
Tesis doctoral

Precisión diagnóstica, coste y efectividad de la detección del glaucoma con instrumentos de imagen y telemedicina.

Gianluca Fatti



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

UNIVERSITAT INTERNACIONAL DE CATALUNYA

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

***Precisión diagnóstica, coste y efectividad de la detección
del glaucoma con instrumentos de imagen y
telemedicina***

AUTOR: Gianluca Fatti

DIRIGIDA POR

Prof. Alfonso Antón López

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Evaluación de tecnología innovadora para el diagnóstico y seguimiento
del glaucoma



2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi más sincero agradecimiento a todos los que han participado en este proyecto y que me han acompañado en estos años.

En primer lugar, quiero agradecerle al Prof. Alfonso Antón por haber sido el director de esta tesis. Por haber creído en mis capacidades y por la oportunidad que tuve de formar parte de su equipo de investigación. Por haber guiado el esfuerzo de todos nosotros y habernos ayudado a conseguir los resultados finales de un trabajo tan ambicioso.

Un agradecimiento especial a todos mis compañeros del Hospital de la Esperanza y en particular a mis compañeros de residencia, por haberme ayudado en todas las tareas de este proyecto.

A Yasmin Cartagena, la mejor coR que hubiera podido tener. Por su constante positividad y alegría. Gracias por haber estado a mi lado en los momentos complicados, enseñándome el significado de la amistad y del compañerismo.

A Alejandra Herranz. Por su gran ayuda, tanto en el duro trabajo asistencial como en la organización de las agendas del estudio.

Gracias a todos los residentes oftalmólogos con los que he compartido mis cuatro años en el Hospital de la Esperanza y que han estado siempre disponibles para echarme una mano cuando lo he necesitado: Randa Falah, Nura Najjari, Fernando Dolz, Carlos Sierra, Gabriel Londoño, Agnieszka Dyrda, Janny Aronés, Carmen Pueyo, Abdel Belkaid.

Quiero agradecerle a los adjuntos y adjuntas del Servicio de Oftalmología del Hospital de la Esperanza, en particular al equipo de glaucoma, entonces formado por las Dras Olivia Pujol y Marta Pazos, y el prof. Alfonso Antón. Gracias por haberme enseñado sobre el manejo de los pacientes con glaucoma y haberme iniciado a las técnicas quirúrgicas, que ahora son parte de mi día a día en la consulta.

Quiero subrayar como este trabajo no hubiera podido llevarse a cabo sin la colaboración de muchos profesionales. Por ello, quiero agradecer el esfuerzo y reconocer el excelente trabajo realizado por los evaluadores, enfermeras, optometristas y todo personal que participó en el, incluyendo a Ana Martínez Palmer, Isaac Alarcón, Josep Tuñí, Saideh Khaouly, Vladimir Poposki, Zaida Vega-Lopez, José Manuel Navero, Laura Beltrán, Katia Sotelo, Laura Pinilla, Nathalie Gutiérrez, Clara Moramor, Laura Cáceres, Celia Rodríguez, Rosa Chancó y el personal de los CAP de Vila Olímpica y Barceloneta, que ha participado en este proyecto.

Gracias a mis compañeros del servicio de Oftalmología del hospital Vall d'hebrón y del Hospital Parc Taulí.

En estos años ha sido fundamental estar acompañado por mis amigos, los de Italia de toda la vida y los que he tenido la suerte de ir conociendo aquí. Por esto quiero darles las gracias a Marta, Rigo, Javi, Maria, Ezequiel, Suhel, Abram, Jaume, Ale, Simone, Mattia, Elisabetta, Guille, Albert, Alfredo, Patri, Nuria, Jose, Moises, Gonzalo, Lillian, y a todos los que por olvido involuntario no he mencionado.

Gracias a mis padres, por el amor y por los sacrificios que han hecho para que tuviera las mejores oportunidades en esta vida y gracias también a mi hermano Edoardo, por haberme enseñado la importancia de la dedicación en conseguir tus propias metas.

