edad media de los participantes fue de 58,7 años, con un rango de 40 a 98 años.

En España, las cifras de PIO obtenidas en estudios epidemiológicos son similares a las citadas. En un estudio en Segovia (Antón y cols., 2004), la PIO media fue de 14,3 mm de Hg en 569 individuos con una edad entre los 40 y 79 años. Algo superiores fueron las cifras encontradas por Gutiérrez y cols. (1985) en su estudio realizado en las Palmas en 304 personas mayores de 30 años, ya que se obtuvieron valores de 16,76 mm de Hg (DE: 2,9) para los ojos derechos y de 16,82 mm de Hg (DE: 2,7) para los ojos izquierdos. Por último, la PIO media obtenida por Zafra y cols. (2000) en su trabajo de prevalencia de glaucoma en una población de la región de Murcia fue de 17,05 mm de Hg (DE: 2,1) en una muestra de 455 individuos de edades comprendidas entre los 18 y 91 años.

No es sorprendente que en este estudio detectemos una PIO media mayor que la obtenida en los grandes estudios epidemiológicos, ya que, mientras que en esos estudios se parte de una población general teóricamente sana, en nuestro estudio partíamos teóricamente de una muestra con glaucoma o hipertensión ocular que ya estaba siendo tratada. Por ello, nosotros debemos comparar los resultados de PIO obtenidos con estudios realizados en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma, como puede verse en la sección VII.2 de esta discusión.

VIII.2.2.- Eficacia de los fármacos utilizados

Para analizar la eficacia de los distintos fármacos utilizados en nuestro estudio seleccionamos en cada ojo la presión de la visita a partir de la cual se instauró el tratamiento farmacológico y la presión de la visita inmediatamente posterior a la instauración del fármaco. Así pues, en todos los pacientes analizamos la PIO transcurrido un mes o más de la instauración del tratamiento para ver su eficacia.

En nuestro estudio la brimonidina al 0,2% (n = 9) obtuvo una reducción media de la presión intraocular de 7,67 mm de Hg (DE: 3,39) en los ojos derechos y de 9,00 mm de Hg (DE: 3,20) en ojos izquierdos, lo que representa un porcentaje de reducción del 31 y 36%, respectivamente. Estas cifras son

superiores a las publicadas anteriormente para este fármaco. Así, la Sociedad Europea del Glaucoma cifra en un 20-25% la reducción que provoca la brimonidina (EGS, 2003h). Otros estudios también han obtenido cifras de reducción de la PIO cercanas al 20-25% con este fármaco. Derick y cols. (1997) obtuvieron una reducción del 27,2%, mientras que Cantor y cols. (2001), en un estudio comparativo entre brimonidina 0,2% y betaxolol 0,25%, obtuvieron una reducción de la PIO de 21% con la brimonidina.

La reducción de PIO obtenida en nuestros pacientes con el latanoprost (n = 9) fue de 7,11 mm de Hg (DE: 3,06) en los ojos derechos y 7,22 (DE: 2,81) en los ojos izquierdos, lo que representa una reducción de un 30 y de un 31%, respectivamente. La Sociedad Europea del Glaucoma admite una reducción del 25-30% con los derivados de las prostaglandinas (EGS, 2003h). Porcentajes similares de reducción de la PIO que el obtenido en nuestro estudio con derivados de las prostaglandinas se observan en los múltiples estudios publicados sobre este tema, de los que mencionaremos solo algunos. En los estudios de Nicolela y cols. (1996) y Diestelhort y cols. (1997) y Alm y Stjernschantz (1995), la reducción de la PIO con latanoprost fue del 25,5%, del 29,5% y del 35% respectivamente. En un meta-análisis de 11 ensayos clínicos (Zhang y cols., 2001) en el que se comparaba el latanoprost frente al timolol y que analizaba los resultados obtenidos en 1.256 pacientes, se comprobó que ambos fármacos disminuyeron de forma significativa la PIO, aunque el latanoprost la redujo en mayor medida que el timolol. Los valores de reducción de PIO oscilaban según los ensayos analizados entre un 20 y un 37% para latanoprost y entre un 11 y un 33% para timolol (Zhang y cols., 2001).

Los pacientes de nuestro estudio tratados con timolol al 0,5% (n = 13) experimentaron una disminución de la PIO de 8,85 mm de Hg (DE: 3,53) en los ojos derechos y de 8,08 mm de Hg (DE: 3,84) en los ojos izquierdos, lo que representa una reducción del 36 y 34 % respectivamente. Según el meta-análisis citado anteriormente (Zhang y cols., 2001) la reducción observada con timolol en los diferentes estudios oscila entre un 11 y un 33% y para la Sociedad Europea de Glaucoma la reducción oscila entre un 20 y un 25% (EGS, 2003h). Stewart y cols. (1986), en un estudio en el que comparaban betaxolol con timolol obtuvieron una reducción de la PIO del 26% con betaxolol

y del 29% con timolol. En los estudios citados anteriormente de Diestelhort y cols. (1997), Nicoleta y cols. (1996) y Alm y Stjernschantz (1995), la reducción de la PIO con timolol 0,5% fue del 17%, del 20 % y del 27%, respectivamente.

Cuando comparamos las diferencias entre las reducciones de presión provocadas por los distintos fármacos no encontramos diferencias estadísticamente significativas, lo que no es de extrañar dado el pequeño tamaño de los grupos de estudio.

VIII.3.- Tonopen vs Perkins

El tonómetro de aplanación de Goldmann® (Goldmann y Schmidt, 1957) ha sido considerado clásicamente el método estándar para la medida de la PIO (Alward, 2002c; EGS, 2003; Kanski, 2004a). El tonómetro Perkins® (Perkins, 1965) es un tonómetro manual que emplea el cono de aplanación del tonómetro de Goldmann®, por lo que las medidas de PIOs tomadas con estos dos tipos de tonómetros son similares (Baskett y cols, 1986) Estos dos tonómetros de aplanación son los más utilizados actualmente por los especialistas en oftalmología (Andrada y cols., 2003). En nuestro estudio utilizamos en todas las visitas, el tonómetro de aplanación Perkins al ser este tonómetro el de uso habitual en nuestro servicio.

El tonómetro Tono-Pen XL® (Iester y cols, 2001) es portátil, ligero y fácil de usar. Su calibración es rápida, no precisa fluoresceína y necesita menor apoyo corneal que los tonómetros de Goldmann® o de Perkins®. Además tiene un software que selecciona automáticamente las medidas aceptables y rechaza las dudosas. Varios autores han comprobado una alta correlación entre las medidas de PIO obtenidas con el tonómetro Tono-Pen XL® y con los tonómetros de Goldmann® y Perkins®, aunque se ha documentado que sobrevalora ligeramente las PIOs bajas y subestima las PIOs altas (>21 mm de Hg; Kanski, 2004a; Andrada y cols., 2003; Iester y cols., 2001) .

En nuestro estudio comparamos las medidas efectuadas con el tonómetro de Perkins® y con el tonómetro Tono-Pen XL® en la cuarta visita (a los 6 meses del inicio del estudio). Las medidas de PIO fueron realizadas con los dos tonómetros, con un intervalo entre las dos mediciones de 5 minutos. La

PIO media obtenida en los ojos derechos fue de 16,37 mm de Hg (DE: 2,76) con el tonómetro de Perkins® (n = 70) y de 16,37 mm de Hg con el Tono-Pen XL®. En los ojos izquierdos (n = 70), la PIO media fue de 16,13 mm de Hg (DE: 2,97) con el tonómetro Perkins® y de 15,37 mm de Hg (DE:3,49) con el tonómetro Tonopen XL®. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones realizadas con los dos tonómetros y, además, documentamos una correlación estadísticamente significativa entre las medidas realizadas por los dos tonómetros (en ojos derechos: $r = 0,885$; $p < 0,01$ y en ojos izquierdos: $r = 0,870$; $p < 0,01$).

Andrada y cols. (2003), en un estudio transversal, midieron la PIO en 35 ojos de 35 sujetos sin patología (PIO < 21 mm de Hg) y en 20 ojos de 20 sujetos hipertensos oculares (PIO \geq 21 mm de Hg) con el tonómetro de aplanación Perkins® y con el tonómetro Tono-Pen XL®. En los sujetos sin patología, estos autores documentaron que las medidas de PIO obtenidas con el Tono-Pen XL® no presentaban diferencias significativas, y si una elevada correlación con las medidas de PIO realizadas con el tonómetro Perkins®, aunque documentaron que el Tono-Pen XL® tiene una mayor variabilidad (15,5% de variabilidad con el Perkins® y 17,8% con el Tono-Pen XL®). En nuestro estudio, en los ojos izquierdos, también documentamos una mayor variabilidad de las mediciones efectuadas por el Tono-Pen XL® (22,01%) frente a las realizadas por el Perkins® (18,43%), siendo la variabilidad de las mediciones idéntica con ambos tonómetros en los ojos derechos (16,90%).

En el estudio de Andrada y cols. (2003) se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las medidas de PIOs obtenidas con Tono-Pen XL® y con el tonómetro de Perkins, ya que el Tono-Pen XL® tendía a infravalorar las PIOs elevadas. Sin embargo, en ese trabajo la correlación entre ambas mediciones fue también estadísticamente significativa.

En nuestro estudio no pudimos constatar diferencias de medición entre grupos diagnósticos porque las mediciones efectuadas con el Tono-Pen XL® no se realizaron en condiciones basales, sino que se realizaron en la tercera visita donde solo en dos pacientes con HTO la PIO fue mayor de 21 mm de Hg, en el resto de pacientes la PIO fue menor de 21 mm de Hg: en 39 de ellos

porque la PIO se mantuvo debajo de los 21 mm de Hg sin tratamiento y en 29 porque estaban siendo medicados con fármacos hipotensores.

Bhan y cols. (2002), en 181 ojos con córneas sin patología, estudiaron el efecto del espesor corneal central en las mediciones de la presión intraocular efectuadas con los tonómetros de Goldmann®, Tono-Pen XL® y neumotonómetro y documentaron que el tonómetro Tono-Pen XL® fue el que menos se afectó por el espesor corneal central seguido del de Goldmann®. Además, no encontraron diferencias significativas entre las mediciones efectuadas por los tonómetros Goldmann® y Tono-Pen XL®. Sin embargo, Dohadwala y cols. (1998) examinaron la relación entre la PIO medida con Tonopen XL® y el espesor corneal central en 651 ojos de 332 sujetos sanos, y observaron una correlación positiva entre las lecturas de PIO y el espesor corneal central.

En el presente estudio no se encontró correlación entre los valores de la PIO medidos por Tono-Pen XL® y el espesor corneal central, ni en los ojos derechos ($r = 0,045$; $p = 0,709$) ni en los izquierdos ($r = 0,008$; $p = 0,949$), y tampoco existió correlación entre los valores de la PIO medidos con el tonómetro de Perkins® y el espesor corneal central. De estos datos concluimos que el tonómetro Tono-Pen XL®, es un instrumento fácil de usar, que no necesita curva de aprendizaje y que nos permite medir la PIO de forma fiable, aun en pacientes poco colaboradores.

VIII.4.- Espesor corneal central

Se obtuvo la medida del espesor corneal central con paquimetría ultrasónica en todos los pacientes del grupo de estudio. La media de los ojos derechos ($n = 70$) fue de $562,26 \mu\text{m}$ (DE: 43,17) y la de los ojos izquierdos ($n = 70$) de $563,06 \mu\text{m}$ (DE: 44,13).

En un meta-análisis de más de 300 artículos sobre el espesor corneal central, Doughy y Zaman (2000) documentaron que el valor normal del espesor corneal central en ojos adultos era de $544 \mu\text{m}$ con paquimetría ultrasónica. Si se estima en \pm una desviación estándar (DE) la varianza aceptable en la población, entonces los ojos adultos con un espesor corneal central entre $503 \mu\text{m}$ y $565 \mu\text{m}$ serían considerados sin patología. El espesor

corneal central medio de los ojos de los pacientes de nuestro estudio era superior a la media reflejada en el meta-análisis de Doughty y Zaman, pero entra dentro del intervalo de confianza calculado para las mediciones de córneas normales.

Los valores del espesor corneal central variaron según el grupo diagnóstico estudiado. Las córneas más gruesas se observaron en los ojos con HTO, que tuvieron un espesor corneal central medio de 575,78 μm (DE: 48,01) en los ojos derechos ($n = 23$) y de 573,52 μm (DE: 40,24) en los ojos izquierdos ($n = 21$). Los valores de espesor corneal central de los ojos con HTO estuvieron seguidos de los de ojos clasificados como sin patología, donde el espesor corneal central medio obtenido fue de 558,41 μm (DE: 42,34) en los ojos derechos ($n = 32$) y de 560,79 μm (DE: 41,73) en los ojos izquierdos ($n = 33$) y de los de los ojos diagnosticados de sospecha de GPAA, que presentaron valores de 557,36 μm (DE:35,72) en los ojos derechos ($n = 11$) y de 558,58 μm (DE:40,34) en los ojos izquierdos ($n = 12$).

Las córneas más delgadas fueron medidas en los grupos diagnósticos de GPAA y sospecha de GPAA. Los ojos derechos con GPAA ($n = 4$) tuvieron un espesor corneal central medio de 528,75 μm (DE: 6,08) con mínimas diferencias entre glaucomas de presión alta o normal. Los ojos izquierdos con GPAA ($n = 4$) presentaron un espesor corneal central mayor que el de los derechos, ya que tuvieron 557,75 μm (DE: 92,32). Al analizar estos ojos izquierdos según padecieran glaucoma de presión alta o normal, encontramos que los de presión normal ($n = 2$) tenían un espesor corneal medio de 520 μm (DE: 8,48) y los de presión alta ($n = 2$) de 595,50 μm (DE: 140,71), sin embargo, dado el bajo número de ojos en este grupo estas diferencias hay que tomarlas con cautela.

En el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Kass y cols, 2002), en el que todos los pacientes participantes eran hipertensos oculares, el espesor corneal central medio de los pacientes que no desarrollaron GPAA ($n = 1.493$) fue de 574,3 μm (DE: 37,8) y el de los pacientes que desarrollaron GPAA μm ($n = 125$) fue de 553,1 μm (DE: 38,8). A pesar de la diferencia del tamaño de muestra, los resultados obtenidos en nuestros pacientes fueron similares.

Existen trabajos que han observado diferencias del espesor corneal central entre diferentes grupos diagnósticos. Argus (1995) documentó que las córneas de los hipertensos oculares eran significativamente más gruesas ($n = 36$; $610 \mu\text{m}$; DE: 33,2) que las córneas de los controles ($n = 29$; $567 \mu\text{m}$; DE: 36,4) y de los enfermos glaucomatosos ($n = 31$; $557 \mu\text{m}$; DE: 39,1). Herdon y cols., (1997) llegaron a la misma conclusión en un estudio similar, donde encontraron que el espesor corneal central medio de los ojos con HTO ($n = 51$) era de $606 \mu\text{m}$ (DE: 41,8) mientras que el de los pacientes con glaucoma ($n = 74$) era de $554 \mu\text{m}$ (DE: 22,0) y el de los controles ($n = 59$) de $561 \mu\text{m}$ (DE: 26,6). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, salvo las encontradas entre el espesor corneal central de los pacientes controles y los pacientes con glaucoma. Emara y cols. (1999) realizaron un estudio en el que compararon el espesor corneal central de ojos diagnosticados de GPAA de presión normal, GPAA de presión elevada, hipertensos oculares y ojos sanos normales y documentaron que el espesor corneal central medio era de $513 \mu\text{m}$ (DE: 26,1) en pacientes con GPAA de presión normal ($n = 25$), $548,2 \mu\text{m}$ (DE: 35) en pacientes con GPAA de presión elevada ($n = 80$), $597,5 \mu\text{m}$ (DE: 23,6) en hipertensos oculares ($n = 16$) y $556,7 \mu\text{m}$ (DE:35,9) en ojos normales ($n = 50$). En este estudio también se encontraron diferencias significativas entre los grupos diagnósticos, excepto entre pacientes con GPAA de presión alta y ojos sin patología. Aunque en estos estudios si han encontrado diferencias significativas de espesor corneal central entre grupos diagnósticos, en nuestro estudio, las diferencias observadas entre grupos no fueron estadísticamente significativas.

Posteriormente analizamos el espesor corneal central en hombres y en mujeres. Las córneas de las mujeres fueron un poco más gruesas que las de los hombres (mujeres, $n = 41$; $569,33 \mu\text{m}$; DE: 46,52 y hombres, $n = 29$; $557,02 \mu\text{m}$; DE: 40,39), aunque las diferencias entre hombres y mujeres no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Brandt y cols, 2001) las córneas de las mujeres fueron significativamente más gruesas que las de los hombres (mujeres, $n = 701$; $575,0 \mu\text{m}$; DE: 38,6 y hombres, $n = 529$; $570,3 \mu\text{m}$; DE:39,4).

Doughty y Zaman (2000) describen en su meta-análisis de artículos sobre el espesor corneal central que no existen diferencias estadísticamente

significativas entre el espesor corneal central entre hombres y mujeres. Admiten, no obstante, que el espesor corneal central medio de las mujeres comunicado en los diferentes estudios analizados fue mayor que el de los hombres (554 μm las mujeres y 535 μm los hombres) Del mismo modo, Wolfs y cols. (1997) en el estudio de "Róterdam" no encontraron diferencias significativas del espesor corneal central entre sexos (n = 395).

A continuación analizamos el espesor corneal central de los pacientes según tuviesen o no, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias o enfermedades cardiovasculares. Los resultados obtenidos en los ojos derechos e izquierdos fueron similares, por lo que vamos a comentar solamente los resultados de los ojos derechos.

Las córneas de los pacientes con hipertensión arterial (n = 36; 570 μm ; DE: 43,63) fueron más gruesas que las de los pacientes sin hipertensión (n = 34; 554,06 μm ; DE: 41,73), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Similares resultados obtuvieron Brandt y cols. (2001) en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Brandt y cols., 2001). Sin embargo, en ese estudio, si encontraron diferencias significativas al estudiar a los hipertensos arteriales según la raza: los pacientes negros hipertensos tenían las córneas más finas (553,6 μm) que los que no padecían la enfermedad (558,2 μm), mientras que los pacientes blancos con hipertensión arterial tenían las córneas más gruesas (588,8 μm) que los que no padecían la enfermedad (582,8 μm).

El espesor corneal central de los pacientes de nuestro estudio que padecían diabetes mellitus (n = 13; 559,62 μm ; DE: 48,03) fué ligeramente inferior al de los pacientes sin historia de la enfermedad (n = 57; 562,86 μm ; DE: 42,42), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Brandt y cols., 2001), los pacientes diabéticos (n = 128; 580,1 μm ; DE: 42,0) tuvieron unas córneas significativamente más gruesas que los pacientes sin la enfermedad (n = 1.101; 572,2 μm ; DE: 38,6).

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (n = 8; 512,50 μm ; DE: 41,54) y los pacientes con dislipemias (n = 4; 546,24 μm ; DE: 42,30) tuvieron en nuestro estudio unas córneas más finas que los pacientes sin estas patologías (n = 62; 565,27 μm ; DE: 41,54 para los pacientes sin dislipemias y n

= 66; 564,24 μm ; DE: 42,30 para los pacientes sin enfermedad cardiovascular), pero aquí tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas.

También se correlacionó el espesor corneal central con el equivalente esférico y con la edad de los pacientes, pero ninguna de las correlaciones fue estadísticamente significativa. En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Brandt y cols., 2001) sólo las córneas delgadas se relacionaron estadísticamente con los pacientes de mayor edad. En el estudio de “Rotterdam” (Wolfs y cols., 1997) no se encontró correlación entre el espesor corneal central y la edad. Por último, en el meta-análisis de Doughty y Zaman (2000), no hubo evidencias de que la edad tuviese alguna influencia sobre el espesor corneal central, al menos en la raza blanca caucásica.

Finalmente, en nuestro estudio correlacionamos el espesor corneal central con la PIO basal, tomada en la primera visita sin tratamiento, pero esta correlación no fue significativa. Brandt y cols. (2001), en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” tampoco encontraron correlación entre la PIO y el espesor corneal central. Igualmente, Nemesure y cols. (2003) no obtuvieron una correlación significativa entre el espesor corneal central y la PIO en la población del estudio de “Barbados” ($n = 1.142$), realizado fundamentalmente en personas de raza negra. Por último, mencionar que Felgen y cols. (1978) en un estudio realizado en 73 pacientes normales, midieron la presión intracameral, la PIO con Perkins y el espesor corneal central, y documentaron que las diferencias entre ambas presiones era independiente del espesor corneal central.

Los resultados de nuestro estudio y los de los estudios mencionados anteriormente que no encuentran una relación entre la PIO y el espesor corneal central entran en conflicto con otros estudios que muestran resultados opuestos. Así, Wolfs y cols (1997) en un estudio realizado en 395 pacientes encontraron una correlación entre la PIO y el espesor corneal central. De igual forma, Emara y cols (1999) documentaron una correlación positiva entre el espesor corneal central y la PIO tras estudiar estas variables en 25 pacientes con GPAA de presión normal, 80 pacientes con GPAA de presión alta, 16 pacientes con hipertensión ocular y 50 sujetos control. Por último, en el meta-análisis de Doughty y Zaman (2000) se revisaron 133 artículos sobre la relación entre la PIO y el espesor corneal central y se describió que existía una

correlación estadísticamente significativa entre los dos parámetros, por lo que estos autores postularon que una diferencia del 10% en el espesor corneal central puede producir una variación de la PIO medida con tonómetro de aplanación de $3,4 \pm 0,9$ mm de Hg.

VIII.5.- Topografía papilar con el láser confocal de barrido Heidelberg

VIII.5.1.- Análisis de los parámetros cuantitativos

En las visitas primera, tercera y quinta realizamos una topografía de la papila óptica de cada ojo con el láser confocal de barrido HRT II. Seleccionamos la mejor topografía de entre las visitas primera y tercera y la denominamos topografía basal. La topografía de la última visita la denominamos topografía final. Todas las topografías fueron clasificadas como válidas o no válidas. Para el análisis de las topografías realizadas seleccionamos a aquellos ojos con tomografías basal y final (quinta visita) clasificadas como válidas.

El topógrafo HRT II incorpora un programa de análisis papilar (Heidelberg Eye Explorer versión 1.6) que establece el contorno papilar y el plano de referencia (paralelo a la retina peripapilar y localizado 50 μ m por debajo de la superficie de la retina en la línea del contorno papilar y sobre el haz papilomacular; entre los 350° y 356°) calculando a partir de ellos catorce parámetros predefinidos, de los cuales analizamos los siguientes: área del disco, área de la excavación, área del anillo, volumen del anillo, relación excavación/área del disco, medida de la morfología de la excavación (CSM), la variación de altura del contorno de la papila y el espesor medio de la capa de fibras nerviosas. Seleccionamos estos parámetros al ser los más fiables según diferentes autores, como veremos a continuación.

Así, Uchida y cols. (1996), estudiaron los mismos parámetros salvo el área del disco. Kamal y cols. (1999) analizaron el área del disco, el volumen de la excavación, el volumen del disco, el volumen del anillo y el CSM, tanto a nivel global como por segmentos. Wollstein y cols. (1998) utilizaron las mismas variables que nosotros. Mardin y cols. (1999) determinaron las mismas

variables que en este trabajo, aunque ellos no estudiaron la variación de la altura del contorno papilar. Mikelberg y cols. (1995), estudiaron los catorce parámetros que proporciona el software del topógrafo y Bathija y cols. (1998) analizaron los mismos nueve parámetros que nosotros y además el área de la sección de la CFNR y la máxima profundidad de la excavación.

Los ojos fueron clasificados según el diagnóstico clínico final en sin patología, HTO, GPAA o sospecha de GPAA y se analizaron las diferencias encontradas entre la topografía basal y la final (última visita) en cada uno de los grupos diagnósticos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, salvo en el área de la excavación y en el área del anillo de los ojos derechos clasificados como sin patología, donde las diferencias encontradas, $-0,03 \text{ mm}^2$ (DE: 0,08) y $0,03 \text{ mm}^2$ (DE: 0,08) respectivamente, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Así como en la relación área de la excavación/área del disco de estos mismos ojos donde se apreció un aumento de la relación de 0,02 (DE: 0,06) que fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). En los ojos derechos clasificados como HTO apreciamos un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la variación de la altura del contorno papilar en 0,05 mm (DE: 0,07); en este parámetro, al analizarlo en el grupo completo, también encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En los ojos izquierdos tampoco encontramos diferencias significativas al comparar la tomografía basal y la final, salvo en los ojos con HTO donde los parámetros variación de la altura del contorno papilar y espesor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina mostraron diferencias estadísticamente significativas de $-0,03 \text{ mm}$ (DE: 0,05) con ($p < 0,01$) y $-0,02 \text{ mm}$ (DE: 0,04) con ($p < 0,05$) respectivamente.

No es sorprendente que no hayamos encontrado progresión entre la tomografía basal y la final (última visita), debido al corto periodo de seguimiento de los pacientes (12 meses). Es de todos sabido el glaucoma es una enfermedad de lenta evolución que necesita años de seguimiento para objetivar cambios en los parámetros analizados. Así, Philipppin y cols, (2006) siguieron durante 10 años a 109 pacientes hipertensos oculares mediante la realización de topografías semestrales. Al cabo de este tiempo, 9 pacientes (8,2%) desarrollaron glaucoma. Kalaboukhova y cols. (2005) detectaron

progresión en los parámetros topográficos del Heidelberg en sus pacientes hipertensos oculares y glaucomatosos a los 4 años de seguimiento. En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Kass y cols. 2002), tras un periodo de seguimiento de 5 años, el 4,4% de los pacientes con tratamiento y el 9,5% de los pacientes sin tratamiento habían desarrollado glaucoma.

Por otro lado es difícil, con el software que disponíamos del topógrafo Heidelberg (versión 1.6), interpretar la posible progresión de cada parámetro debido a que se carece de un intervalo de confianza donde poder comparar los resultados obtenidos. Además, a pesar de que el aparato ha sido utilizado en numerosos estudios, presenta una variabilidad y las diferencias observadas pueden ser debidas a esta variabilidad de las mediciones del topógrafo.

Por otra parte, analizamos las diferencias encontradas entre los grupos diagnósticos en los parámetros topográficos estudiados. Las diferencias entre grupos diagnósticos fueron estadísticamente significativas en todos los parámetros, salvo en el parámetro variación de la altura del contorno papilar. Al analizar las diferencias encontradas en grupos dos a dos, mediante la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey, no fueron significativas, como era de esperar, las diferencias encontradas entre los grupos sin patología y HTO ni tampoco entre los grupos GPAA y sospecha de GPAA.

VIII.5.2.- Concordancia de diagnósticos

El programa incluido en el topógrafo Heidelberg II, también proporciona la Clasificación del análisis de regresión del Moorfields, que analiza el área del anillo neuro-retiniano de las papilas y las clasifica en 3 categorías: “fuera de límites normales”, “dentro de límites normales” y “en los límites de la normalidad”. Nosotros analizamos mediante una tabla de contingencia 3 x 3 el grado de concordancia entre el diagnóstico clínico final y el efectuado por el topógrafo láser HRT II según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields y obtuvimos que ambos diagnósticos coincidieron en 92 de los 122 ojos (75%) analizados.

Analizamos también la concordancia de diagnósticos dependiendo del grupo diagnóstico y obtuvimos que el diagnóstico según la clasificación del análisis de regresión del Moorfields coincidió con el diagnóstico clínico final en

82 (83,6%) de los 98 ojos sin patología o con HTO, en 5 (83,3%) de los 6 ojos con GPAA y en 5 (27,7%) de los 18 ojos clasificados como sospecha de GPAA. Así pues, la concordancia de diagnósticos fue buena en los dos primeros grupos pero muy deficiente en el grupo de sospecha de GPAA.

En general, la clasificación del análisis de regresión del Moorfields diagnosticó 3 veces (19 ojos; 15,5%) más GPAA que los diagnosticados por el diagnóstico clínico final (6 ojos; 4,9%). Por el contrario, el diagnóstico clínico final diagnosticó un 9% más de ojos “sin patología” (98 ojos; 80,3%) que la clasificación de regresión del Moorfields (87 ojos; 71,31%). Ambos métodos diagnosticaron un número similar de ojos de sospecha de GPAA, un 13,1% (16 ojos) obtuvieron este diagnóstico mediante la clasificación del Moorfields y un 14,7% (18 ojos) mediante el diagnóstico clínico final. Sin embargo, como hemos visto antes, la coincidencia entre los dos métodos en este tipo de diagnóstico fue escasa y solo coincidieron en 5 (27,8%) de los 18 ojos clasificados como sospecha de glaucoma primario de ángulo abierto. Pensamos que la falta de concordancia entre diagnósticos en este último grupo se debió a que el 50% de los ojos diagnosticados de sospecha por el clínico fueron diagnosticados de GPAA por el HRT II. Esta falta de concordancia se debe a que una exploración sospechosa de la papila óptica, con campo visual normal, no llevaba a un diagnóstico clínico de glaucoma, mientras que si llevaba a un diagnóstico de glaucoma por el análisis de regresión del Moorfields. Así pues, el programa de regresión del Moorfields realizó en nuestro estudio un excesivo número de diagnósticos de glaucoma basándose en la morfología papilar.

El sobrediagnóstico de glaucoma realizado por la clasificación de regresión del Moorfields también podría ser debido a que los pacientes del estudio tuvieran papilas grandes, ya que se ha documentado que la precisión diagnóstica del HRT II se afecta por el tamaño papilar y que, aunque valora mejor las papilas grandes que las pequeñas (Iester y cols., 1997; Ford y cols., 2003), es solo hasta cierto punto, porque a partir de un área de 3 mm² también realiza falsos positivos (Agarwal Harish y cols. 2003). Sin embargo, en nuestro estudio la mayoría de las papilas tuvieron un área entre 2 y 3 mm² y solo una papila en los ojos derechos y una en los ojos izquierdos tuvieron un área mayor

de 3 mm², por lo que creemos que la influencia del tamaño de las papilas en el sobrediagnóstico de glaucoma por el HRT II fue escasa.

VIII.5.3.- Sensibilidad y especificidad

Numerosos autores han evaluado la sensibilidad y especificidad del HRT para el diagnóstico de glaucoma y se ha publicado que este método tiene una sensibilidad de entre el 62 y el 87% y una especificidad entre el 80 y el 96% (Mikelberg y cols., 1995; lester y cols., 1997; Bathija y cols., 1998; Caprioli y cols., 1998; Wollstein y cols., 2000; Zangwill y cols., 2001). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han utilizado poblaciones similares, por lo que se admite que en poblaciones independientes estos porcentajes son menores (Nicolela y col., 2004).

En este estudio hemos evaluado específicamente la sensibilidad y especificidad del análisis de regresión del Moorfields y su rentabilidad en el diagnóstico de GPAA. Para ello, se han comparado los diagnósticos obtenidos con el análisis del análisis de regresión del Moorfields con nuestro diagnóstico clínico final.

Para el diseño de la clasificación de regresión del Moorfields del HRT II que usamos en este estudio se utilizaron 112 ojos normales y 77 ojos con glaucoma inicial (Heidelberg Engineering, 2001). Este método compara el área del anillo neuro-retiniano de modo global y por sectores del paciente con los valores de normalidad, corregidos para la edad y el tamaño papilar, incluidos en la base normativa del programa, calculados según el modelo de regresión lineal de Wollstein y cols.(1998) descrito anteriormente. Y determina si el valor del anillo neuro-retiniano estudiado está dentro o fuera de los límites del intervalo de confianza del 99,9% del análisis de regresión. En el estudio inicial (Wollstein y cols., 1998), este método mostró una sensibilidad diagnóstica del 84,3 % y una especificidad diagnóstica del 96,30 %. Pueyo y cols. (2006) han estudiado la sensibilidad y especificidad de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields en 101 ojos normales y 99 ojos glaucomatosos de pacientes españoles y han calculado que esta clasificación tiene en la

población española una sensibilidad diagnóstica del 47,47% y una especificidad del 96,04%.

En nuestro estudio realizamos el cálculo de la sensibilidad y especificidad (ver pacientes y métodos) de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields de dos formas, siguiendo a Miglior y cols. (2001) y de la misma forma descrita en la versión 1,6 del software del topógrafo (Heidelberg Engineering, 2001).

En un primer procedimiento agrupamos tanto las dudas del diagnóstico clínico (sospecha de GPAA) como las de la clasificación de Moorfields (“en los límites de la normalidad”) con los diagnósticos claros de enfermedad del diagnóstico clínico (GPAA) y del análisis del Moorfields (“fuera de los límites de la normalidad”) y obtuvimos una especificidad del 83,7% y una sensibilidad del 79,3%. La especificidad y sensibilidad de la clasificación de regresión del Moorfields, según los autores de la versión 1,6 del software del topógrafo, es de 88,4% y 93,5% respectivamente siguiendo este procedimiento (Heidelberg Engineering, 2001).

En un segundo procedimiento realizamos el cálculo de la sensibilidad y especificidad del análisis de regresión del Moorfields mediante la agrupación de las dudas del diagnóstico clínico (sospecha de GPAA) y las de la clasificación de Moorfields (“en los límites de la normalidad”) con los diagnósticos de ausencia de enfermedad del diagnóstico clínico (sin patología) y de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields (“dentro de los límites de la normalidad”). De esta forma obtuvimos una especificidad del 87,9% y una sensibilidad del 83,3%. La especificidad y sensibilidad obtenida siguiendo este procedimiento es del 99,1% y 70,1% respectivamente, según los autores de la versión 1,6 del software del topógrafo (Heidelberg Engineering, 2001).

La especificidad obtenida en nuestro estudio (83,7% - 87,9%) con los dos procedimientos es inferior al 96% obtenido por Wollstein y cols. (1998) y al 99% obtenido por Pueyo y cols (2006). Sin embargo, la sensibilidad obtenida en nuestro estudio (80% - 83,3%) es similar al 84,3% obtenido por Wollstein y cols (1998) y mayor que el 29% obtenido por Pueyo y cols (2006).

Cuando analizamos la sensibilidad y especificidad del método por sectores papilares, obtuvimos una especificidad menor que la obtenida por Pueyo y cols. (2006) y Wollstein y cols. (1998) y una sensibilidad similar a la

de Pueyo y cols. (2006) y menor que la de Wollstein y cols. (1998). En nuestro estudio, los sectores temporal superior (94,1%-99,9%) y temporal (98%-99,9%) fueron los que más alta especificidad obtuvieron, pero en el estudio de Wollstein y cols. (1998), los que mayor especificidad tuvieron fueron el temporal inferior (100%) y el nasal inferior (especificidad del 98,8%) y en el de Pueyo y cols. (2006) los que mayor especificidad tuvieron fueron el temporal inferior (100%), el temporal superior (100%) y el nasal inferior (100%). En nuestro estudio, los sectores con mayor sensibilidad fueron el nasal (66,7% - 37,5%), el temporal superior (50% - 30%), el temporal inferior (50% - 33%) y el nasal superior (50% - 50%), mientras que en el estudio de Wollstein y cols. (1998) fueron el temporal inferior (62,7%) y el nasal inferior (54,9%), y en el estudio Pueyo y cols. (2006) fueron el temporal inferior (31,31%) y el nasal superior (30,30%). Creemos que las diferencias observadas entre los resultados obtenidos en nuestro estudio y los obtenidos por los otros autores se deben a la diferente metodología utilizada para el cálculo de estos parámetros y a la existencia en nuestro estudio de un alto número de ojos con sospecha de glaucoma tanto en el diagnóstico clínico final como en la clasificación del análisis de regresión del Moorfields.

La sensibilidad y especificidad de un método diagnóstico son relevantes para evaluar su capacidad diagnóstica. Si un método diagnóstico tiene una alta sensibilidad, un resultado negativo permite excluir la enfermedad, ya que su frecuencia de falsos negativos es baja (falsos negativos = $1 - \text{sensibilidad}$). Por el contrario, si la prueba tiene una especificidad alta, un resultado positivo permite aceptar la hipótesis diagnóstica de la enfermedad, ya que su frecuencia de falsos positivos es baja (falsos positivos = $1 - \text{especificidad}$).

La clasificación del análisis de regresión del Moorfields ha presentado en nuestro estudio unos valores de sensibilidad y especificidad altos, que además aumentaban si agrupábamos los pacientes con sospecha de GPAA y los pacientes en el límite de la normalidad con el grupo de pacientes sin patología (segundo procedimiento de cálculo de la especificidad y sensibilidad). Al ser la especificidad más alta que la sensibilidad, tanto en nuestro estudio como en los anteriormente comentados, un resultado positivo permite más aceptar la hipótesis diagnóstica que un resultado negativo permite descartar la enfermedad.