Y, finalmente, gracias a Daniela, por acompañarme y sostenerme siempre. Por estar en los momentos más complicados. Por haberme enseñado a amar las cosas simples. Gracias por compartir conmigo los mejores momentos de mi vida.

A todos vosotros, muchas gracias.

Financiación

Este Proyecto de investigación ha sido financiado con una ayuda competitiva del Fondo de Investigaciones Sanitarias PI15/00412.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la precisión diagnóstica y la coste-efectividad de un programa de detección del glaucoma con el empleo de tomografía de coherencia óptica (OCT), retinografía y telemedicina en el ámbito de atención primaria.

Métodos: Se realizó un estudio transversal de precisión diagnóstica y coste-efectividad de un programa de cribado de glaucoma, aplicado a una muestra de 4113 personas, de edad comprendida entre 55 y 85 años, seleccionadas aleatoriamente en Barcelona. En todos los sujetos que aceptaron participar en el estudio se obtuvieron imágenes (OCT y retinografías) y se recogieron datos clínicos (anamnesis, agudeza visual y presión intraocular). Las imágenes, junto con los datos clínicos, fueron digitalizadas y almacenadas en la nube. Sucesivamente las imágenes y datos fueron evaluados de forma remota y asíncrona por los oftalmólogos. Todos los participantes fueron citados posteriormente en las consultas especializadas del hospital de referencia para realizar una visita de confirmación, incluyendo una exploración completa con gonioscopia, un examen del fondo de ojo y pruebas específicas (OCT y campimetría). A partir de los datos obtenidos en la visita de confirmación se calcularon la tasa de detección y la precisión diagnóstica del cribado del glaucoma. Se creó además un modelo de Markov para estimar y comparar los procesos de detección por cribado y por detección oportunista. Se emplearon el indicador de años de vida ajustados para la calidad (QALY en inglés, AVAC en español) y el incremento en el cociente coste-efectividad (ICER).

Resultados: En la campaña de cribado fueron examinados 1006 sujetos. De estos, 201 (19.9%) fueron clasificados como sospechosos de glaucoma en la evaluación remota por telemedicina. El 20.4% (n=41) fue identificado solamente por los hallazgos encontrados en la retinografía, el 11.9% (n=24) únicamente por las alteraciones en el OCT y el 46.3% (n=93) por las alteraciones encontradas en ambas pruebas. El 21.4% (n=43) fue clasificado como positivo por el mismo programa de telemedicina, debido a la presencia de asimetría en la excavación papilar >0.3 entre los dos ojos y/o por una presión intraocular >21 mmHg. De los 481 sujetos visitados en el hospital de referencia, se confirmó la presencia de glaucoma en 58 (12.1%), de sospecha de glaucoma en 76 (15.8%), de hipertensión ocular en 10 (2.1%) y en 337 (70.0%) no se encontraron signos de sospecha de glaucoma. De estos últimos, 105 sujetos (21.8%) tenían otras patologías diferentes del glaucoma. La tasa de detección de glaucoma confirmado o probable fue del 9.2%.

La sensibilidad varió del 69.4% al 86.2%, la especificidad del 82.1% al 97.4%, el valor predictivo positivo osciló entre 46.7% y el 94.4% y el valor predictivo negativo entre el 84.0% y el 97.0%, según la definición diagnóstica aplicada. En comparación con la detección oportunista, el cribado por telemedicina se asoció con un mayor número de AVAC (12.017 vs 11.920) y también con mayor coste (3.670€ vs 2.483€). El ICER para el cribado fue de 12.214€ por AVAC adicional ganado.

Conclusiones: El programa de cribado con OCT y retinografías, aplicado por telemedicina, puede ser una herramienta eficaz y coste-efectiva para identificar casos sospechosos de glaucoma en la población general.

Palabras clave: glaucoma; cribado; telemedicina; tomografía de coherencia óptica; retinografía; coste-efectividad; modelo de Markov.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the diagnostic accuracy and cost-effectiveness of a glaucoma screening program using optical coherence tomography (OCT), retinography, and telemedicine in primary care setting.

Methods: Cross-sectional study to assess the diagnostic accuracy and cost-effectiveness of a glaucoma screening program. A population-based sample of 4113 people between 55 and 85 years old was randomly selected. The screening included OCT images, retinography, visual acuity, intraocular pressure and clinical data (medical and family history). Images and clinical data were digitized and stored in a cloud-based telemedicine platform. The records were evaluated remotely by the ophthalmologists. All the participants were then invited to complete an ophthalmological examination at the reference hospital, including gonioscopy, fundus examination, and specific tests (OCT and campimetry). From the data obtained, the detection rate and diagnostic accuracy of glaucoma screening were calculated. In addition, a Markov tree model was carried out to estimate and compare screening versus opportunistic detection to estimate the effectiveness of the screening program. Quality-adjusted life years (QALY) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) were calculated.

Results: In the screening campaign, 1006 subjects were examined. Of these, 201 (19.9%) were classified as glaucoma suspects on remote evaluation with telemedicine. 20.4% (n=41) were identified only by retinographs, 11.9% (n=24) only by OCT and 46.3% (n=93) by both tests. 21.4% (n=43) were classified as suspected by the telemedicine program, due to papillary excavation asymmetry >0.3 between the two eyes and/or an intraocular pressure >21 mmHg. Of the 481 subjects visited at the reference hospital, glaucoma was confirmed in 58 (12.1%), suspected in 76 (15.8%), 10 (2.1%) were classified as ocular hypertensives and in 337 (70.0%) no signs of glaucoma were found, 105 (21.8%) of the latter had other pathologies different than glaucoma. The detection rate for confirmed or probable glaucoma was 9.2%. Sensitivity ranged from 69.4% to 86.2%, specificity from 82.1% to 97.4%, positive predictive value from 46.7% to 94.4%, and negative predictive value from 84.0% to 97.0%, according to the diagnostic definition applied. Compared with opportunistic detection, telemedicine screening was associated with a higher number of QALYs (12.017 vs 11.920) and also with higher costs (€3.670 vs €2.483). The ICER for the screening was €12.214 per additional QALY gained.

Conclusions: A screening program with OCT and retinography using telemedicine techniques can be an efficient and cost-effective tool to identify glaucoma suspects in a population-base setting.

Keywords: glaucoma; screening; telemedicine; optical coherence tomography; retinography; cost-effectiveness; Markov model.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACA: algoritmos de clasificación automáticos
ACB: análisis coste-beneficio
ACE: análisis coste-efectividad
ACU: análisis coste-utilidad
AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study
AIGS: Advanced Imaging for Glaucoma Study
ANR: anillo neuroretiniano
AUC: *area under the curve* o área bajo la curva de características operativas
AV: agudeza visual
AVAC: años de vida ajustados por calidad (o QALY en inglés)
BES: Barbados eye study
CAP: Centro de Atención Primaria
CCG: Capa de los cuerpos de las células ganglionares
CFN: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar
CGR: células ganglionares de la retina
CI: consentimiento informado
CIGTS: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
CNO: cabeza del nervio óptico (papila óptica)
CPI: capa plexiforme interna
CT: cribado por telemedicina
CV: campo visual
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
D: dioptría
dB: decibelios
DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine
DM: desviación media
DMAE: degeneración macular asociada a la edad
DO: detección oportunista

ECC: espesor corneal central

EEIS: evaluación económica de las intervenciones sanitarias

EGPS: European Glaucoma Prevention Study

EGS: *European Glaucoma Society* - Sociedad Europea de Glaucoma

EMGT: Early Manifest Glaucoma Trial

E/P: índice excavación-papila

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions

FDT: perimetría de duplicación de frecuencia

GAA: glaucoma de ángulo abierto

GAC: glaucoma de ángulo cerrado

GDx: polarimetría láser de barrido

GNT: glaucoma normotensivo

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

GPAC: glaucoma primario de ángulo cerrado

GPS: Glaucoma Probability Score

GQL-15: Glaucoma Quality of Life-15

GWAS: *genome-wide association study* (estudio de asociación genómica amplia)