Al analizar la sensibilidad y especificidad de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields en los distintos sectores papilares, también observamos un aumento de la sensibilidad y especificidad con el segundo procedimiento de cálculo de la sensibilidad y especificidad, si bien en todos los sectores la especificidad fué mayor que la sensibilidad, doblándola en casi todos los casos. Estos resultados nos indican que un resultado positivo en los sectores permite aceptar la enfermedad con un bajo nivel de incertidumbre, mientras que un resultado negativo tiene un potencial alto de error al ser baja la especificidad y, por lo tanto, ser alta la frecuencia de falsos negativos.

En cualquier caso, la rentabilidad diagnóstica de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields, como la de cualquier prueba diagnóstica, depende más que de sus parámetros de sensibilidad y especificidad del escenario probabilístico en que se aplica (prevalencia de glaucoma en las población donde se utiliza). En nuestro estudio la prevalencia de glaucoma fue baja (8 ojos; 5,7%) por lo que el valor predictivo positivo (porcentaje de personas con resultado positivo de la prueba que presenta la enfermedad) fue bajo, sobre todo con el segundo procedimiento de calculo donde el valor predictivo positivo fue del 26,3%, aumentando a 54,3% cuando consideramos también como glaucoma a los sospechosos de glaucoma (prevalencia de glaucoma en este procedimiento: 5,7% + 16,4% = 22,1%). Sin embargo, el valor predictivo negativo (porcentaje de personas con resultado negativo en la prueba que no presentan la enfermedad) fue alto, un 94,3% con el primer procedimiento y un 99% con el segundo procedimiento, ya que en este último aumentamos la prevalencia de sanos, al considerar como tales a los sospechosos de glaucoma.

Los resultados de nuestro estudio, así como los de Wollstein y cols. (1998) y los de Pueyo y cols. (2006) indican que la clasificación del análisis de regresión del Moorfields del tomógrafo HRT II aporta una sensibilidad y especificidad alta y equilibrada que permite su uso en la clínica, especialmente en aquellas situaciones donde la prevalencia de glaucoma es alta, ya que así aumentaremos el valor predictivo positivo de la prueba. No obstante, es importante reseñar que en este y otros trabajos, para valorar las cualidades informativas de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields y su rentabilidad en el diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto, se ha utilizado

como patrón de coincidencia o “gold standard” el diagnóstico clínico final, por lo que los resultados pueden no ser objetivos ni exactos. Esto debe ser tenido en cuenta ya que si la clasificación del análisis de regresión del Moorfields, por sus cualidades de objetividad, fuera mejor que el diagnóstico clínico para identificar la enfermedad glaucomatosa, siempre aparecería en estos resultados como peor que el diagnóstico clínico, puesto que las discrepancias entre ambos se dirimirían metodológicamente como resultados erróneos de la clasificación del Moorfields. Además, un cambio en los criterios a la hora de definir glaucoma afectaría a los valores de sensibilidad y especificidad.

Para finalizar esta sección podemos decir que, aunque la clasificación del análisis de regresión del Moorfields ha tenido en nuestro estudio una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de glaucoma, también ha tenido cierta dificultad en el diagnóstico del grupo de ojos con sospecha de GPAA. Esto no es sorprendente debido a la gran variabilidad de forma y tamaño de la papila óptica en la población normal y también a la gran variabilidad de patrones de daño estructural de la papila óptica en el glaucoma. Posiblemente estos factores son los que han impulsado a los fabricantes del tomógrafo retiniano Heidelberg para desarrollar un nuevo método de análisis topográfico de la papila que ha sido comercializado recientemente con el nombre de HRT III.

VIII.5.4.- Análisis de las topografías realizadas

A lo largo del estudio se realizaron 429 tomografías con el láser confocal Heidelberg, de las cuales 379 fueron validas y 50 no lo fueron.

Antes de iniciar el estudio realizamos topografías con los ojos dilatados y sin dilatar, encontramos mejor colaboración y más facilidad de enfoque con los ojos sin dilatar, por lo que preferimos realizar todas las topografías del estudio sin dilatar. Hay autores como Weinreb y cols. (1993) y Mikelberg y cols. (1995) que también las realizaron sin dilatar y otros como Miglior y cols. (2002), Balwantray y cols. (1994) y Bathija y cols. (1998a) que las prefirieron hacer con las pupilas dilatadas.

Previamente a la adquisición de la imagen, hay que explicar detenidamente al paciente el procedimiento que se le va a realizar, hay que

insistirle en que debe mirar al punto de fijación; y posteriormente posicionarlo en la mesa del topógrafo, la posición de la mentonera y del láser hace que la postura sea forzada para muchos pacientes mayores. El proceso de adquisición de las imágenes es relativamente rápido, solo la dificultad de localización del punto de fijación enlentece el proceso. Una vez adquirida la imagen, el ordenador realiza el procesamiento de la misma, el tiempo en la realización de este proceso depende de la velocidad del microprocesador del ordenador. El contorno del nervio óptico se dibujó a la vez que se exploraba el nervio óptico del paciente con la lámpara de hendidura con la lente de no contacto de 78 dioptrías (VOLK; Volk Optical Inc., 7893 Enterprise Drive, Mentor, OH 44060, EEUU). El tiempo requerido en la realización de todo el procedimiento oscilaba entre los 2 y 6 minutos, dependiendo de la agilidad física y mental del paciente. En el presente estudio los procedimientos que consumieron más tiempo fueron el posicionamiento del paciente y la localización del punto de fijación.

Una vez realizada y procesada la topografía se procedía al análisis de los criterios de validez de la misma. Una topografía era válida si la desviación estándar de la topografía era menor de 40 μm y la cabeza del nervio óptico era claramente visible (Wollstein y cols., 1998; Kamal y cols., 1999; Kamal y cols., 2000).

En los 70 pacientes que finalizaron el estudio (grupo de estudio), de las 420 exploraciones previstas (70 pacientes x 2 ojos x 3 exploraciones), se realizaron 395 (94,0%), siendo 352 (89,1%) válidas y 43 (10,8%) no válidas. En 25 ocasiones (5,9%) no se pudo realizar la topografía, la causa de no realización fue la no visualización del punto de fijación que impedía la correcta adquisición de las imágenes. De las 395 topografías realizadas, 43 (10,8%) de ellas fueron clasificadas como no válidas.

Observamos a lo largo del estudio que los pacientes con mayor edad tenían más dificultad para posicionarse correctamente, para mantener la posición en la mentonera y para ver el punto de fijación. Por ello, decidimos estudiar la edad, la agudeza visual y el equivalente esférico en los pacientes con topografías sin realizar, topografías válidas y no válidas.

La edad media de los pacientes en los que las topografías fueron válidas fue menor que la de aquellos en las que no fueron válidas o no se pudieron

realizar. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas. La edad media de los pacientes que no pudieron realizar las topografías osciló entre los 63,50 años y los 70 años, según la topografía y el ojo explorado, y fué similar la edad media de los pacientes con topografías no válidas que osciló entre los 66,60 y los 70,40 años. La edad media de los pacientes con topografías válidas fue menor, oscilando entre los 57,45 años y los 59,78 años, según la topografía y el ojo explorado.

La edad de los pacientes y la desviación estándar de las topografías se correlacionaron positivamente mediante el test de Pearson en la primera ($r = 0,406$; $p < 0,01$) y última topografía ($r = 0,247$; $p < 0,05$) de los ojos derechos así como en la primera topografía de los ojos izquierdos ($r = 0,277$; $p < 0,05$). Otros autores (Weinreb y cols., 1993, ver más adelante) no han encontrado una correlación significativa entre la desviación estándar de la topografía y la edad.

No encontramos diferencias significativas entre las MAVC de los ojos con tomografías válidas y no válidas en ninguno de los dos ojos. Al comparar las tomografías realizadas con las no realizadas, las diferencias sí fueron estadísticamente significativas, debido a la baja agudeza visual de los pacientes del grupo que no pudo realizar la topografía. Posiblemente se debió de incluir entre los criterios de exclusión de este estudio una MAVC menor de 0,6, como han hecho otros autores trabajos utilizando el topógrafo Heidelberg (Garway-Heath y cols., 1999; Wollstein y cols., 2000; Miglior y cols., 2002). En este trabajo tampoco encontramos una correlación estadísticamente significativa entre la MAVC y la desviación estándar de las topografías.

Se analizó el equivalente esférico de los ojos derechos e izquierdos según las tomografías realizadas y la validez o no de las mismas y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el equivalente esférico y la desviación estándar de las topografías.

En los pacientes con topografías válidas se observó una disminución de la desviación estándar de la topografía según avanzaba el estudio y se repetía la prueba, por lo que en la quinta visita se obtuvieron valores menores de desviación estándar de la topografía. Así, en los ojos derechos y en la primera topografía, la desviación estándar media fue de 28,84 μm (DE: 18,66), mientras

que en la última fue de 23,58 μm (DE: 10,33). Y en los ojos izquierdos con topografías validas, los valores de la desviación estándar media fueron de 24,57 μm (DE:11,73) en la primera topografía y de 21,78 μm (DE: 9,721) en la última topografía.

Weinreb y cols (1993) realizaron un estudio en el que analizaron el numero de exámenes necesarios para obtener una alta reproducibilidad en las mediciones topográficas. En este estudio, realizaron 5 topografías sucesivas a los participantes, que fueron 5 pacientes con glaucoma (edad media: 55,4 años; rango: 44 – 77 años) y 5 pacientes controles (edad media 38,4 años; rango: 25 – 52 años). La reproducibilidad de la prueba fue evaluada por la media de la desviación estándar de la topografía, que mejoró desde 35,5 μm (DE: 5,6) en la primera topografía a 22,5 μm (DE:4,8) en la última topografía. Estos autores recomendaron la realización de 3 exámenes por visita para obtener una alta reproducibilidad. En nuestro estudio solo realizamos un examen por visita, pero si observamos una mejoría tanto de la desviación estándar de las topografías como de la validez de las topografías a lo largo del estudio.

A la luz de nuestros resultados los factores que influyeron en la realización de las topografías fueron la edad y la agudeza visual de los pacientes. A mayor edad y menor agudeza visual más dificultad en la realización de la topografía. El aumento de edad disminuye las facultades físicas y mentales de los pacientes, lo que provoca una mayor dificultad de posicionamiento en el láser y de colaboración durante la prueba. Además, una menor agudeza visual que imposibilita la visión del punto de fijación. Sin embargo, en nuestro estudio, solo la edad se correlaciono significativamente con la validez de las topografías.

VIII.6.- Campimetría

En la primera, tercera y quinta visitas realizamos una exploración del campo visual mediante perimetría estática automatizada utilizando el analizador de campo de Humphrey® II modelo 750 con la estrategia SITA-Fast 30-2.

Aunque la perimetría de umbral completo se considera la más sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes glaucomatosos con defectos del

campo visual (Schulzer, 1994; Keltner y cols., 2000; Budenz y cols., 2002), es una estrategia lenta que dura mucho tiempo por lo que provoca un “efecto fatiga” en los pacientes, sobre todo mayores, lo que induce alteraciones de la perimetría (Johnson y cols., 1988; Hudson y cols., 1994). Este efecto fatiga se ha descrito que puede ser incluso más pronunciado en pacientes glaucomatosos, por lo que en muchos estudios se están utilizando estrategias rápidas para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con HTO o glaucoma (Heijl y cols., 1983; Searle y cols., 1991).

En nuestro estudio hemos utilizado la estrategia SITA-Fast 30–2 que reduce en un 70% el tiempo de realización de la perimetría con respecto a la estrategia de umbral completo, por lo que solo dura entre 2,5 y 5 minutos, dependiendo de las características del paciente y sus defectos campimétricos (Sharma y cols., 1999; Sekhar y cols., 2000). Existen varios estudios que demuestran que las estrategias SITA Standard y SITA Fast producen resultados similares a los obtenidos con la estrategia clásica de umbral completo, con una importante reducción de tiempo (Bengtsson y cols., 1998; Shirato y cols., 1999; Wild y cols., 1999a; Serhar y cols., 2000; Budenz y cols., 2002). La variabilidad test-retest es excelente para SITA Standard, y algo peor para SITA Fast. Así, se ha documentado que estas estrategias tienen una sensibilidad y especificidad del 97% para el SITA Standard y de un 95,5% para el SITA Fast (Budenz y cols., 2002).

Se ha demostrado también que cuando se utiliza la escala de severidad de Hodapp se obtienen resultados similares con la estrategia de umbral completo y con las rápidas SITA Fast y SITA Standard (Budenz y cols., 2002a). Además, se ha documentado que el tamaño de los defectos en la gráfica de la desviación patrón es similar en las estrategias SITA y en la estrategia de umbral completo, aunque el defecto aparece como menos profundo en las estrategias SITA (Budenz y cols., 2002a). Bengtsson y Heijl (1999) también han documentado que la desviación media es mayor cuando se usan estrategias rápidas: 1,2 dB mayor cuando se usa SITA Standard y 1,6 dB mayor cuando se usa SITA Fast. Similares resultados se han obtenido en otros estudios que no comentaremos por no alargar la discusión (Wild y cols., 1999; Budenz y cols., 2002). Sin embargo, muchos autores, como Budenz y cols. (2002) concluyen que hay suficientes evidencias que sugieren que el algoritmo SITA proporciona

suficiente sensibilidad y especificidad como para reemplazar a la estrategia de umbral completo en la detección y seguimiento de defectos glaucomatosos en el campo visual.

En nuestro estudio, de las perimetrías realizadas en la primera y tercera visita seleccionamos la mejor y la consideramos la “campimetría basal”. Además, la perimetría efectuada en la quinta y última visita fue denominada “campimetría final”. Para el análisis estadístico se seleccionaron solamente los pacientes que tenían una campimetría basal y final valorable. Consideramos una campimetría como valorable si cumplía los criterios de fiabilidad (pérdidas de fijación < 33%, falsos positivos < 33%, o falsos negativos < 33%), si los defectos campimétricos que se observaban en ellas no eran atribuibles a enfermedades neurológicas o retinianas y si existía una concordancia entre los defectos campimétricos y el aspecto de la papila. Similares criterios han sido utilizados por otros autores Wild y cols. (1999); Kamal y cols. (1999); Keltner y cols. (2000); Budenz y cols. (2002); Budenz y cols. (2002a) y Lee y cols. (2002).

Los criterios que seguimos para considerar que el daño del campo visual era significativo de glaucoma en ausencia de enfermedades neurológicas o retinianas que pudieran afectar los resultados de esta prueba son los recomendados por la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003) y han sido utilizados por numerosos autores: Keltner y cols. (2000); Budenz y cols. (2002) y Budenz y cols. (2002a). Si alguno de estos criterios se repetía en las pruebas sucesivas, era considerado como evidencia suficiente de daño glaucomatoso. Sin embargo, la estrategia SITA no proporciona el parámetro desviación estándar del patrón corregida, por lo que en su lugar utilizamos la desviación estándar del patrón.

Los campos visuales con defectos que cumplían los criterios anteriores, eran clasificados además según la clasificación de Hodapp (Aasman y Heijl, 1992) en: defectos glaucomatosos leves, moderados ó severos (ver introducción). Esta clasificación ha sido utilizada en numerosos estudios porque es sencilla y práctica (Sponsel y cols., 1995; Wild y cols., 1999; Budenz y cols., 2002; Budenz y cols., 2002a). Existen otras clasificaciones de los defectos campimétricos en el glaucoma, como la utilizada en el estudio de “Intervención en el Glaucoma Avanzado” (AGIS-2, 1994) pero no las hemos utilizado porque

hemos pensado que la clasificación de Hodapp era suficientemente clarificadora para nuestro estudio.

En los 70 pacientes que finalizaron el estudio (grupo de estudio) de las 420 campimetrías previstas (una por cada ojo en 3 visitas consecutivas: 2x70x3) solo se realizaron 410 (97,6%), y de estas, 331 (80,7%) fueron válidas y 79 (19,3%) no válidas. Comparando con la topografía, realizamos 3,6% (n = 15) más campimetrías que topografías. Pero mientras que un 89,11% (n = 352) de las topografías fueron válidas, solo el 80,7% (n = 331) de las campimetrías lo fueron. Por el contrario un 19,3% (n = 79) de las campimetrías fueron no válidas, mientras que solo el 10,88% de las topografías (n = 43) fueron clasificadas como tal.

En el caso de las campimetrías la no realización de las mismas se debió a que los pacientes no pudieron acudir a realizarlas por diversos motivos. La edad media de los pacientes con campimetrías válidas fue, al igual que con las topografías válidas (ver sección VIII.5.4) menor que la de los pacientes con campimetrías no válidas. Así, la edad media de los pacientes con campimetrías válidas osciló entre los 57,34 años y los 58,95 años según el ojo y la prueba consultada, y la de los pacientes con campimetrías no válidas osciló entre los 67,60 años y los 69,78 años, siendo estas diferencias de edad estadísticamente significativas. Por otra parte, también encontramos diferencias significativas en la MAVC de los ojos con campimetrías válidas y no válidas. Así, la MAVC de los ojos con campimetrías válidas osciló entre 0,86 y 0,90, mientras que la MAVC de los ojos con campimetrías no válidas osciló entre 0,61 y 0,70, según el ojo y la prueba consultada.

Estos datos reflejan que en este estudio hemos tenido más dificultad para realizar una campimetría válida que para realizar una topografía válida, hecho que es lógico ya que, mientras que la topografía solo necesita unos segundos de atención por parte del paciente, la campimetría requiere la colaboración del paciente durante al menos 3 o 4 minutos, en el mejor de los casos. Lograr la colaboración del paciente para la realización de un campo visual es, según pudimos comprobar a lo largo de estudio, difícil de lograr en determinados pacientes en los que por más que se les explique la mecánica de la prueba es casi imposible la obtención de una prueba válida. Desde el punto de vista clínico, esto supone un problema bastante serio, máxime cuando aún

hoy en día, la campimetría continua siendo la prueba de referencia en el diagnóstico de glaucoma. En estos casos, en los que los pacientes no colaboran para realizar una perimetría, la exploración cuidadosa de la papila y la realización de una topografía con el HRT II pueden ayudarnos en el diagnóstico, especialmente, como hemos visto anteriormente, cuando el resultado de la topografía es positivo, ya que al ser alta su especificidad las posibilidades de error diagnóstico disminuyen al ser menor frecuentes los falsos positivos.

En los pacientes muy mayores es a veces difícil la obtención de una topografía válida e incluso muchas veces, como explicamos anteriormente, es imposible realizarla. En estos casos al clínico no le queda otra salida que confiar en su exploración de la papila óptica y en la posible repetición de la campimetría, obviamente con la estrategia más corta posible.