HA: humor acuoso

HFA: campímetro Humphrey Field Analyzer

HL7-CDA: Health Level Seven-Clinical Document Architecture

HUI3: Health Utility Index

HRT: tomografía retiniana de Heidelberg

HTO: hipertensión ocular

ICER: Incremento en el cociente coste-efectividad

ISNT: Inferior>Superior>Nasal>Temporal. Regla para contrastar la normalidad del anillo neurorretiniano

LALES: Los Ángeles Latino Eye Study

MES: modelos económicos sanitarios

MYOC: gen de la miocilina

MRA: análisis de regresión de Moorfields para el HRT

NEI-VFQ-25: National Eye Institute 25 item Visual Function Questionnaire

NMDA: n-metil-d-aspartato
NOG: neuropatía óptica glaucomatosa
OCT: tomografía de coherencia óptica
OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPTN: gen de la optoneurina
ORA: Ocular Response Analyzer
PIO: presión intraocular
PPO: presión de perfusión ocular
PRS: puntuaciones de riesgo poligénico - *Polygenetic Risk Score*
QALY: año ajustado a la calidad de vida (AVAC en español)
RD: retinopatía diabética
SAP: standard automated perimetry - perimetría automatizada estándar
SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
SF-36: Short Form Health Survey 36
SITA: Swedish interactive threshold algorithm
SS-OCT: swept source-OCT (tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido)
SWAP: Short Wavelength Automated Perimetry - perimetría automática de longitud de onda corta
TAG: tonómetro de aplanación de Goldmann
TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio temporal
TG: teleglaucoma
TO: teleoftalmología
VF-14: Visual Function index 14
VFI: índice de campo visual - visual field index
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN	vi
ABSTRACT	viii
LISTADO DE ABREVIATURAS	x
ÍNDICE GENERAL.....	xiii
1 ESTADO ACTUAL DEL TEMA: GLAUCOMA	2
1.1 Definición	3
1.2 Clasificación del glaucoma.....	4
1.3 Epidemiología del glaucoma.....	7
1.4 Factores de riesgo del glaucoma primario de ángulo abierto	8
1.4.1 Presión intraocular	8
1.4.2 Edad	9
1.4.3 Etnia	10
1.4.4 Sexo	10
1.4.5 Nervio óptico	11
1.4.6 Espesor corneal central	11
1.4.7 Miopía.....	12
1.4.8 Hipertensión arterial.....	13
1.4.9 Diabetes.....	13
1.4.10 Antecedentes familiares y genética.....	14
1.5 Fisiopatología del glaucoma	15
1.6 Diagnóstico del glaucoma.....	17
1.6.1. Consideraciones generales	17
1.6.2. Evaluación clínica del nervio óptico.....	17
1.6.3. Presión intraocular y tonometría.....	21
1.6.4. Gonioscopía	23
1.7 Valoración del daño estructural en el glaucoma con métodos de imagen	27
1.7.1 Retinografía	27
1.7.2 Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT)	29
1.7.3 Polarimetría láser de barrido (GDx).....	30

1.7.4 Tomografía de coherencia óptica en glaucoma.....	30
1.7.5 Estudio de la capa de fibras nerviosas peripapilares	32
1.7.6 Estudio de la papila óptica.....	35
1.7.7 Análisis de las células ganglionares maculares (Figura 7).....	35
1.8 Valoración funcional del daño en glaucoma	39
1.8.1 Tipos de perimetría.....	41
1.8.2 Tipos de estímulo.....	41
1.8.3 Tipos de patrones	42
1.8.4 Tipos de estrategia.....	43
1.8.5 Interpretación del campo visual	43
1.8.6 Factores que afectan a los resultados de la perimetría.....	47
1.8.7 Clasificación del grado de daño por glaucoma	48
1.9 Screening del glaucoma.....	49
1.9.1 Estado actual del cribado del glaucoma	50
1.9.2 Pruebas para el cribado del glaucoma.....	51
1.9.3 ¿Qué grado de glaucoma debería detectar una campaña de cribado?.....	53
1.9.4 Rendimiento de las pruebas de screening y prevalencia del glaucoma	54
1.9.5 Eficacia del screening en reducir la morbilidad asociada al glaucoma	55
1.10 Evaluación económica en medicina	57
1.10.1 Cálculos de los costes	58
1.10.2 Evaluación de los resultados de una intervención sanitaria.....	60
1.10.3 Calidad de vida relacionada con la salud	61
1.10.4 Modelos de Markov en medicina	65
1.11 Teleglaucoma	67
1.11.1 Modalidades de teleglaucoma.....	68
1.11.2 Pruebas empleadas en teleglaucoma	69
1.11.3 Personal empleado en proyectos de TG	70
1.11.4 Programas para el almacenaje y manejo de los datos y de las imágenes	71
1.11.5 Efectividad y coste-efectividad del teleglaucoma	71
1.11.6 Inteligencia artificial.....	72
2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	74
2.1 Justificación	75

2.2 Hipótesis.....	75
3 OBJETIVOS	76
3.1 Objetivos primarios	77
3.2 Objetivos secundarios	77
4 METODOLOGÍA.....	78
4.1 Diseño del estudio.....	79
4.2 Población de estudio	79
4.2.1 Cálculo del tamaño muestral	80
4.2.2 Criterios de inclusión	80
4.2.3 Criterios de exclusión.....	81
4.3 Plataforma de telemedicina	82
4.4 Campaña de detección realizada en el CAP	85
4.4.1 Material empleado en el CAP (Figura 12)	87
4.5 Evaluación virtual por telemedicina	89
4.5.1 Clasificación de la calidad de las imágenes (Figuras 13 y 14)	89
4.5.2 Clasificación de los hallazgos patológicos en DYSEO	91
Retinografía	92
4.5.3 Definición de los casos positivos y negativos en DYSEO	94
4.5.4 Signos patológicos de otras patologías diferentes del glaucoma	95
4.5.5 Informe generado por DYSEO.....	95
4.6 Visita presencial de confirmación.....	97
4.6.1 Exploraciones realizadas en la consulta especializada	97
4.6.2 Pruebas realizadas en la consulta	97
4.6.3 Diagnostico de confirmación realizado en la consulta	100
4.7 Evaluación de la precisión diagnóstica del programa de cribado.....	101
4.8 Análisis coste-efectividad	102
4.8.1 Detección oportunista del glaucoma	102
4.9 Diseño del modelo de Markov	102
4.9.1 Tasa de detección del glaucoma empleadas en el modelo	103
4.9.2 Estados de salud	103
4.9.3 Probabilidad de transición	105
4.9.4 Estado absorbente.....	106

4.9.5 Horizonte temporal del modelo	106
4.9.6 Costes	107
4.9.7 Efectividad	108
4.10 Análisis estadístico y de coste y efectividad	109
4.11 Aspectos éticos.....	110
4.12 Consentimiento informado	110
4.13 Confidencialidad y almacenamiento de los datos clínicos y sensibles	110
5 RESULTADOS.....	112
5.1 Características demográficas de la muestra de pacientes participantes en la campaña de cribado de glaucoma por telemedicina	114
5.1.1 Antecedentes patológicos personales.....	114
5.1.2 Antecedentes oftalmológicos, familiares y personales, en la muestra (Tabla 14)	114
5.2 Resultados de la evaluación remota por telemedicina (DYSEO)	115
5.2.1 Calidad de las pruebas de imagen	117
5.2.2 Resultados del cribado del glaucoma	117
5.2.3 Detección de otras patologías oftalmológicas.....	118
5.3 Resultados de la visita presencial en consulta de glaucoma	118
5.3.1 Factores relacionados con la presencia de glaucoma.....	120
5.3.2 Clasificación en la consulta especializada de los sujetos que habían resultado positivos en el programa de cribado por telemedicina	120
5.3.3 Clasificación en la consulta especializada de los sujetos que habían resultado negativos en el programa de cribado por telemedicina	121
5.3.4 Precisión diagnóstica de la evaluación por telemedicina	121
5.3.5 Sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen por separado	124
5.3.6 Área bajo la curva ROC (AUC)	125
5.3.7 Resultados del análisis coste-efectividad	127
6 DISCUSIÓN	131
6.1 Introducción.....	132
6.2 Precisión diagnóstica y tasa de detección del glaucoma mediante cribado con métodos de imagen por telemedicina.....	132
6.3 Importancia del sistema de telemedicina y el diseño del cribado.....	134