IX.- Tratamiento

En la primera visita o en otras visitas a lo largo del estudio, a 31 de los 70 pacientes que constituían el grupo completo de estudio se les puso tratamiento, bien porque su PIO fuera mayor de 23 mm de Hg sin tratamiento y por ello sospechábamos que tenían una hipertensión ocular o un GPAA de presión alta, o bien porque los hallazgos encontrados en el campo visual y en la papila óptica indicaran que padecían un GPAA de presión normal. El tratamiento con uno u otro fármaco fue instituido de forma aleatoria. Posteriormente analizamos la seguridad y la efectividad de los fármacos en los pacientes que recibieron el tratamiento.

IX.1.- Análisis de las molestias oculares

Para monitorizar las molestias oculares que padecían los pacientes del estudio y si estas molestias se modificaban o no con el tratamiento médico, realizamos una encuesta sobre síntomas oculares en las visitas basal, tercera, cuarta y quinta. Esta encuesta fue confeccionada en base a los efectos secundarios de los distintos fármacos utilizados. Los pacientes debían realizar una gradación de cada síntoma según su severidad en cuatro categorías o grupos: 0: asintomático, 1: leve (no afecta calidad vida), 2: moderado (afecta la calidad de vida del paciente) y 3: severo (el paciente lo ha suspendido y / o es insoportable). Estudiamos a los pacientes divididos en dos grupos: pacientes con tratamiento y sin tratamiento.

Otros estudios han utilizado encuestas de síntomas para evaluar a pacientes con HTO o glaucoma. Así, en el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular”, los autores utilizaron una “escala de síntomas del glaucoma” (The Glaucoma Symptom Scale). Esta escala estaba formada por una lista de 13 síntomas oculares y 15 síntomas sistémicos y los pacientes debían responder si o no sobre la presencia de un síntoma específico (Gordon y cols., 1997a; Kass y cols., 2002). Lee y cols. (1998), utilizaron una escala modificada de la anterior que solamente distinguía 10 síntomas oculares (6 no visuales y 4 visuales). En esta última escala, los pacientes que padecían el síntoma debían evaluar el grado de severidad de éste en una escala que va

desde el 0 (presente y muy molesto) al 4 (completamente ausente). Nuestra encuesta coincide con las seis molestias oculares no visuales de ambas escalas (quemazón/escozor, lagrimeo, sequedad, prurito, dolor/cansancio ocular y sensación de cuerpo extraño) aunque nosotros distinguimos por un lado el picor/escozor y, por otro lado, quemazón. Respecto a los síntomas oculares visuales, las dos encuestas, tanto la original como la modificada, coinciden en las siguientes molestias: visión borrosa, dificultad de visión diurna, dificultad de visión nocturna y presencia de halos. En nuestra encuesta, respecto a los síntomas visuales, preguntamos sobre visión borrosa, presencia de fotofobia y fotopsias.

En nuestro estudio los síntomas más frecuentes fueron sensación de cuerpo extraño, picor y lagrimeo. No pudimos documentar que el grupo de pacientes con medicación tuviera un mayor número de molestias y/o una mayor severidad de estas que en grupo sin tratamiento, como veremos a continuación. Los síntomas oculares más frecuentes en los pacientes del estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Kass y cols., 2002) fueron la sequedad, el lagrimeo y el prurito. En este estudio tampoco hubo evidencia de que en el grupo de medicación hubiera más síntomas oculares que en el grupo de observación (sin tratamiento).

La sensación de cuerpo extraño estuvo presente en el 17,9% de los pacientes sin tratamiento de nuestro estudio (n = 39; encuesta de la última visita) y en el 19,4% de los pacientes con tratamiento (n = 31), mientras que en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" fue anotada por el 10,6% de los pacientes sin tratamiento (n = 786) y el 10,1% de los pacientes tratados (n = 769; Kass y cols., 2002). El 38,5% de los pacientes no tratados y el 25,8% de los tratados de nuestro estudio se quejaron de picor frente al 11,8% de los pacientes sin tratamiento y 11,4% de los pacientes con tratamiento del estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" (Kass y cols., 2002). El lagrimeo fue comunicado por 43,6% de los pacientes sin tratamiento y 33,7% de los pacientes con tratamiento de nuestro estudio, mientras que en el estudio del "Tratamiento de la Hipertensión Ocular" lo señalaron el 13,2% de los pacientes sin tratamiento y el 12,6% de los pacientes con tratamiento (Kass y cols., 2002).

En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes con tratamiento en vez de tener más síntomas y/o mayor severidad de los síntomas, tenían síntomas menores/menos graves después de instituir el tratamiento. Así, cabe señalar un cierto efecto beneficioso del tratamiento en algunos síntomas como picor, lagrimeo, visión borrosa y fotofobia en nuestro estudio. En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Kass y cols., 2002) también se apreció este efecto beneficioso del tratamiento en los síntomas lagrimeo, sequedad y visión borrosa.

El estudio de “Colaboración Inicial en el Tratamiento del Glaucoma” que comparó el tratamiento médico inicial frente al tratamiento quirúrgico inicial en glaucomas recientemente diagnosticados (Janz y cols., 2001) también realizó un amplio cuestionario sobre la calidad de vida de los pacientes que incluyó una encuesta sobre síntomas oculares locales. En ese estudio, doce meses después de instituir el tratamiento, los pacientes con tratamiento médico (n = 276) presentaban quemazón/irritación local en un 34,1%, sensación de cuerpo extraño en un 27,2%, dolor ocular en un 17,8%, ojo rojo en un 20,3% y lagrimeo en un 14,9% (Janz y cols., 2001). En nuestro estudio, para los mismos síntomas y tiempo de tratamiento los porcentajes fueron: quemazón/irritación local en 12,9%, sensación de cuerpo extraño en un 19,4%, dolor ocular en 9,7%, ojo rojo en un 26,6 % y lagrimeo en un 37,7% de los pacientes. En nuestro estudio hemos obtenido porcentajes muy inferiores de síntomas oculares y es posible que esto se deba a que solo utilizamos un fármaco en monoterapia para el tratamiento, mientras que en el estudio anterior se podían utilizar todos los fármacos que fueran necesarios para controlar la PIO. Además, el estudio de “Colaboración en el Tratamiento del Glaucoma Inicial” no disponía de grupo control sin tratamiento, sino solamente de 2 grupos de tratamiento: tratamiento médico versus trabeculectomía, por lo que no sabemos si los porcentajes de síntomas oculares tan altos que encontró en el grupo de tratamiento médico se deben realmente a los fármacos utilizados.

Cuando en nuestro estudio analizamos los síntomas del grupo de pacientes con tratamiento dependiendo del fármaco instilado, volvimos a observar que la mayoría de los síntomas se mantuvieron o bien mejoraron tras la aplicación del tratamiento y que solo unos pocos síntomas aumentaron su frecuencia tras aplicar el tratamiento.

Los pacientes tratados con brimonidina fueron los que mayor porcentaje de lagrimeo (n = 4; 44,4%; última visita) así como de picor y escozor (n = 3; 33,3%; última visita) presentaron, aunque también destacaron en este grupo la sensación de cuerpo extraño (n = 2; 22,2%; última visita) y el síntoma ojo rojo (n = 3; 33,3%; última visita). Todos estos síntomas, salvo el ojo rojo, experimentaron una mejoría a lo largo del estudio. El síntoma ojo rojo junto con quemazón, dolor y fotofobia empeoraron tras el inicio del tratamiento y a lo largo del estudio en este grupo de tratamiento.

Adkins y Balfour (1998) en una revisión de estudios sobre la brimonidina documentaron que ésta provoca hiperemia conjuntival entre un 11,4% y un 26% y quemazón/picor/escozor en un 24% de los pacientes. Otros efectos secundarios locales descritos para este fármaco han sido: visión borrosa, sequedad ocular, fotofobia y visión anormal (Stamper y cols., 1999g; Schuman, 2000; CADIME, 2005).

Los pacientes tratados con latanoprost presentaron ojo rojo, sobre todo tras la instauración del tratamiento pasando del 11,1% (n = 1) al 33% (n = 3) en la tercera y cuarta visita. Al contrario que con los otros fármacos este síntoma disminuyó al final del estudio (n = 1; 11,1%). Al igual que los pacientes tratados con brimonidina, el 22,2% (n = 2; última visita) de los pacientes tratados con latanoprost se quejaron de sensación de cuerpo extraño. Y aunque también refirieron picor y escozor lo hicieron en menor porcentaje (n = 2; 22,2%) que los pacientes con brimonidina y en unos porcentajes próximos, sobre todo en la última visita, a los pacientes en tratamiento con timolol (n = 3; 23,1%). Los pacientes tratados con latanoprost fueron los que más síntomas de sequedad ocular presentaron, ya que un 22,2% (n = 2) refirieron este síntoma en la primera, tercera y cuarta visita (n = 9), y un 11,1% (n = 1) lo refirieron en la última visita (n = 9). Este grupo de pacientes presentó también un alto porcentaje de lagrimeo/epífora, porque el 33,3% de pacientes (n = 3) presentaron este síntoma en la primera y última visitas (n = 9), aunque siempre tuvieron este síntoma en menores porcentajes que los pacientes tratados con brimonidina.

La hiperemia conjuntival (ojo rojo) es provocada con frecuencia por los análogos de las prostaglandinas y se ha documentado que afecta al 27,6% de los pacientes tratados con latanoprost (Netland y cols., 2001). Los derivados de

las prostaglandinas también provocan escozor y quemazón, sensación de cuerpo extraño y picor (Schuman, 2000). La hiperemia (que es el efecto secundario más frecuente de éstos) es generalmente bien tolerada, porque aparece al inicio del tratamiento y disminuye, en la mayoría de los casos, a lo largo del mismo (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003). Zhang y cols. (2001) en un meta-análisis de 11 ensayos clínicos que incluían a 256 pacientes en los que se comparaba timolol frente a latanoprost concluyeron que el riesgo de causar hiperemia conjuntival con latanoprost es del doble que con timolol.

Otros efectos secundarios específicos de los derivados de las prostaglandinas como el latanoprost son el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de pestañas (Netlans y cols., 2001; Wand, 1997) y cambios de la pigmentación del iris (Wistrand y cols., 1997; Brown, 1998; Zhang y cols., 2001). En nuestro estudio ningún paciente se quejó de estos síntomas y nosotros tampoco pudimos apreciar alteraciones en las pestañas ni en la pigmentación del iris a lo largo del estudio, posiblemente debido a que estos efectos suelen aparecer a largo plazo y a que el color del iris de los pacientes tratados con latanoprost era marrón uniforme, que es un color de iris que no suele cambiar, ya que son los iris con coloración mixta (verde-marrón o amarillo-marrón) los que más cambios de pigmentación sufren tras el tratamiento con latanoprost (Wistrand y cols., 1997; Zhang y cols., 2001).

Con respecto a las molestias subjetivas comunicadas por los pacientes en tratamiento con timolol (n =13), podemos decir que este grupo de pacientes fue el que presentó menores porcentajes de casi todos los síntomas explorados. La sensación de cuerpo extraño fue referida por el 27,5% (n = 3) de los pacientes en la primera visita (n = 8) y su prevalencia descendió paulatinamente a lo largo del estudio, situándose en un 15,4% (n = 2) en la última visita (n = 13), la más baja de todos los grupos estudiados. El picor o escozor descendió en este grupo al 9,1% tras la instauración del tratamiento (n = 1), aunque posteriormente aumentó su frecuencia y permaneció estable a lo largo del estudio, siendo referido en la última visita por el 23,1% de pacientes (n = 3). Tanto el lagrimeo como el ojo rojo descendieron su frecuencia en este grupo tras iniciarse el tratamiento, para posteriormente ir aumentando su

frecuencia: el 38,1% (n = 5) de los pacientes refirieron lagrimeo y el 23,1% (n = 3) de los pacientes refirieron ojo rojo en la última visita.

Los efectos adversos de los betabloqueantes a nivel ocular son probables pero infrecuentes (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003). Katz (1999) en un estudio comparativo entre brimonidina 0,2% versus timolol 0,5%, comunicó que el timolol provocaba molestias oculares en menos del 1% de los pacientes (n = 371). Stamper y cols. (1999h) cifraron entre un 5 y un 10% los pacientes con molestias oculares causadas por timolol y citaron el disconfort, el picor, la quemazón y el dolor como molestias posibles con este tipo de tratamiento.

Consideramos que las molestias oculares de los pacientes, así como la calidad de vida de los mismos, es una información importante a tener en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento hipotensor ocular tópico. En nuestro estudio pudimos comprobar que los tratamientos utilizados no causaban una gran cantidad de síntomas a nivel ocular. Además observamos que determinados síntomas continuaban e incluso mejoraban tras la aplicación del tratamiento, mientras que otros como, por ejemplo, el ojo rojo, aparecían tras la instauración del mismo. Con respecto a la evaluación de síntomas en el tratamiento del glaucoma pensamos que todos los oftalmólogos deberían utilizar en sus pacientes cuestionarios fáciles de aplicar, como la “Escala de síntomas del glaucoma” (Lee y cols., 1998) o el nuestro, para poder objetivar los efectos secundarios de los fármacos, que actualmente solo se reflejan de forma ocasional en las historias médicas.

IX.2.- Causas de exclusión en el grupo con tratamiento

De los 96 pacientes del grupo inicial, solo 48 recibieron tratamiento: 20 pacientes con timolol, 15 con brimonidina y 13 con latanoprost. De estos 48 pacientes, 4 abandonaron o fueron excluidos en la primera visita, 2 que seguían tratamiento con timolol y 2 con latanoprost, por lo que se realizó el seguimiento de 44 pacientes con tratamiento. Estos 44 pacientes tuvieron un periodo de seguimiento medio de 8,88 meses (8 meses para brimonidina, 9,5 meses para timolol y 10,45 meses para latanoprost). Durante este periodo de seguimiento, 7 pacientes (15,90%) presentaron efectos secundarios que

obligaron a suspender el fármaco, seis del grupo de la brimonidina y uno del grupo con timolol.

El 40% (n = 6) de los enfermos tratados con brimonidina hubo de suspender el tratamiento debido al desarrollo de una conjuntivitis folicular, aunque dos de estos pacientes en los que se suspendió el tratamiento también presentaron otros efectos secundarios sistémicos: un paciente comunicó sequedad de boca y mareo y otro malestar general, náuseas y vómitos. Los efectos secundarios provocados por la brimonidina aparecieron al mes de tratamiento en un paciente, a los 3 meses en dos pacientes y a los 12 meses en 3 pacientes.

La aparición de conjuntivitis folicular es una limitación para el uso crónico de la brimonidina (Martínez de la Casa y cols., 2003). El porcentaje de enfermos que desarrollan este tipo de conjuntivitis varía según la fuente consultada, así Katz (1999) en un estudio comparativo entre brimonidina 0,2% versus timolol 0,5%, comunicó que presentaron conjuntivitis folicular el 11,5% de los pacientes (n = 466) tratados con brimonidina frente al 1% o menos de los pacientes tratados con timolol (n = 371). La Sociedad Europea de Glaucoma cifra en un 15% la frecuencia de aparición de este efecto secundario con este fármaco (EGS, 2003h). Blondeaun y Rousseau (2002), en un estudio retrospectivo de 140 pacientes que habían sido tratados con brimonidina, describieron que el 25,7% de estos pacientes habían desarrollado una conjuntivitis alérgica por el uso del fármaco.

En nuestro estudio la conjuntivitis folicular producida por brimonidina se presentó en el 40% de los pacientes que usaron este fármaco, y esta frecuencia es mayor que la que aparece en la literatura anteriormente comentada. Por el contrario, los efectos sistémicos (sequedad de boca, malestar, náuseas, vómitos...) de este fármaco fueron referidos por el 13,33% de los pacientes, mientras que se presenta en porcentajes mayores en otros estudios. Así, se ha documentado en varios trabajos que la brimonidina provoca en un 30% de los pacientes sequedad de boca debida a la vasoconstricción que produce (Adkins y Balfour, 1998; Schuman y cols., 1997).

En nuestro estudio, la brimonidina fue el fármaco que mayor número de suspensiones de tratamiento originó, y esto coincide con otros estudios. Osborne y cols. (2005) en una revisión de las historias de sus pacientes con

glaucoma o hipertensión ocular (n = 795), encontraron que la brimonidina fue el fármaco que mayor suspensión de tratamientos provocó, muy por encima de los otros fármacos. Los pacientes que requirieron suspensión lo hicieron debido sobre todo a conjuntivitis folicular y este estudio documentó también que los pacientes que habían sufrido conjuntivitis alérgica por brimonidina tenían posteriormente más riesgo de sufrir conjuntivitis alérgica con otros fármacos hipotensores oculares que los que no la habían sufrido.

De los 18 pacientes que recibieron tratamiento con timolol solamente un paciente (5,5%) requirió la suspensión del tratamiento debido al desarrollo de una conjuntivitis irritativa, que desarrolló a los 3 meses de tratamiento. Ningún paciente presentó efectos secundarios sistémicos de este fármaco a nivel pulmonar ni cardíaco, aunque no se realizaron exploraciones complementarias que pudieran documentar este tipo de efectos secundarios. Tampoco constatamos en este estudio el posible aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos que estos fármacos pueden provocar (West y Longstaff, 1990). Es posible que no hayamos observado en este estudio complicaciones pulmonares ni cardíacas debido a que excluimos en el proceso de selección a los pacientes con este tipo de patologías. Como hemos citado anteriormente, los efectos adversos de los betabloqueantes a nivel ocular son infrecuentes (EGS, 2003h; Martínez de la Casa y cols., 2003).

En nuestro estudio no aparecieron efectos secundarios con latanoprost, por lo que ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento por causa de ellos. La incidencia de efectos adversos sistémicos tras el tratamiento con análogos de las prostaglandinas es muy escasa. Tras el tratamiento con latanoprost han sido descritos casos aislados de mareo, asma, disnea, cefaleas y dolor precordial, sin que se haya podido establecer todavía una relación causal directa en el acontecimiento adverso y fármaco (EGS, 2003; CADIME, 2005). Así, los derivados de las prostaglandinas parecen tener muy pocos efectos adversos sistémicos en comparación con los betabloqueantes y los agonistas alfa-2 selectivos (Waldock, 2000), y los efectos secundarios que provocan a nivel ocular tampoco suelen obligar a la suspensión del tratamiento (Waldock, 2000), por lo que no nos ha sorprendido que ninguno de los pacientes tratados con latanoprost en nuestro estudio requiriera la suspensión del tratamiento.