6.4	Importancia de la prevalencia del glaucoma en los cálculos de precisión diagnóstica	136
6.5	Concordancia interobservador y entre las pruebas de imagen	137
6.6	Calidad de las imágenes.....	138
6.7	Resultados de la visita especializada en glaucoma	139
6.8	Coste-eficacia del rastreo del glaucoma. Detección oportunista vs. detección con programa de cribado.	140
6.9	Limitaciones del estudio	144
7	CONCLUSIONES.....	146
8	BIBLIOGRAFIA	148
9	ANEXOS.....	171
9.1	Cuestionario anamnesis familiar y personal	172
9.2	Consentimiento Informado	173
9.3	Artículo 1	174
9.4	Artículo 2	188
9.5	Artículo 3	200

1 ESTADO ACTUAL DEL TEMA: GLAUCOMA

1.1 Definición

El glaucoma comprende un grupo heterogéneo de enfermedades, cuya característica común es el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG). Afecta principalmente a las células ganglionares de la retina (CGR), produciendo su degeneración progresiva, muerte y desaparición, tanto a nivel de los cuerpos celulares, preferentemente localizados en la zona macular, como de sus axones localizados en toda la retina. La pérdida de estas células, cuyo mecanismo fisiopatológico todavía no se conoce por completo, provoca la característica excavación del disco óptico y el deterioro progresivo de la función visual que se observa en los pacientes con glaucoma.

La presión intraocular (PIO) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión de la enfermedad y su control es el único tratamiento eficaz en grado de modificar la evolución de la NOG (1). Sin embargo, no es correcto identificar el glaucoma solo y únicamente con el aumento de la PIO, ya que hay numerosos casos de NOG que tienen valores de presión normales (2) y en los que influyen más otros factores patogénicos de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con glaucoma no presenta síntomas hasta fases avanzadas de la enfermedad. Por esta razón, la detección precoz del glaucoma se considera una de las intervenciones más importantes para prevenir la pérdida irreversible de las CGR y evitar la progresión de la enfermedad hacia la ceguera (3).

1.2 Clasificación del glaucoma

El glaucoma se puede clasificar de diferentes formas en base a sus características anatómicas, fisiopatológicas, clínicas, genéticas y bioquímicas. Clásicamente, el glaucoma se divide en glaucoma de ángulo abierto (GAA) y de ángulo cerrado (GAC), de acuerdo con la anatomía del ángulo irido-corneal. En el GAA, el humor acuoso (HA) tiene libre acceso a la malla trabecular, pero ésta última es disfuncional, mientras que en el GAC su salida se ve dificultada por la estrechez del ángulo y/o el contacto entre la parte periférica del iris y la malla.

La distinción entre GAA y GAC, introducida por Barkan(4), tiene utilidad clínica a la hora de elegir el tratamiento más efectivo para el manejo terapéutico del paciente (5).

El glaucoma se define como primario cuando no se asocia a ninguna causa específica ocular o sistémica y, como secundario, cuando sí existe una enfermedad oftálmica o sistémica responsable del aumento de la PIO que origina la NOG. Aunque una elevación de la PIO por encima de los valores de normalidad se considere un importante factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía, existen casos de glaucoma definidos como normotensivo (GNT), donde la NOG se asocia a valores normales de PIO. En cambio, existen también casos de hipertensión ocular (HTO) que nunca desarrollan neuropatía en presencia de valores aumentados de PIO. El glaucoma se puede clasificar en congénito, juvenil o adulto dependiendo de la edad de aparición en las personas que lo padecen.

En la Tabla 1 se resume la clasificación del glaucoma, de acuerdo con los criterios descritos por la Sociedad Europea de Glaucoma (EGS) (6).

Tabla 1. Clasificación del glaucoma (EGS) (6).

Tipo	Características
Glaucoma de ángulo abierto	
Glaucoma primario de ángulo abierto	Sin patología sistémica u ocular asociada. Normalmente con PIO aumentada
Glaucoma normotensivo	Se considera un tipo de glaucoma primario de ángulo abierto, pero con PIO normal
Hipertensión ocular	PIO aumentada sin evidencia de neuropatía óptica.
Sospecha de glaucoma	Alteración funcional o estructural detectada en las pruebas de glaucoma, considerada no definitiva de glaucoma
Glaucoma secundario de ángulo abierto	<p>Por aumento de la resistencia al flujo de drenaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pigmentario - Pseudoexfoliativo - Uveítico - Facóltico - Asociado a hemorragia intraocular - Asociado a tratamiento con corticosteroides - Asociado a recesión angular <p>Por aumento de la presión venosa episcleral</p>
Glaucoma de ángulo cerrado	
Sospecha de cierre angular primario	Contacto entre iris y malla trabecular, PIO no aumentada, sin neuropatía glaucomatosa.
Cierre angular primario	Contacto entre iris y malla trabecular, aumento de la PIO, sin daño de nervio óptico
Cierre angular agudo	Contacto entre iris y malla trabecular y aumento rápido y mantenido de la PIO
Cierre angular subagudo	Similar al cierre angular agudo, pero que se resuelve de forma espontánea y con síntomas más leves.
Cierre angular crónico	Contacto entre iris y malla trabecular causado por sinequias y consecuente aumento de la PIO
Cierre angular secundario con bloqueo pupilar	Dislocación anterior del cristalino/lente intraocular, sinequias posteriores, en afáquicos por protrusión vítrea o de aceite de silicona
Cierre angular secundario sin bloqueo pupilar	<p>Por tracción anterior del iris hacia la malla trabecular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neovascular - Síndrome irido-corneal-endotelial - Distrofia polimorfa posterior - Crecimiento epitelial fibroso después de cirugía ocular o trauma penetrante - Membrana inflamatoria - Aniridia <p>Por mecanismo de empuje posterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma maligno - Efusión uveal - Quistes de iris o cuerpo ciliar - Tumores intraoculares - Aceite de silicona, gas o fluidos en cavidad vítrea
Glaucoma de la infancia	

Glaucoma congénito primario	Presente al nacer o en los primeros años de vida por disgenesia o desarrollo incompleto de la malla trabecular
Glaucoma de la infancia tardío y juvenil	Inicio después de los 2 años de vida hasta la pubertad
Asociado a anomalías congénitas	<p>Asociado a alteraciones oculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disgenesia del segmento anterior - Aniridia <p>Asociado a patologías sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones cromosómicas - Alteraciones del tejido conectivo - Alteraciones del metabolismo - Facomatosis
Glaucoma secundario en la infancia	<p>Asociado a patología adquirida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traumatismos - Uveítis - Tumores - Inducido por esteroides - Retinopatía del prematuro

1.3 Epidemiología del glaucoma

El glaucoma, con una prevalencia de 3.5% en sujetos entre los 40 y 80 años, es la primera causa de ceguera irreversible. En 2013 se estimaba la existencia de 64.3 millones de personas con glaucoma. Ese número podría haber crecido hasta los 76 millones en 2020 y alcanzar los 111.8 millones en 2040 (7).

Por no presentar síntomas hasta las fases avanzadas de la enfermedad, se calcula que más de la mitad de los pacientes con glaucoma están sin diagnosticar(8). Actualmente, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), con una prevalencia del 3.05% se considera la forma de glaucoma más extendida a nivel global, siendo mayor su prevalencia en el continente africano (4.2%) y en América Latina (3.65%) (7). En Asia, la mayor prevalencia del GPAA se encuentra en la población japonesa (3.9%)(9), siendo algo menor (2.5%) en el norte de China (10). En Europa, estudios poblacionales en sujetos de edad comprendida entre 40 y 74 años, reportan una prevalencia del GPAA entre el 1.3% y el 2.4%, dependiendo de la edad y de la población (11) (12) (13).