IX.3.- Periodo de lavado de los fármacos en el estudio

El periodo de lavado es el periodo de tiempo necesario para que un fármaco pierda completamente su actividad tras la suspensión del mismo (EGS, 2003d). Si hablamos de fármacos hipotensores oculares, entendemos que, si se suspende el fármaco, la PIO retornará a su valor basal tras el periodo de lavado.

La Sociedad Europea de Glaucoma (EGS, 2003d) ha indicado recientemente que el periodo de lavado (wash-out) necesario para que un fármaco pierda su actividad completamente es de 2 a 5 semanas para los betabloqueantes, 2 semanas para los alfa-agonistas, 1 semana para los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos y de 4 a 6 semanas para las prostaglandinas.

En nuestro estudio hemos utilizado un periodo de lavado de 3 semanas, pero los periodos de lavado varían mucho de unos estudios a otros. Así, en la mayoría de los estudios que hemos revisado, el periodo de lavado que se utiliza para los fármacos hipotensores oculares tópicos oscila entre 1 y 4 semanas (Costagliola y cols., 2001; Costagliola y cols 2002; Januleviciene y cols., 2004).

En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols., 1999), la PIO basal fue determinada tras un periodo de lavado de 1 semana para los fármacos parasimpaticomiméticos, 4 semanas para los betabloqueantes, 4 semanas para los alfa-2 agonistas y 2 semanas para los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Los análogos de las prostaglandinas no figuran en la lista anterior porque se introdujeron comercialmente en Estados Unidos en 1995 y el periodo de captación de pacientes para este estudio fue anterior a su introducción (de Febrero de 1994 a Octubre de 1996). En el estudio del “Tratamiento de la Hipertensión Ocular” (Gordon y cols., 1999), si la PIO basal era menor o igual de 24 mm de Hg, se volvía a explorar al paciente en un plazo de 12 semanas, y si seguía siendo inferior a 24 mm de Hg se excluía al paciente del estudio. En ese estudio, de los 3.328 pacientes preseleccionados, 1.371 no cumplieron los criterios de selección, y uno de ellos era que tuvieran una $PIO \leq 24$ mm de Hg, pero el estudio no refiere cuantos de

estos pacientes no fueron seleccionados por incumplir este criterio (Gordon y cols., 1997a)

En nuestro estudio utilizamos un periodo de lavado de 3 semanas y, aunque en el momento en el que iniciamos el estudio pensábamos que este periodo de lavado era suficiente, a la luz de las indicaciones de la Sociedad Europea de Glaucoma (2003) y de nuestros resultados, este periodo ha sido posiblemente insuficiente (ver más adelante).

Como los pacientes incluidos en nuestro estudio eran pacientes que llevaban un tratamiento hipotensor ocular por HTO o por GPAA, pensamos que tras el periodo de lavado, la PIO de nuestros enfermos sería mayor o igual a 23 mm de Hg, salvo en aquellos pacientes que padecieran glaucoma primario de ángulo abierto de presión normal. Sin embargo, en la primera visita, de los 70 del grupo estudio, solo 19 pacientes tuvieron una PIO mayor de 23 mm de Hg. Esto nos indicó que, bien el periodo de lavado había sido insuficiente, o que posiblemente muchos de los pacientes seleccionados para el estudio no padecían realmente HTO ni GPAA de presión alta, aunque también podía ser que, debido al ritmo circadiano de la PIO, hubiésemos determinado la PIO de nuestros enfermos en un momento del día en el que la tuvieran más baja. Esto es posible debido a que en nuestro estudio, la determinación de la PIO no fue realizada a una hora determinada, sino que ésta varió mucho, porque se realizó entre las 9 de la mañana y las 7 de la tarde.

El número de pacientes que presentaron PIOs sin tratamiento mayores de 23 mm de Hg aumentó en sucesivas visitas. En la segunda visita (7 semanas sin tratamiento) 5 pacientes superaron los 23 mm de Hg. En la tercera visita (15 semanas sin tratamiento), 3 pacientes presentaron una PIO mayor de 23 mm de Hg y en la cuarta visita (27 semanas sin tratamiento) 2 pacientes superaron los 23 mm de Hg. Esto reforzaba nuestra impresión inicial de que el que solo 19 pacientes tuvieran una PIO basal en la primera visita mayor de 23 mm de Hg podía deberse a un periodo de lavado insuficiente, a que los pacientes no padecían HTO ni GPAA de presión alta o al ritmo circadiano de la PIO.

Al final del estudio pues no fueron 19 sino 29 pacientes los que habían tenido en algún momento del estudio una PIO basal mayor de 23 mm de Hg y que, por ello, habían requerido tratamiento y solamente 2 pacientes precisaron

tratamiento al ser diagnosticado de GPAA de presión normal. Como realizamos un seguimiento de los pacientes durante 1 año, pensamos que el periodo de seguimiento realizado nos permite descartar que el periodo de lavado hubiera sido insuficiente y muy probablemente también que la PIO hubiera sido tomada en todas las visitas realizadas en un momento del día en el que los pacientes tuvieran la PIO baja, por lo que concluimos que solamente un 41% de los ojos (n = 58) de nuestro estudio presentaban HTO, GPAA de presión alta o sospecha de GPAA de presión alta.

Conclusiones

Con respecto a los 70 pacientes de nuestra área de salud que participaron en este estudio tras la suspensión del tratamiento con fármacos antiglaucomatosos tópicos en monoterapia y que fueron seguidos durante 12 meses concluimos que:

1. Treinta y nueve pacientes (55,7%) continuaban sin tratamiento al finalizar el estudio: de éstos, treinta y dos (45,7%) no presentaban patología y 7 (10%) fueron diagnosticados de sospecha de GPAA de presión normal. Por lo tanto, alrededor del 50% de los pacientes en monoterapia con fármacos hipotensores oculares en nuestra área de salud no precisa tratamiento.
2. Treinta y un pacientes (44,3%) necesitaron nuevamente tratamiento: veintinueve (41,4%) porque presentaron una PIO igual o mayor de 23 mm de Hg y dos (2,8%) porque fueron diagnosticados de GPAA de presión normal.
3. Los veintinueve pacientes (41,4%) que presentaron una PIO mayor de 23 mm de Hg fueron diagnosticados: 20 (28,6%) de HTO, 6 (8,6%) de sospecha de GPAA de presión alta y 3 (4,3%) de GPAA de presión alta.

Con respecto a las diferencias existentes entre los diferentes grupos diagnósticos concluimos que:

1. La edad media varió según el diagnóstico clínico y estaba relacionada con el grado y/o severidad de la enfermedad. Así, en el grupo de pacientes sin patología, la edad media fue de 57,25 años, en el grupo de pacientes con HTO fue de 60,95 años, en el grupo con sospecha de GPAA fue de 64,60 años y en el grupo de pacientes con GPAA fue de 67 años.
2. El espesor corneal central varió entre los diferentes grupos diagnósticos. Los pacientes con HTO tuvieron los mayores espesores, los pacientes con GPAA tuvieron los menores espesores y los ojos sin patología o con sospecha de GPAA tuvieron espesores intermedios.

Con respecto al diagnóstico realizado por el análisis de regresión del Moorfields de la topografía papilar y a la concordancia entre este diagnóstico y el diagnóstico clínico de los pacientes:

1. Existió una concordancia entre el diagnóstico clínico final y el diagnóstico efectuado por la clasificación del análisis de regresión del Moorfields en el 75% de los ojos (92 de los 122 ojos estudiados con topografías papilares basal y final válidas).
2. La clasificación del análisis de regresión del Moorfields diagnosticó 3 veces más pacientes de GPAA (19 ojos; 15,5%) que el diagnóstico clínico (6 ojos; 4,9%).
3. La sensibilidad de la clasificación del análisis de regresión del Moorfields obtenida en nuestro estudio osciló, según el procedimiento aplicado para su cálculo, entre el 79,3 y el 83,3% y la especificidad entre el 83,7 y el 87,9%.

Con respecto a los efectos del tratamiento médico hipotensor ocular tópico:

1. No encontramos diferencias significativas entre las reducciones de la PIO provocadas por estos 3 fármacos. La brimonidina al 0,2% (n = 9) redujo la PIO entre un 31 y un 36% (de 7,67 a 9,00 mm de Hg), el latanoprost al 0,005% (n = 9) la redujo entre el 30 y el 31% (de 7,11 a 7,21 mm de Hg) y el timolol al 0,5% (n = 13) la disminuyó entre un 34 y un 36% (de 8,08 a 8,85 mm de Hg).
2. La instauración de tratamiento no aumentó e incluso disminuyó las molestias oculares subjetivas de los pacientes.
3. Ninguno de los fármacos provocó efectos secundarios sistémicos graves.
4. En los pacientes en los que hubo que suspender el tratamiento, se hizo por efectos secundarios locales:
 - 4.1. En el 40% de los pacientes (n = 6) tratados con brimonidina (n = 15) debido al desarrollo de una conjuntivitis folicular.
 - 4.2. En el 5,5% (n = 1) de los pacientes tratados con timolol (n = 18) por el desarrollo de una conjuntivitis irritativa.

Bibliografía

1. Aasman P, Heijl A. Evaluation of methods for automated hemifield analysis in perimetry. *Arch Ophthalmol* 1992;110:812-819.
2. Abecia E, Honrubia FM. Retinal nerve fiber layer defects and automated perimetry evaluation in ocular hypertensives. *Int Ophthalmol* 1992;16:239-242.
3. Abecia E, Pinilla I, Gómez ML., et al. Early changes in ocular hypertensive eyes (Automated perimetry and retinal nerve fiber layer). *Ann Ophthalmol* 1996;27:203-208.
4. Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 1998;12(3):225-241.
5. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. The normal optic nerve head on Heidelberg Retina Tomograph II. *Indian J Ophthalmol* 2003;51(1):25-33.
6. AGIS – 1. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study -1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Control Clin Trials* 1994;15(4):299-325.
7. AGIS – 2. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study - 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994;101:1445-1455.
8. AGIS – 4. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study - 4. Comparisons of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology* 1998;105:1146-1164.
9. AGIS – 7. AGIS Investigators. The Advanced glaucoma Intervention Study - 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
10. AGIS – 8. AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study - 8: Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-1780.
11. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103(2):203-204.
12. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, et al. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98(5):566-571.
13. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, et al. Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma *Arch Ophthalmol* 1985 ;103(2):205-207.

14. Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):206-210.
15. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1995;102(12):1743-1752.
16. Alsbirk PH. Corneal thickness. I. Age variation, sex difference and oculometric correlations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1978;56(1):95-104.
17. Alward WLM. Glaucoma. Los requisitos en Oftalmología. Edit, Harcourt. Barcelona 2001a:103-105. ISBN:84-8174-513-8.
18. Alward WLM. Anatomía y fisiología de la papila óptica. En Glaucoma. Los requisitos en Oftalmología. Edit, Harcourt. Barcelona 2001b:3-9. ISBN:84-8174-513-8.
19. Alward WLM. Tonometría y tonografía. En Glaucoma. Los requisitos en Oftalmología. Edit, Harcourt. Barcelona 2001c;19-25. ISBN:84-8174-513-8.
20. Alward WLM. Anatomía y fisiología del sistema acuoso. En Glaucoma. Los requisitos en oftalmología. Edit Harcourt. Barcelona 2000d:9–19. ISBN:84-8174-513-8.
21. Alward WLM. Gonioscopia. En Glaucoma. Los requisitos en oftalmología. Edit Harcourt. Barcelona 2000e:26-46. ISBN:84-8174-513-8.
22. Alward WLM. Perimetría. Glaucoma, los requisitos en oftalmología. Edit Harcourt 2000f:56-103. ISBN: 84-8174-513-8.
23. Alward WLM. Clasificación del glaucoma. Glaucoma, los requisitos en oftalmología. Edit Harcourt 2000g:109-111. ISBN:84-8174-513-8.
24. Alward WLM. Normas generales para el tratamiento del glaucoma. En Glaucoma. Los requisitos en oftalmología. Edit Harcourt 2000h:179-186. ISBN:84-8174-513-8.
25. Anderson DR. Automated static perimetry. Edit Mosby. St.Louis 1992. ISBN: 08-0166-313-X.
26. Anderson DR, Quigley HA. El nervio óptico. En Kaufman PL, Alm A (edits). Adler, Fisiología del ojo. Edit Elsevier. Madrid, 2003, 619-643. ISBN: 84-8174-705-X

27. Andrada MT, Bernaldo de Quiros P, Villegas RS et al. Precisión diagnóstica de la perimetría de duplicación de frecuencia. Arch Soc Esp Oftalmol 2001;76:711-718.
28. Andrada MT, Fesser I, Antón A. Estudio comparativo de dos tonómetros portátiles: Tono-Pen XL y Perkins. Arch Soc Esp Oftalmol 2003;78:189-196.
29. Antón A, Andrada MT, Mujica C et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. J Glaucoma 2004;13(5):371-376.
30. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. Ophthalmology 1995;102(12):1810-1812.
31. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent riskfactor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000;9(2):134-142.
32. Ayala Fuentes ME, Andrada Márquez MT, Antón A. Comparación de las medidas de la papila obtenidas con biomicroscopía y con oftalmoscopia de láser confocal. Arch Soc Esp Oftalmol 2004;79:273-280.
33. Azuara-Blanco A, Burr J. The rising cost of glaucoma drugs. Br J Ophthalmol 2006;90(2):130-131.
34. Bagga H, Greenfield DS, Feuer W, et al. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation and optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 2003;135(4):521-529.
35. Balwantray C, Chauhan D, Raymond P, et al. Test-Retest variability of Topographic Measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. Am J Ophthalmol 1994;118:9-15.
36. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. J Am Optom Assoc. 1986 ;57(11):832-834.
37. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, et al. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal laser scanning tomography. J Glaucoma 1998a;7:121-127.
38. Bathija R, Gupta N, Zangwill L, et al. Changing definition of glaucoma. J Glaucoma 1998;7:165-169.

39. Bayer AU, Erb C. Short wavelength automated perimetry, frequency doubling technology perimetry, and pattern electroretinography for prediction of progressive glaucomatous standard visual field defects. *Ophthalmology* 2002;109:1009-1017.
40. BCSG - Brinzolamide Comfort Study Group. Ocular comfort of brinzolamide 1,0% compared with dorzolamide 2,0%. Results from two multicenter comfort studies. *Surv Ophthalmol* 2000;44:141-145.
41. Bebie H, Fankhauser F, Spahr J. Static perimetry strategies. *Acta Ophthalmol* 1976;54:325-338.
42. Bebie H, Flammer J, Bebie TH. The cumulative defect curve: separation of local and diffuse components of visual field damage. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:9-12.
43. Becker B. Chemical composition of human aqueous humor. Effects of acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1957;57:793-798.
44. Belzunce A, Casellas M. Vascular risk factors in primary open angle glaucoma. *An Sist Sanit Navar* 2004;27(3):335-344.
45. Bengtsson B. The variation and covaritation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54:804-818.
46. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:46-49.
47. Bengtsson B. Reliability of computerized perimetric threshold test as assessed by reliability indices and threshold reproducibility in patients with suspect and manifest glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000a;78:519-522.
48. Bengtsson B, Heijl A. Evaluación of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1998a;76:268-272.
49. Bengtsson B, Heijl A. Inter-subject variability and normal limits of the SITA Standart, SITA fast, and the Humphrey Full Threshold computerized perimetry strategies. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:125-129.
50. Bengtsson B, Heijl A. False-negative responses in glaucoma perimetry: indicators of patient performance or test reliability? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2201-2204.
51. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, et al: A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;73:368-375.

52. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:165-169.
53. Berson FG, Epstein DL, Grant WM, et al. Acetazolamide dosage forms in the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1051-1054.
54. Bhan A, Browning AC, Shah S, et al. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1389-1392.
55. Bill A. The effect of atropine on aqueous humor dynamics in the brevet monkey. *Exp Eye Res* 1989;49:389-396.
56. Bill A, Walinder PE. The effect of pilocarpine in the dynamics of aqueous humor in primate. *Invest Ophthalmol* 1966;5:170-179.
57. Bill A, Phillip Cl. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp Eye Res* 1971;12:275-281.
58. Birch MK, Wishart PK, O'Donnell NP. Determining progressive visual field loss in serial Humphrey visual fields. *Ophthalmology* 1995;102:1227-1235.
59. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37(1):21-26.
60. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM et al. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118:22-26.
61. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2003;121(7):961-966.
62. Boyd BF y Luntz M. Glaucoma de Angulo Abierto. Evaluación clínica y factores de riesgo. En Boyd BF, Luntz M y Boyd S (Edits.) *Glaucomas. Highlights of Ophthalmology*. Panama 2003:3-10. ISBN: 9962-613-09-4.
63. BPTSG - Brinzolamide Primary Therapy Study Group. The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 2000;44:155-162.

64. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108(10):1779-1788.
65. Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, et al. Comparison of once or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: a 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001a;108: 1028-1031.
66. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MA et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the ocular hipertensión treatment study. *Am Journal Ophthalmol* 2004;138(5):717-722.
67. Brigatti L, Caprioli J. Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995a;113(9):1191-1194.
68. Brigatti L, Weitzman M, Caprioli J. Regional Test-Tetest variability of confocal scanning laser tomography. *Am Journal Ophthalmol* 1995; 120:433-440.
69. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998;82:862-870.
70. Broadway DC, Nicolela MT, Drance SM. Optic disk appearances in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43:S223-243.
71. Brody S, Erb C, Veit R, et al. Intraocular pressure changes: the influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol* 1999;51(1):43-57.
72. Brown SM. Increased iris pigment in child due to latanoprost. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1683-1684.
73. Brubaker RF. The flow of aqueous humor in the human eye. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80:391-474.
74. Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1996 ;121:473-483.
75. Brubaker RF, Tonometry and corneal thickness. *Arch Ophthalmol* 1997;117:104-105.
76. Brubaker RF, Nagtaki S, Townsend DJ et al. The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology* 1981;88:282-288.
77. Brusini P. Clinical use of a new method for visual field damage classification in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:402-407.

78. Budde WM, Jonas JB. Enlargement of parapapillary atrophy in follow-up of chronic open-angle glaucoma, *Am J Ophthalmol* 2004;137:646-654.
79. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ et al. Sensitivity and specificity of the swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 2002;109:6;1052-1058.
80. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ et al. Comparison of glaucomatous visual field defects using standard full threshold and Swedish interactive threshold algorithms. *Arch Ophthalmol* 2002a;120:1136-1141.
81. CADIME – Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Tratamiento farmacológico tópico del glaucoma de ángulo abierto. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2005;21:5.
82. Calonge B, Grijarbo MP, Gómez ML, et al. Estudio fotográfico de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1986;51:121-128.
83. Cantor LB, Hoop J, Katz LJ, et al. Alphagan/Betaxolol Clinical Success Study Group. Comparison of the clinical success and quality-of-life impact of brimonidine 0.2% and betaxolol 0.25 % suspension in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther* 2001;23(7):1032-1039.
84. Caprioli J. The contour of the juxtapapillary nerve fiber layer in glaucoma. *Ophthalmology* 1990;97(3):358-65.
85. Caprioli J. Discrimination between normal and glaucomatous eyes. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:153-159.
86. Caprioli J, Jonas J, Vasile C. Optic disc photographs. En Weinreb RN, Greve E (edits.). *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. Kugler Publications, Amsterdam 2004:39-46. ISBN:9062992005.
87. Cardona C, Pérez JJ, Ayala MJ y cols. Sensibilidad al contraste tras queratomileusis in situ con láser para miopía (Lasik-M). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(8):541-546.
88. Casson R, James B, Rubinstein A, et al. Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. *Br J Ophthalmol* 2000;85:360-362.
89. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2000;129:314-322.

90. Chauhan BC, McCormick TA. Effect of the cardiac cycle on topographic measurements using confocal scanning laser tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:568-572.
91. Chauhan BC, LeBlanc RP, McCormick et al. Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 1994;118:9-15.
92. Choong YF, Rakebrandt F, North RV, et al. Acutance, an objective measure of retine nerve fibre image clarity. *Br J Ophthalmol* 2003;87:322-326.
93. CNTGSG - Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
94. CNTGSG - Collaborative Normal Tensión Glaucoma Study Group. Natural history of normal tension glaucoma. *Ophthalmology*, 2001;108:247-253.
95. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol* 1980;25(3):123-129.
96. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):477-485.
97. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C, et al. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239(11):809-814.
98. Costagliola C, Del Prete A, Verolino M, et al. Effect of 0.005% latanoprost once daily on intraocular pressure in glaucomatous patients not adequately controlled by beta-blockers twice daily: a 3-year follow-up. Experience and incidence of side effects in a prospective study on 76 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(5):379-386.
99. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261 (22):3273-3277.
100. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR, et al. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):766-770.

101. Cunha-Vas JG. The blood ocular barriers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:1037-1046.
102. Curcio CA, Saunders PL, Younger PW, et al. Peripapillary chorioretinal atrophy: Bruch's membrane changes and photoreceptor loss. *Ophthalmology* 2000;107:334-343.
103. Da Pozzo S, Iacono P, Marchesan R, et al. Comparing measurements of retinal nerve fiber layer thickness obtained on scanning laser polarimetry with fixed and variable corneal compensator. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(2):239-245.
104. Da Pozzo S, Fuser M, Vattovani O, et al. GDx-VCC performance in discriminating normal from glaucomatous eyes with Early visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(6):689-695.
105. David R, Zangwill L, Stone D, et al. Epidemiology of intraocular pressure in a population screened for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1987;71(10):766-771.
106. David R, Zangwill L, Briscoe D, et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992;76(5):280-283.
107. De la Vega C, Mulet-Homes E, De la Hoz F et al. Epidemiología del glaucoma crónico simple en la población de S.Vicente de Raspeig. *An Soc Ergof* 1990;19:317-333.
108. Demirel S, Johnson CA. Incidence and prevalence of short wavelength automated perimetry deficits in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 2001;131(6):709-715.
109. Derick RJ, Pasquale LR, Pease et al. A clinical study of peripapillary crescents of the optic disc in chronic experimental glaucoma in monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 1994;112:846-850.
110. Derick RJ, Robin AL, Walters TR, et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology* 1997;104(1):131-136.
111. Díaz VT, Fernández-Baca G, Lozano V, et al. Normograma de riesgo de progreso de hipertensión ocular basado en el Ocular Hipertensión Treatment Study. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80(3):151-154.
112. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RS et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-bases study in the Netherlands: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-1855.

113. Dielemans I, Jong PT, Stolk R et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103(8):1271-5.
114. Diestelhorst M, Roters S, Krieglstein GK. The effect of latanoprost 0.005% once daily versus 0.0015% twice daily on intraocular pressure and aqueous humour protein concentration in glaucomapatientes. A randomized, double-masked comparison with timolol 0.5%. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(1):20-26.
115. Ditchtl A, Jonas JB, Naumman GOH. Histomorphometry of the optic disc in highly myopic eyes with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:286-289.
116. Dohadwala AA, Munger R, Damji KF. Positive correlation between Tono-Pen intraocular pressure and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1998;105(10):1849-1854.
117. Dorigo MT, Cerin O, Fracasso G, et al. Cardiovascular effects of betaxolol and timolol eye drops. *Int J Clin Pharmacol* 1990;10:163 - 166.
118. 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.
119. Drance SM. Some factors in the production of log tensión glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1972;56:229-242.
120. Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989;33(5):331-337.
121. Duch S, Lillo J. Diagnóstico Diferencial de las neuropatías ópticas con otros procesos patológicos. En Arruga J, Sánchez B (edit) *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología* 2002:95-119. ISBN: 84-89085-19-6.
122. EGS - European Glaucoma Society. Examen del paciente. En *Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona* 2003;1:3-33 .ISBN:88-87434-34-4.
123. EGS - European Glaucoma Society. Diagrama IV: Campo visual anormal. En *Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona* 2003a. ISBN:88-87434-34-4.

124. EGS - European Glaucoma Society. Clasificación y terminología. Factores de riesgo de glaucoma primario de ángulo abierto. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003b:3-5. ISBN:88-87434-34-4.
125. EGS - European Glaucoma Society. Clasificación y terminología. Factores de riesgo de glaucoma primario de ángulo abierto. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003c:3-20. ISBN:88-87434-34-4.
126. EGS - European Glaucoma Society. Principios generales del tratamiento del glaucoma. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003d:3-45. ISBN:88-87434-34-4.
127. EGS - European Glaucoma Society. Diagrama II: Criterios Diagnósticos. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003e. ISBN:88-87434-34-4.
128. EGS - European Glaucoma Society. Diagrama IV: Valoración y seguimiento. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003f. ISBN:88-87434-34-4.
129. EGS - European Glaucoma Society. PIO objetivo y Calidad de vida. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª Edición. Dogma. Savona 2003g;3:5-7. ISBN:88-87434-34-4.
130. EGS - European Glaucoma Society. Fármacos antiglaucomatosos. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª edición. Dogma. Savona 2003h;3:7-27. ISBN:88-87434-34-4.
131. EGS - European Glaucoma Society. Cumplimiento del tratamiento del glaucoma. En Terminología y Pautas para el Glaucoma. IIª edición. Dogma. Savona 2003i;3:27-28. ISBN:88-87434-34-4.
132. Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. Acta Ophthalmol 1974;52:740-746.
133. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol (Copenh) 1975;53(1):34-43.
134. Eid TM, Spaeth GL, Katz LJ et al. Quantitative estimation of retinal nerve fiber layer height in glaucoma and the relationship with optic nerve head topography and visual field. J Glaucoma 1997;6:221-230.
135. Ekström C. Elevated intraocular pressure and pseudoexfoliation of the lens capsule as risk factors for chronic open-angle glaucoma. A population-based five-year follow-up study. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993;71(2):189-195.

136. Ekström C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp glaucoma survey. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:107-112.
137. Elkington AR, Inman CB, Steart PV et al. The structure of the lamina cribosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. *Eye* 1990;4:42-57.
138. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1218-1224.
139. Emara BY, Tingey DP, Probst LE, et al. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1998;125:165-168.
140. Epstein DL, Krug JH, Hertzmark E et al. A longterm clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology* 1989;96:1460-1467.
141. Evans DW, Hosking SL, Gherghel D et al. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case of neuroprotection. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1463-1465.
142. Fantes FE, Anderson DR. The configuration of peripapillary anatomy. *Ophthalmology* 1989;96:20-25.
143. Farahbakhsh NA, Fian GI. Volume regulation of non pigmented cells from ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987;28:934-944.
144. Feeney L, Wissig S. Outflow studies using an electron dense tracer. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70:791-796.
145. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, et al. Comparison of travoprost 0,0015% and 0,004% with timolol 0,5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-months, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002;109:998-1008.
146. Feltgen N, Leifert D, Funk J. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1978;96(4):664-665.
147. Fishman RS. Optic disc asymmetry: a sign of ocular hypertension. *Arch ophthalmol* 1970;84:590-594.
148. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotomy of the human retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *J Comp Neurol* 1996;375:238-251.
149. Fitzke FW, Hitchings RA, Poinosawmy D et al. Analysis of visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996;80:40-46.

150. Flammer J. The concept of visual field indices. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:339-392.
151. Flammer J, Drance SM, Fankhauser F, et al. Differential light threshold in automated static perimetry; factors influencing short-term fluctuation. *Arch Ophthalmol* 1984;102(6):876-879.
152. Flammer J, Drance SM, Augustiny L, et al. Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(2):176-181.
153. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:319-349.
154. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in retinal and eye research* 2002;21(4):359-393.
155. Flocks M. The anatomy of the trabeculas meshwork as seen in tangencial section. *Arch Ophthalmol* 1957;50:708-711.
156. Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br Journal* 2002; 86:238-242.
157. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):532-538.
158. Frisen L. High-pass resolution targets in peripheal vision. *Ophthalmology* 1987;94:1104-1108.
159. Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F₂ α increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989;49:389-395.
160. Gandolfi ST, Cimino L, Sangermani C et al. Improvement of spatial contrast sensitivity threshold after surgical reduction of intraocular pressure in unilateral high-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:197-201.
161. García Feijoó J. La presión diana. *Studium Ophthalmologicum* 2005; 23(1):3-10.
162. García Feijoó J. García Sánchez J. Correlación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas y el campo visual. *Arch Soc Canar Oftal* 2001;12:3-9.

163. García Feijoó J, García Sánchez J. Técnicas de análisis del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas para el diagnóstico del glaucoma. *Oftalmología Práctica* 2002;15:30-44.
164. García M, Vecino E. Vías de señalización intracelular que conducen a la apoptosis de las células de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(7):232-238.
165. García Sánchez J, García Feijoó J, Martínez de la Casa JM, et al. Glaucoma. En *Técnicas diagnósticas en oftalmología*. Edit Prous Science. Barcelona 2003:58-100.
166. García Valenzuela E, Gorczyca W, Darzynkiewicz Z, et al. Apoptosis in adult retinal ganglion cells after axotomy. *J Neurobiol* 1994 ;25(4):431-438.
167. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Wollstein G, et al. Inter and intraobserver variation in the analysis of optic disc images: comparison of the Heidelberg retina tomograph and computer assisted planimetry. *Br J Ophthalmol* 1999;83:664-669.
168. Georgopoulos G, Andreanos D, Liokis N, et al. Risk factors in ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 1997;7(4):357-363.
169. Ginsburg AP: A new contrast sensitivity vision test chart. *Am J Optom Physiol Opt* 1984;61:403-407.
170. Girkin CA, Emdadi A, Sample PA et al: Short-wavelength automated perimeetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1231-1236
171. Gloster J. Quantitative relationship between cupping of the optic disc and visual field loss in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1978;62:665-669.
172. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, et al. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0,5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hipertensión. *J Glaucoma* 2001;10:414-422.
173. Goldmann H, Schmidt T. Ubre applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957;134:221-242.
174. Gollamudi S, Liao P, Hirsch J. Evaluation of corrected loss variance as a visual field index. Corrected loss variance in conjunction with mean defect may identify stages of glaucoma. *Ophthalmologica* 1988;197:144-150.
175. González de la Rosa MA. Estado actual del diagnóstico y control evolutivo del glaucoma. *Arch soc Esp Oftalmol* 2003;78:299-314.

176. González de la Rosa MA. Estado actual de la tecnología en perimetría: el perímetro PULSAR. *Studium Ophthalmologicum* 2005; 23:77-86.
177. Goñi F.J., Guarro M. Diagnóstico a tiempo del glaucoma: evaluación del nervio óptico. *Información* n.º 35. Laboratorios Thea 2005.
178. Gordon J, Piltz-Seymour JR. The significance of optic disc hemorrhages in glaucoma. *J Glaucoma* 1997;6(1):62-64.
179. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hipertension Treatment Study Group (OHTS). *Manual of Procedures*. Springfield, Va: National Technical Information Service; 1997a. Publication PB97-148308NZ.
180. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hipertensión Treatment Study. Design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573-583.
181. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al. The Ocular Hipertensión Treatment Study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720.
182. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF et al. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):140-145.
183. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:79-83.
184. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:560-566.
185. Gutiérrez F, Moreno J. Estudio epidemiológico del glaucoma en Las Palmas de Gran Canaria. *Arch Soc Esp Oftal* 1985;49:467-76.
186. Gutiérrez F, Aguilar J, González de la Rosa MA. Incidencia del glaucoma en Tenerife. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1982;43(1):20-25.
187. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Fansi AK, et al. Validity of screening for glaucomatous optic nerve damage using confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph II) in high-risk populations: a pilot study. *Ophthalmology* 2005;112(12):2164-2171.
188. Harmard P, Harmard H, Dufaux J et al. Optic nerve head blood using a laser doppler velocimeter and haemorheology in primary open-angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:449-453.

189. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G, et al. Asymmetry in optic disc morphometry as measured by heidelberg retina tomography in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4153-4158.
190. Hayreh SS. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica* 1984;189:54-63.
191. Hayreh SS. The optic nerve head circulation in health and disease. *Exp Eye Res* 1995;61:259-272.
192. Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – Mit. And reality. *Prog Retina Eye Res* 2001;20:563-593.
193. Hayreh SS. Vascularización del nervio óptico. En *Neuropatías Ópticas: Diagnóstico y tratamiento*. En Arruga J, Sánchez B (edit.) *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2002:26-33. ISBN: 84-89085-19-6.
194. Hayreh SS, Jonas JB. Optic disc morphology after arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2001;108(9):1586-1594.
195. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsy PA et al. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1994a;118:766-780
196. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocularischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117(5):603-624.
197. Healey PR, Mitchell P, Smith W, et al. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology* 1998 ;105(2):216-23.
198. Hedman K, Alm A. A pooled-data análisis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 2000;10:95-104.
199. Heidelberg Engineering. Heidelberg Retina Tomograph II. Operating instructions. Heidelberg Engineering GmbH 2001. Germany.
200. Heijl A, Drance SM. Changes in diffeential threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry. *Br J Ophthalmol* 1983;67:512-516.
201. Heijl A, Asman P. A clinical study of perimetric probability maps. *Arch Ophthalmol* 1989;107:199-206.

202. Heijl A, Bengtsson B. Diagnosis of early glaucoma with flicker comparisons of serial disc photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989a;30:2376-84.
203. Heijl A, Molder H. Optic disc diameter influences the ability to detect glaucomatous disc damage. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71(1):122-129.
204. Heijl A, Bengtsson B. Longterm effect of timolol therapy in ocular hipertensión: a double-masked, randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:877-883.
205. Heijl A, Bengtsson B, Patella VM et al. Glaucoma follow-up when converting form long to short perimetric threshold tests. *Arch Ophthalmol* 2000;118:489-493.
206. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduccion of intraocular pressure and glaucoma progresión. Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-1279.
207. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997;115(9):1137-1141.
208. Higginbotham BJ, Schuman JS, Goldberg I, et al. One year randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hipertensión. *Arch ophthalmol* 2002;120:1286-1289.
209. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD, et al. High intraocular pressure and survival: the Framingham Studies. *Am J Ophthalmol* 1999 ;128(4):440-445.
210. Hirooka K, Kelly ME, Baldrige WH, et al. Suppressive actions of betaxolol on ionic currents in retinal ganglion cells may explain its neuroprotective effctcs. *Exp Eye Res* 2000;70:611-621.
211. Hoffman F, Dumitrescu L. Schlemm's canal under the scanning electrón micorscope. *Ophthalmic Res* 1971;2:37.
212. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, et al: Optical coherence tomography and scaning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:129-135.
213. Hollander H, Makarov F, Stefani FH et al. Evidence of constiction of optic nerve axons at the lamina cribosa in normotensive eyes in humans and other mammals. *Ophthalmic Res* 1995;27:296-309.

214. Holmin C, Krakau CE. Variability of glaucomatous visual field defects in computerized perimetry. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1979;210(4):235-250.
215. Honrubia FM, Calonge B., Abecia E., et al. Correlación entre los defectos en la capa de las fibras nerviosas de la retina y el glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1992;62:107-112.
216. Honrubia FM, García Sánchez J, Pastor JD. Diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Editorial Edelvives. Zaragoza 1997. ISBN:84-8498-482-6.
217. Hoyt WF, Frisen L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol* 1973;12(11):814-829.
218. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;22(254):1178-1181.
219. Hudson C, Wild JM, O'Neill EC, Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:268- 272.
220. Hutchings N, Hosking SL, Wild JM et al. Long-term fluctuation in short-wavelength automated perimetry in glaucoma suspects and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2332-2337.
221. Hyman L, Wu SY, Connell AM, et al. Prevalence and causes of visual impairment in the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 2001;108:1751-1756.
222. Iester M, Mikelberg FS. Optic nerve morphologic characteristics in high-tension and normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1010-1013.
223. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al. Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomograph parameters. *J Glaucoma* 1997c;6(2):78-82.
224. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 1997;104:545-548.
225. Iester M, Mikelberg FS, Swindale NV et al. ROC analysis of Heidelberg retina tomograph optic disc shape measure in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1997a;32:382-388.

226. lester M, Parfitt CM, Swindale NV, et al. Sector-based análisis of Heidelberg retina Tomograph parameters in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997b;38:S835.
227. lester M, Swindale NV, Mikelberg FS. Sector-based análisis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 1997d;6:370-376.
228. lester M, Courtright P, Mikelberg FS. Retinal nerve fiber layer height in high-tension glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma* 1998;7(1):1-7.
229. lester M, Jonas J, Mardin C, et al. Discriminant analysis models for early detection of glaucomatous optic disc changes. *Br J Ophthalmol* 2000;84:464-468.
230. lester M, Mermoud A, Achache F, et al. New Tonopen XL: comparison with the Goldmann tonometer. *Eye* 2001;15(Pt 1):52-58.
231. lester M, Mikelberg FS, Courtright P et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol* 2001a;132(1):57-62.
232. lester M, Rolando M, Macri A. Three-dimensional optic nerve head algorithm for the detection of glaucomatous damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001b;239(7):469-473.
233. Inomata H, Bill A, Smelser GK. Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey. *Am J Ophthalmol* 1972;73:760.
234. Januleviciene I, Harris A, Kagemann L, et al. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(6):730-737.
235. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108(11):1954-1965.
236. Jenni A, Flammer J, Drance SM. Special Octopus software for clinical investigations. *Doc Ophthalmol* 1983;35:351-355.
237. Jindra LF, Zemon V. Contrast sensitivity testing: A more complete assessment of vision. *J Cataract Refract Surg* 1989;15:141-148.

238. Jonas JB. Optic disk size correlated with refractive error. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(2):346-348.
239. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005a;16(2):84-88.
240. Jonas JB, Schiro D. Localized retinal nerve fiber layer defects in nonglaucomatous optic nerve atrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:759.
241. Jonas JB, Papastathopoulos K. Ophthalmoscopic measurement of the optic disc. *Ophthalmology* 1995;102:1102-1106.
242. Jonas JB, Dichtl A. Optic disc morphology in myopic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997 ;235(10):627-633.
243. Jonas JB, Königsreuther KA. Optic disk morphology in myopic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:637-633.
244. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(1):1-40.
245. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(7):1151-1158.
246. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988a;226(6):531-538.
247. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in high miopía. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1988b;226:587-590.
248. Jonas JB, Nguyen NX, Gusek GC, et al. Parapapillary chorio-retinal atrophy in normal and glaucoma eye. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:908-918.
249. Jonas JB, Zäch FM, Guseck GC, et al. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol* 1989a;107:137-144.
250. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology* 1990;97:1211-1215.

251. Jonas JB, Fernández MC, Naumann GOH. Glaucomatous papapillary atrophy: occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol* 1992a;110:214-222.
252. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2012-2018.
253. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100(1):63-68.
254. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophththalmol* 1999;43:293-320.
255. Jonas JB, Bergua A, Schmitz-Valckenberg P et al. Ranking od optic disc variables for detection or glaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1764-1772.
256. Jonas JB, Budde WM, Németh J, et al. Central retinal vessel trunk exit an location of glaucomatous parapapillary atrophy in glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1059-1064.
257. Johnson M, Kass MA, Moses Ra et al. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch ophththalmol* 1978;96:664-665.
258. Johnson CA. Recent developments in automated perimetry in glaucoma diagnosis and managements. *Current Opinion Ophthalmol* 2002;13:77-84.
259. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:413-425.
260. Johnson CA, Adams CW, Lewis RA. Fatigue effects in automated perimetry. *Appl Opt* 1988;27:1030-1037.
261. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, et al. Progresión of early glaucomatous visual field loss for blue-on-yellow and estándar white-on-white automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 1993;11:651-656.
262. Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, et al. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp* 1993;231:667-680.
263. Kalaboukhova L, Fridhammar V, Lindblom B. Glaucoma follow-up by the Heidelberg Retina Tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;12:1-9.

264. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, et al. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:290-294.
265. Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitchings RA et al. Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84:993-998.
266. Kamal DS, Bruce C, Hitchings RA. Use of GDx to detect differences in RNF layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Eye* 2002;14:367-370.
267. Kanski JJ. Fisiología de la producción de humor acuoso. Glaucoma. En *Oftalmología Clínica*. Quinta edición. Edit. Elsevier, Madrid 2004:195-210. ISBN:84-8174-758-0.
268. Kanski JJ. Tonometría. Glaucoma. En *Oftalmología Clínica*. Quinta edición. Edit Elsevier. Madrid 2004a:199-201. ISBN:84-8174-758-0.
269. Kanski JJ. Gonioscopia. En *Oftalmología Clínica*. Quinta edición. Edit Elsevier. Madrid 2004b:201-206. ISBN:84-8174-758-0.
270. Kanski JJ. Perimetría. Glaucoma. *Oftalmología Clínica*. Quinta edición. Edit Elsevier. 2004c:212-220. ISBN:84-8174-758-0.
271. Kass MA, Gordon MO, Hoff MR, et al. Topical timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1590-1598.
272. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713.
273. Katz LJ. Brimonidine Study Group. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1999;127(1):20-26.
274. Katz LJ. Actualización de la terapia medica para glaucoma. En Boyd BJ, Luntz M, Boyd S. *Glaucomas. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Highlights of Ophthalmology*. Panama 2003:69-80. ISBN: 9962-613-09-4.
275. Katz J, Sommer A, Witt K. Reliability of visual field results over repeated testing. *Ophthalmology* 1991;98(1):70-75.
276. Katz J, Quigley HA, Sommer A. Detection of incident field loss using the glaucoma hemifield test. *Ophthalmology* 1996;103:657-663.

277. Katz J, Gilbert D, Quigley HA, et al. Estimating progresión of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1017-1025.
278. Kelly DH. Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings, *J Opt Soc Am* 1981;71:1051-1055.
279. Keltner JL, Johnson CA. Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders. *Arch Ophthalmol* 1995;113:475-481.
280. Keltner JL, Jonson CA, Quigg JM et al. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000 ;118(9):1187-1194.
281. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, et al. Tunnel-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1031-1035.
282. Kirwan JF, Gouws P, Linnell AE, et al. Pharmacological mydriasis and optic disc examination. *Br J Ophthalmology* 2000;84:894-898.
283. Klaver JH, Greve EL, Goslinga H et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69:765-770.
284. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992a;33(7):2224-2228.
285. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
286. Knox FA, Barry M, McGowan B, et al. The rising cost of glaucoma drugs in Ireland 1996-2003. *Br J Ophthalmol* 2006;90(2):162-165.
287. Kocak I, Zulauf M, Hendrickson P et al. Evaluation od the Brusini glaucoma staging system for dollow-up in glaucoma. *Euro J Ophthalmol* 1997;7:345-350.
288. Kono Y, Sugiyama K, Ishida K, et al. Characteristics of visual field progression in patients with normal-tension gaucoma with optic disk hemorrhages. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):499-503.
289. Konowal A, Morrison JC, Brown SV et al. Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide. *Am J Ophhtalmol* 1999;127:403-406.
290. Koskela PU. Contrast sensitivity in amblyopia. I. Changes during CAM treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64(3):344-351.

291. Lachenmayr BJ, Drance SM, Douglas GR et al. Light-sence, flicker and resolution perimetry in glaucoma: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:246-251.
292. Lafuente M, Villegas-Pérez MP, Selles I, et al. Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severit and duration depends on the durations of the insult. *Neuroscience* 2002;109:157-168.
293. Lai IC, Kuo MT, Teng LM. Iris pigment epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2003;3:366.
294. Larrosa JM, Polo V, Pablo L, et al: Short-wavelenght automated perimetry and neuroretinal rim area. *Eur J Ophthalmol* 2000;10:116-120.
295. Larrosa JM, Polo V, Ferreras A, et al. Nuevas técnicas de estudio estructural del nervio óptico en el glaucoma. En *neuroprotección y glaucoma*. Editores Médicos, S.A. 2002:33-47. ISBN:84-95076-09-8.
296. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M, et al. The Glaucoma Symptom Scale. A brief index of glaucoma-specific symptoms. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:861-866.
297. Lee BL, Wilson MR. Ocular Hipertensión Treatment Study(OHTS) commentary. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14:74-77.
298. Le Jeune CL, Hugues FC, Dufier JL, et al. Bronchial and cardiovascular effects of ocular topical B-antagonists in asthmatic subjects; comparison of timolol, carteolol and etipranolol. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:97-101.
299. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(Suppl):335-610.
300. Lein BEK, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
301. Lemij HG, Tjan Fo-Sang MJ. Sensitivity and specificity of nerve fiber measurements in glaucoma as determined with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 1996;122:220-227.
302. Lemij HG, Blumanthal E, Fechtner R, et al. Scanning laser polarimetry. En *Weinreb RN, Greve E (edits). Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. Kugler Publications, Amsterdam 2004:61-70. ISBN:9062992005.

303. Leske MC, Connell AM, Schachat AP et al. The Barbados Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:812-829.
304. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Early Manifest Glaucoma Trial. Design and baseline data. *Ophthalmology* 1999;106:2144-2153.
305. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, et al. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-959.
306. Levin LA. Mechanisms of optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(6):9-15.
307. Levin LA. Retinal ganglion cells and neuroprotection for glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2003a;S21-24.
308. Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114(4):488-491.
309. Levin LA, Nickells RW, Kaufman PL. Condición actual de los agentes neuroprotectores y neuroregenerativos en glaucoma. En Boyd B, Luntz M, Boyd S (edit) *Glaucomas. Highlights of ophthalmology*. Panamá 2003. ISBN: 9962-613-09-4.
310. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim Clinical Outcomes in the Collaborative initial Glaucoma treatment Study comparing initial treatment randomized to medication or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-1953.
311. Liebmann J, Bowd C, Medeiros FA, et al. Optical coherent tomography. En Weinreb RN, Greve E (edits). *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. Kugler Publications, Amsterdam 2004:71-82. ISBN:9062992005.
312. Lindblom B, Nordmann JP, Sellem E, et al. A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(1):74-83.
313. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F. Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscle cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2214-2297.
314. Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. *Surv Ophthalmol* 2003;48:S38-46.
315. Lusky M, Bøsem ME, Weinreb RN. Reproducibility of optic nerve head topography measurements in eyes with undilated pupils. *J Glaucoma* 1993;2:104.

316. Macro JF, Cevario SJ. The formation and inhibition of aqueous humor production. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1664-1667.
317. Maddess T, Henry GH. Performance of non linear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vis Sci* 1992;7:371-383.
318. Mardin CY, Horn K, Jonas J, et al. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1999;83:299-304.
319. Mardin CY, Junemann AG. The diagnostic value of optic nerve imaging in early glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(2):100-104.
320. Martin XD. Normal intraocular pressure in man. *Ophthalmologica* 1992;205(2):57-63.
321. Martínez A, García Feijoó J. Estudio del flujo ocular. Métodos de medida. En *neuroprotección y glaucoma*. Editores Médicos, S.A. 2002:33-67. ISBN:84-95076-09-8.
322. Martínez de la Casa JM, García Feijoó J, Castillo Gómez A. Tratamiento médico inicial del glaucoma. La monoterapia. Fármacos antiglaucomatosos. En García J, Honrubia F. *Actualización en el tratamiento del glaucoma. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología*. Valencia 2003:35-59.
323. Martus P, Harder B, Budde WM, et al. Follow-up examination of eyes with chronic open-angle glaucoma and optic disc hemorrhages. *Ophthalmologe* 2004;101(5):505-508.
324. Martus P, Stroux A, Budde WM, et al. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005;139(6):999-1009.
325. McKendrick AM. Recent developments in perimetry: test stimuli and procedures. *Clin Exp Optpm* 2005;88:2:73-80.
326. McKinnon SJ. Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8(2):28-37.
327. Mc Naught AI, Crabb DP, Fitzke FW. Visual field progression: comparison of Humphrey Statpac 2 and point-wise linear regression analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;243:411-418.
328. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136(5):805-813.

329. Medeiros FA, Weinreb RN, Sample PA, et al. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1351-1360.
330. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, et al. Topical delta 9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics in glaucoma. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):467S-471S.
331. Michell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-1669.
332. Miglior S, Albé E, Guareschi M, et al. Intraobserver and intraobserver reproducibility in the evaluation of optic disc stereometric parameters by Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 2002;109:1072-1077.
333. Miglior S, Guareschi M, Albe E, et al. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *Am J Ophthalmol* 2003;136(1):26-33.
334. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M et al. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 1989;96:1325-1328.
335. Mikelberg FS, Parfitt CM, Swindale NV et al. Ability of the Heidelberg retina tomograph to detect early glaucomatous visual field loss. *J Glaucoma* 1995;4:242-247.
336. Minckler DS. The organization of nerve fibre bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1630-1636.
337. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103(10):1661-1669.
338. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104(4):712-718.
339. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J et al. The relationship between glaucoma and myopia. The Blue Montains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-2015.
340. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999a;117(10):1319-1322.

341. Miyake K, Ota I, Maekubo K, et al. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999;117:34-40.
342. MnKendrick AM. Recent developments in perimetry: test stimuli and procedures. *Clin Exp Optpm* 2005;88(2):73-80.
343. Mok KH, Lee VWL: Merve fiber analyser and short-wavelength automated perimetry in glaucoma suspects: a pilot study. *Ophthalmology* 2000;107:2101-2104.
344. Morad Y, Sharon E, Hefetz L et al. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:164-168.
345. Morgan JE, Jeffery G, Foss AJ. Axon deviation in the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 1998;82(6):680-683
346. Morgan RK. Statpac 2 glaucoma change probability. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1690.
347. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Scheingart MT, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999;106:1024-1029.
348. Moses RA. The conventional outflow resistance. *Am J Ophthalmol* 1981;92:804-810.
349. Musch DC, Lichter PR, Guire Ke, et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Study Design, Methods and Baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999;106:653-662.
350. Nemesure B, Leske MC, He Q, et al. the Barbados Eye Study Group. Analysis of reported family history of glaucoma. A preliminary investigation. *Ophthalmic Epidemiol* 1996;3:135-141.
351. Nemesure B, He Q, Mendell N, Wu SY, Hejtmancik JF, Hennis A, Leske MC; Barbados Family Study Group. Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *Am J Med Genet* 2001 ;103(1):36-43.
352. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, et al. Barbados Eye Studies Group. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003;121(6):856-862.
353. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, et al. Barbados Eye Study Group. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol* 2003a;121(2):240-244.

354. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):472-484.
355. Nickells RW. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *J Glaucoma* 1996;5(5):345-356.
356. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol* 1999;43 Suppl 1:S151-161.
357. Nickells RW, Zack DJ. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview. *Ophthalmic Genet* 1996a;17(4):145-165.
358. Nicolela MT, Buckley AR, Walman BE, et al. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 1996;122(6):784-789.
359. Nicolela MT, Antón A, Asawaphureekorn S, et al. Scanning Laser Tomography (HRT). En Weinreb RN, Greve E (edits). *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. Kugler Publications, Amsterdam 2004:53-60. ISBN:9062992005.
360. Nordmann J, Topouzis P, Laroche L et al. Three year follow-up of glaucoma patients using contrast sensitivity. *ARVO Abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3469.
361. O'Brien C, Butt Z, Ludlam C et al. Activation of the coagulation cascade in untreated primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:725-730.
362. Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ, et al. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. I. Results from a self-administered questionnaire. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(2):116-120.
363. Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ, et al. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. II. Patient response correlated to objective data. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001a;79(2):121-124.
364. Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:85-98.
365. Olsson J, Bengtsson B, Heijl A et al. An improved method to estimate frequency of false positive answers in computerized perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:181-183.
366. Ong F, Farinelli A, Bilson F et al. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low tension glaucoma and control subjects. *Ophthalmology* 1995;102:1632-1638.

367. Ontoso IA, Grima FG, Ontoso EA, et al. Does medial treatment of mild intraocular hipertensión prevent glaucoma? *Eur J Epidemiol* 1997;13:19-23.
368. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hipertensión. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2566-2573.
369. Osborne NN, Ugarte M, Chao M et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43:S102-128.
370. Osborne SA, Montgomery DM, Morris D, et al. Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy. *Eye* 2005 19(2):129-137.
371. Owsley C and Sloane ME: Contrast sensitivity acuity, and the perception of "real-world" targets. *Br J Ophthalmol* 1987;71:791-796.
372. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006 ;51(3):179-212.
373. Palmberg P. Fixed numeric IOP goal. En *American Academy of Ophthalmology. Glaucoma 2004 Subspecialty day. American Academy Ophthalmology. Cambridge 2004.*
374. Pareja Rios A, Arteaga Hernández V, Gonzalez Hernández M et al. Efecto del uso de estímulos acústicos en perimetría. *Arch Soc Can Oftalmol* 2000;11:3-6.
375. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-703.
376. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995; 26(3):233-236.
377. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ: The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vision Sci* 1988;2:187-200.
378. Pérez-Oliván s, Pablo L, Gómez M, et al. Utilidad de la oftalmoscopia láser de barrido en la detección de defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con hipertensión ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003;78(1):15-20.
379. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol* 1965;49:591.

380. Peterson WS, Jocson VL, Sears ML, et al. Resistance to aqueous outflow in the rhesus monkey eye. *Am J Ophthalmol* 1971;72:445-451.
381. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low tension glaucoma. A case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(8):1105-1108.
382. Philippin H, Unsoeld A, Maier P, et al. Ten-year results: detection of long-term progressive optic disc changes with confocal laser tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(4):460-464.
383. Pierrot L, Schuman JS, Hertzmark E et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106: 570-579.
384. Pillunat LE, Stodmeister R, Wilmanns I et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223:219-223.
385. Pillunat LE, Stodmeister R, Marquardt R, et al. Ocular perfusion pressures in different types of glaucoma. *Int Ophthalmol* 1989;13:37-42.
386. Pillunat LE, Bohm AG, Koller AU, et al. Effect of topical dorzolamide on optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:495-500.
387. Pillunat LE, Kohlhass M, Boehm A et al. Effect of corneal thickness, curvature and axial length on Goldmann Applanation tonometry. *Póster ARVO*, 2003.
388. Piltz J, Bose S, Grunwald J et al. Effect of nimodipine on automated threshold perimetry, spatial contrast sensitivity and macular blood flow in normal tensión glaucoma and controls. *ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2881.
389. Pinazo-Durán MD, Renau-Piqueras J, Lindo L, et al. Estudio ultraestructural de la gliogénesis, mielinización y desarrollo axonal en el nervio óptico de la rata. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994;67:13-19.
390. Polo V, Abecia E, Pablo LE, et al. Short-wavelength automated perimetry and retina nerve fiber layer evaluation in suspects cases of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;16:1295-1298.
391. Polo V, Larrosa JM, Pablo LE et al. Correspondencia entre la perimetría automatizada de longitud de onda corta y la capa de fibras nerviosas de la retina en sospechosos de glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(3):179-184.

392. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A et al. Frequency-doubling perimetry and scanning confocal laser optic disc measurements: structural-functional correlations in open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res* 2001;33:56.
393. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, et al. Predictive value of short wavelenght Automated perimetry. *Ophthalmology* 2002;109:761-765.
394. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, et al. Cuando iniciar el tratamiento medico en el glaucoma. En García J, Honrubia F. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia 2003:13-23.
395. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, et al. Objetivo del tratamiento médico en el glaucoma. En García J, Honrubia F. Actualización en el tratamiento del glaucoma. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia 2003a:23-35.
396. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, et al. Objetivo del tratamiento médico en el glaucoma. En García J, Honrubia F. Implicaciones clínicas. Mesa redonda del 79 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Valencia 2003b:191-207.
397. Pomerance GN, Evans DW. Test-retest reliability od the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3357-3361.
398. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, et al. Cannabinoid receptor CB1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;58(1-2):240-245.
399. Prakash C, Alexander C, Hussain P, et al. Complete Heart block after topical timolol. *J Assoc Physicians* 1990;38:600.
400. Prota G, Vincensi MR, Napolitano A. Latanoprost stimulates eumelanogenesis in iridial melanocytes of cynomolgus monkeys. *Pigment Cell Res* 2000;13:147-150.
401. Pueyo V, Larrosa JM, Polo V, et al. Análisis de la distribución de anillo neuroretiniano por sectores mediante láser confocal de barrido en el diagnóstico del glaucoma. *Arch Sop Esp Oftalmol* 2006;81:135-140.
402. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393.
403. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982;100:807-814.

404. Quigley HA, Vitales S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:83-91.
405. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267.
406. 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(1):135-146.
407. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
408. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(5):774-786.
409. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3460-3466.
410. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(12):1819-1826.
411. Quigley H, Niessen A, Tuulonen A, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Photography. En Weinreb RN, Greve E (edit). *Glaucoma Diagnosis. Structure and Function*. Kugler Publications, Amsterdam 2004:47-51. ISBN:9062992005.
412. Quintana M. Histopatología de las neuropatías ópticas. En Arruga J, Sánchez B (edit) *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2002:38-41. ISBN:84-89085-19-6.
413. Ramírez JM, Triviño A, García-Sánchez J. Vascularización de la cabeza del nervio óptico en el hombre. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1984; 46:413-426.
414. Ramírez JM, Triviño A, Salazar JJ, et al. Desarrollo, anatomía, vascularización, fisiología e histopatológica del nervio óptico. En Arruga J, Sánchez B (edit) *Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2002:7-47. ISBN:84-89085-19-6.
415. Reddy DVN. Dynamics of transport systems in eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:1000-1005.

416. Rendón LW, Williams RD, Wand M, et al. Increased periorcular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in Africans Americans. *Am J Ophthalmol* 2003;135:713-715.
417. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):844-851.
418. Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology* 2003;110(8):1512-1516.
419. Rogers GL, Bremer DL, Leguire LE. The contrast sensitivity function and childhood amblyopia. *Am J Ophthalmol* 1987;104(1):64-68.
420. Rohrschneider K, Burk ROW, Kruse FE et al. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomography scanning device, *Ophthalmology* 1994;101:1044-1049.
421. Ross JE, Bron AJ, Clarke DD. Contrast sensitivity and visual disability in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1984;68(11):821-827.
422. Ross JE, Clarke DD, Bron AJ. Effect of age on contrast sensitivity function: unocular and binocular findings. *Br J Ophthalmol* 1985 ;69(1):51-56.
423. Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, et al. Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma. Are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol* 1993;111:96-103.
424. Rubin GS. Visual Acuity and Contrast Sensitivity. En Ryan J. *Retina. Volume one: Basic science and inherited retinal disease.* Edit Mosby. St. Louis, Missouri 2001:188-195. ISBN:0-323-00804-6.
425. Salazar JJ, Ramírez AI, Ramírez JM et al. Papel funcional de los astrocitos del nervio óptico en las fasciculación axonal. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998;73:81-86.
426. Sample PA. Short-wavelength automated perimetry: its role in the clinic and for understanding ganglion cell function. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:369-383.
427. Sample PA, Juang PS, Weinreb RN. Isolating the effects of primary open-angle glaucoma on the contrast sensitivity function. *Am J Ophthalmol* 1991;112:308-316.
428. Sánchez-Galeana C, Bowd C, Blumenthal EZ et al. Using optical imaging summary data to detect glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108:1812-1818.

429. Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinred RN: The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:112-115.
430. Schulzer M. Errors in diagnosis of visual field progression in normal-tension glaucoma. The Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology* 1994;101:1589-94.
431. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology* 1991;98:301-307.
432. Schuman JS. Antiglaucoma Medications: Review of safety and tolerability issues related to their use. *Clin Ther* 2000;22(2):167-208.
433. Schuman JS, Williams ZY. Avances en pruebas de campo visual. En Boyd B, Luntz M, Boyd S (edit) *Glaucomas. Highlights of ophthalmology*. Panamá 2003:23-25. ISBN:9962-613-09-4.
434. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. Chronic Brimonidine Study Group. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):847-852.
435. Schwartz M. Desarrollo de vacunas terapéuticas para glaucoma. En Boyd B, Luntz M, Boyd S (edit) *Glaucomas. Highlights of ophthalmology*. Panamá 2003:111-114. ISBN:9962-613-09-4.
436. Searle AET, Wild JM, Shaw DE et al. Time-related variation in normal automated static perimetry. *Ophthalmology* 1991;98:701-707.
437. Sekhar GC, Naduvilath TJ, Lakkai M, et al. Sensitivity of Swedish interactive threshold algorithm compared with standard full threshold algorithm in Humphrey visual field testing. *Ophthalmology* 2000;107(7):1303-1308.
438. Sen DK, Sarin GS, Saha K. Immunoglobulins in human aqueous humor. *BR J Ophthalmol* 1977;61:216-217.
439. Serguhn S, Spiegel D. Comparison of frequency doubling perimetry and standard achromatic computerized perimetry in patients with glaucoma. *Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmology* 2001;239:351-355.
440. Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:715-721.
441. Sharma AK, Goldberg I, Graham S, et al. Comparison of the SITA algorithms in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1998-2009.

442. Sherwood M, Brandt J. Six month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001;45:S361-368.
443. Shields MB, Ritch R, Krupin T: Classification of the glaucomas. In Ritch R, Shields MB, Krupin T (edits): *The Glaucomas*, vols 2, Mosby, St. Louis, Missouri 1996:717-725. ISBN:0801677025.
444. Shirato S, Inouc R, Fukushima K et al. Clinical evaluation of SITA: a new family of perimetric testing strategies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:29-34.
445. Sloane ME, Owsley C, Alvarez SL. Aging, senile miosis and spatial contrast sensitivity at low luminance. *Vision Res* 1988;28(11):1235-1246.
446. Sloane ME, Owsley C, Jackson CA. Aging and luminance-adaptation effects on spatial contrast sensitivity. *J Opt Soc Am A* 1988a ;5(12):2181-2190.
447. Smelser GK. Electrón microscopy of a typical epithelial cell and of the normal human ciliary process. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70:738.
448. Soares AS, Artes PH, Andreou P, et al. Factors associated with optic disc hemorrhages in glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111(9):1653-1657.
449. Sommer A. Newst concepts in the Early Diagnosis of Glaucoma. *Highlights of Ophthalmol. Vol XVIII. N.º10*, Panamá 1990:191-195. ISBN:958-95544-9-0.
450. 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;97(8):1444-1448.
451. Sommer A, Tielsch Jm, Katz J et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-1417.
452. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. *The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol.* 1991b;109(8):1090-1095.
453. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991c;109(1):77-83.

454. Spaeth G. Evaluación del disco óptico en el tratamiento del glaucoma. En Boyd B, Luntz M , Boyd S (edit). Últimas innovaciones en los Glaucomas. Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Highlights of Ophthalmology. Panamá, 2003:18-21. ISBN:9962-613-09-4.
455. Spencer AF, Vernon SA. Optic disc measurement a comparison of indirect ophthalmoscopic methods. Br J Ophthalmol 1995;79:910-915.
456. Spencer AF, Sadiq SA, Pawson P, et al. Vertical optic disk diameter: discrepancy between planimetric and SLO measurements. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:796-803.
457. Sponsel WE, Ritch R, Stamper R, et al. Prevent Blindness America visual field screening study. Am J Ophthalmol 1995;12:699-708.
458. Stamper RL. The effect of glaucoma on visual function. Tr Am Ophth Soc 1984;82:792-826.
459. Stamper RL. Psychophysical changes in glaucoma. Surv Ophthalmol 1989;33:309-318.
460. Stamper RL. Glaucoma de ángulo abierto. Evaluación clínica. En Boyd B, Luntz M, Boyd S (edit). Últimas innovaciones en los Glaucomas. Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Highlights of Ophthalmology. Panamá 2003a:3-10. ISBN: 962-613-09-4.
461. Stamper RL. Mecanismos de daño del nervio óptico en glaucoma. En Boyd B, Luntz M, Boyd S (edit) Últimas innovaciones en los Glaucomas. Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. Highlights of Ophthalmology. Panamá 2003b:107-110. ISBN:9962-613-09-4.
462. Stamper RL, Lieberman MF y Drake MV. Introduction and classification of the glaucomas. En Becker-Shaffer's, Diagnosis and Therapy of the glaucomas. Edit Mosby. St. Louis. Missouri, 1999a:1-9. ISBN:0-8016-7726-2
463. Stamper RL, Lieberman MF y Drake MV. Intraocular pressure. En Becker-Shaffer's, Diagnosis and Therapy of the glaucomas. Edit Mosby. St. Louis. Missouri 1999b:65-75. ISBN:0-8016-7726-2.
464. Stamper RI, Lieberman MF, Drake MV. Aqueous Humor Dynamics. En Becker-Shaffer's, Diagnosis and therapy of the glaucomas, Seventh edition. Mosby, St. Louis. Missouri 1999c:19-65. ISBN:0-8016-7726-2.
465. Stamper RL, Lieberman MF and Drake MV. Methods of Gonioscopy. Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the Glaucomas. Seventh edition. Mosby, St. Louis. Missouri 1999d;84-115. ISBN:0-8016-7726-2.

466. Stamper R.L., Lieberman M.F y Drake M.V. Clinical evaluation of the optic nerve head. En Becker-Shaffer's, Diagnosis and Therapy of the glaucomas. Edit Mosby. St. Louis. Missouri 1999e:191-215. ISBN:0-8016-7726-2.
467. Stamper RI, Lieberman MF, Drake MV. Visual Field Theory and Methods. En Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas. Seventh edition. Mosby. St. Louis. Missouri 1999f:120-130 ISBN:0-8016-7726-2.
468. Stamper RI, Lieberman MF, Drake MV. Medical Treatment. The Adrenergic System and Adrenergic Agonists. En Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas. Seventh edition. Mosby. St. Louis. Missouri 1999g: 447-466. ISBN:0-8016-7726-2.
469. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Medical treatment. Adrenergic Antagonists. En Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Seventh Edition. Mosby. St. Louis. Missouri 1999h:467-482. ISBN:0-8016-7726-2.
470. Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL. Betaxolol vs timolol. A six-month double-blind comparison. Arch Ophthalmol. 1986;104(1):46-48.
471. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. Acta Ophthalmol Scand 1998;76:319-324.
472. Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, et al. The associations of disc haemorrhage with retinal fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal tension glaucoma. Ophthalmology 1997;104:1926-1933.
473. Sugiyama K, Uchida H, Tomita G, et al. Localized wedge shaped defects of retinal nerve fiber layer and disc haemorrhage in glaucoma. Ophthalmology 1999;106:1762-1767.
474. Sutter EE, Tran D: The field topography of ERG components in man. The photopic luminance response. Vision Res 1992;32:433-446.
475. Swanson WH, Lynn JR, Fellman RL et al. Interoperator variability in images obtained by laser polarimetry of the nerve fiber layer. J Glaucoma 1995;4:414-418.
476. Tatton NA, Tezel G, Insolia SA, et al. In situ detection of apoptosis in normal pressure glaucoma. A preliminary examination. Surv Ophthalmol 2001;45(Suppl 3):S268-S272.
477. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ et al. Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:2452-2459.

478. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267(5203):1456-1462.
479. Thylefors B, Negrel AD. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ* 1994;72(3):323-326.
480. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991a;134:1102-1110.
481. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112(1):69-73.
482. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA et al. Hipertensión, perfusion pressure and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-221.
483. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995a;102:48-53.
484. Toris CB et al. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in cat. *Exp Eye Res* 1995;61:649-658.
485. Torquet J, Moreno J. Estudio epidemiológico del glaucoma en la provincia de Teruel. *Arch Soc Esp Oftal* 1984;46:239-244.
486. Tribble JR, Schultz RO, Robinson JC et al. Accuracy of scanning laser polarimetry in diagnosis of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;177:1298-1304.
487. Tripathi RC. Ultrastructure of the trabecular wall of Schlemm's canal in relation to aqueous outflow. *Exp Eye Res* 1968;7:335-342.
488. Trobe JD, Glaser JS, Cassady J et al. Nonglaucomatous excavation of the optic disc. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:1046-1050.
489. Tsai CS, Zangwill L, González C, et al. Ethnic differences in optic nerve head topography. *J Glaucoma* 1995;4:248-257.
490. Tsai CS, Zangwill L, Sample PA et al. Correlation of peripapillary retinal height and visual field in glaucoma and normal subjects. *J Glaucoma* 1995a;4:110-116.
491. Tuck MW, Crick RP. The age distribution of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:173-183.

492. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disk and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111(4):485-490.
493. Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola, et al. The Finnish evidence-based guideline for open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81: 3-18.
494. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(12):2393-2401.
495. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004 ;111(8):1439-1448.
496. Vincent G. Principios básicos de perimetría. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994:3-4. ISBN:84-7867-045-9.
497. Vincent G. Perimetría computerizada. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994a:9 -16. ISBN:84-7867-045-9.
498. Vincent G. Determinación del umbral visual. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994b:21-22. ISBN:84-7867-045-9.
499. Vincent G. Índices de fiabilidad. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994c:33-34. ISBN:84-7867-045-9.
500. Vincent G. Campos visuales anormales. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994d: 103-118. ISBN: 84-7867-045-9.
501. Vincent G. Glaucoma. Atlas de Perimetría computerizada. IM&C. Madrid 1994e:103-118. ISBN:84-7867-045-9.
502. Vidal A, García J, González-Hernández M et al. Primeros hallazgos con perimetría Pulsar en pacientes hipertensos oculares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:321-326.
503. Vidal-Sanz M, Lafuente M, Sobrado-Calvo P, et al. Death and neuroprotection of retinal ganglion cells after different types of injury. *Neurotoxicity Res* 2000;2:215-227.
504. Villegas-Pérez MP, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Fisiología del nervio óptico. En *Neuropatías Ópticas: Diagnóstico y tratamiento*. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2002:32-38.

505. Wadhwa SD, Higginbotham EJ. Ethnic differences in glaucoma: prevalence, management, and outcome. *Curr Opin Ophthalmol* 2005 ;16(2):101-106.
506. Waldmann E, Gasser P, Dubler B, et al. Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(10):595-598.
507. Waldock A, Potts MJ, Sparrow JM et al. Clinical evaluation of scanning laser polarimetry: intraoperator reproducibility and design of a blood vessel removal algorithm. *Br J Ophthalmol* 1998;82(3):252-259.
508. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84:710-713.
509. Wand M, Latanoprost and hyperpigmentation of eyelashes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1206-1208.
510. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999;127:602-604.
511. Warwar RE, Bullock JD. Latanoprost induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1999;43:466-468.
512. Watson PG. Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1998; 105:82-87.
513. Weber J, Koll W, Krieglstein GK. Intraocular pressure and visual field decay in chronic glaucoma. *Ger J Ophthalmol* 1993;2(3):165-169.
514. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363:1711-1720.
515. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A et al. Histopathologic validation of Fourier-Ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-560.
516. Weinreb RN, Lusky M, Bartsch D et al. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1993;111:636-638.
517. Weinreb RN, Sharika S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-636.
518. Weinreb RN, Zangwill L, Berry CC et al. Detection of glaucoma with scanning laser polarimetry. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1568-1589.

519. Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Glaucoma detection using scanning polarimetry with variable corneal compensation. *Arch Ophthalmol* 2003;121:218-224.
520. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2004a;138(3):458-467.
521. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 1998;105(4):733-739.
522. Werner EB, Saheb N, Thomas D. Variability of static visual field threshold responses in patients with elevated IOPs. *Arch Ophthalmol* 1984;102:876-882.
523. West J, Longstaff S. Topical timolol and serum lipoproteins. *Br J Ophthalmol* 1990;74:663-664.
524. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38:1-30.
525. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993a;115:592-596.
526. Wild JM, Cubbidge RP, Pacey IE et al. Statistical aspects of the normal visual field in short-wavelength automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:54-63.
527. Wild JM, Pacey IE, Hancock SA et al. Between-algorithm, between-individual, differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC and SITA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999a;40:1152-1161.
528. Wild JM, Pacey IE, O'Neill EC et al. The SITA perimetric threshold algorithms in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1998-2009.
529. Wilensky JT, Hawkins A. Comparison of contrast sensitivity, visual acuity, and Humphrey visual field testing in patients with glaucoma. *Tr Am Ophth Soc* 2001;99:213-218.
530. Wirtschalter JD. Anatomic basis and differential diagnosis of field defects. *Visual Fields Examination and Interpretation. Ophthalmology Monographs*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology 1996:39-83.
531. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* 1997;41:S129-138.

532. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* 1997;123(6):767-772.
533. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-1645.
534. Wolfs R, Borger P, Ramrattan R, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences -The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3309-3321.
535. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-1563.
536. Wong TY, Klein BE, Klein R, et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110(1):211-217.
537. Woodward DF, Krauss AHP, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost. *Surv Ophthalmol* 2001;45:S337-S345.
538. Wu L, Suzuki Y, Kunimatsu S et al.: Frequency doubling technology and confocal scanning ophthalmoscopic optic disc análisis in open-angle glaucoma with hemifield defects. *Journal of Glaucoma* 2001; 10:256-260.
539. Yamamoto T, Iwase A, Kawase K, et al. Optic disc hemorrhages detected in a large-scale eye disease screening project. *J Glaucoma* 2004;13(5):356-360.
540. Yip JL, Foster PJ. Ethnic differences in primary angle-closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(2):175-180.
541. Yoles E, Schwartz M. Potential neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1998;42:367-372.
542. Zafra JJ, Villegas MP, Canteras M et al.. Presión intraocular y prevalencia de glaucoma oculto en una población de la región de Murcia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75(3):171-178.
543. Zalauf M. Normal visual fields measured with Octopus program G1. Differential light sensitivity at individual test locations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:509.
544. Zangwill L, Berry C, Garden VS et al. Reproducibility of retardation measurement with the nerve fiber analyzer II. *J Glaucoma* 1997; 6:384-389.

545. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):985-993.
546. Zhang WY, Wan Po AL, Dua HS, et al. Meta-analysys of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hipertension. *Br J Ophthalmol* 2001;85:983-990.