Los datos de prevalencia del GPAA en España están limitados a pocos estudios epidemiológicos. Uno de los más importantes, por su base poblacional y por tamaño de la muestra estudiada, fue llevado a cabo por Antón et al. en la población de Segovia, donde la prevalencia del GPAA oscilaba entre el 2.1% de los sujetos mayores de 40 años y el 3.7% de los mayores de 70 años (13).

El GNT es más frecuente en el continente asiático (14). Se estima que el 70% de todos los casos de GPAA en China y el 92% en Japón son GNT (9), una proporción significativamente mayor en comparación a la encontrada en Europa (30-39%) (15)(12)(16) o en África (57%) (17).

El glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) representa una menor parte de los casos de glaucoma. Sin embargo, los pacientes con GPAC tienen más riesgo de discapacidad visual a lo largo de su vida respecto a los que sufren GPAA, concretamente su riesgo es del 25% y 10%, respectivamente (18). La prevalencia global estimada del GPAC es del 0.5%, con un máximo registrado en la población de Asia (1.1%) (7). Una revisión sistemática de la literatura de 2012 encontró una prevalencia del GPAC de 0.4% en sujetos de descendencia europea de más de 40 años y de 0.94% en mayores de 70 años (19).

1.4 Factores de riesgo del glaucoma primario de ángulo abierto

El estudio de los factores de riesgo asociados al glaucoma proporciona información preciosa que ayuda a comprender la historia natural de la NOG. Además, permite estratificar el riesgo de padecer o de progresar hacia fases más avanzadas de la enfermedad, lo que resulta especialmente útil para crear protocolos de detección, seguimiento y de tratamiento del GPAA. Los factores de riesgo identificados aportan información complementaria, y en ocasiones algo heterogénea, según el tipo y el diseño de los estudios publicados. Los estudios de prevalencia permiten determinar la distribución del GPAA en las diferentes poblaciones y áreas geográficas, en cambio los estudios longitudinales de incidencia identifican con mayor precisión los factores de riesgo responsables del desarrollo del GPAA. El seguimiento de los casos de HTO ha revelado qué factores son predictivos del desarrollo de GPAA en estos pacientes, mientras que el seguimiento de la progresión del daño glaucomatoso ha permitido identificar los factores pronósticos en los pacientes con glaucoma. A continuación, se hace una revisión de los factores de riesgo identificados para el glaucoma y, en particular, para el GPAA.

1.4.1 Presión intraocular

La PIO es el único factor de riesgo modificable del glaucoma. Los valores normales de PIO (entre 10 y 21mmHg) fueron establecidos, de forma algo arbitraria, sumando 2 desviaciones estándar por encima y por debajo del valor medio de PIO encontrado en estudios poblacionales (20).

En consecuencia, se considera que la PIO está elevada cuando su valor supera de forma repetida los 21mmHg. Una PIO elevada se ha relacionado con el desarrollo de la NOG en un 20%-70% de los casos, según los diferentes estudios publicados (21)(22)(23). Sin embargo, el riesgo de desarrollar glaucoma está directamente relacionado con valores mayores de PIO incluso cuando ésta no supera los 21mmHg, como es el caso del GNT (24)(21)(22). Diferentes estudios aleatorizados controlados realizados años atrás nos pueden ayudar a entender la importancia del control de la PIO en los pacientes con HTO y GPAA.

El estudio *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) demostró en los pacientes con HTO que, bajar la PIO al menos un 20% respecto al valor basal puede reducir a la mitad el riesgo de

desarrollar GPAA a los 5 años (incidencia 4.4% en los sujetos tratados vs 9.5% de los no tratados, $p < 0.0001$) (2). Una publicación sucesiva del mismo equipo investigador (25), que alargaba el seguimiento de los pacientes a 13 años y cuyo protocolo ofrecía tratamiento hipotensor también al grupo control del estudio original, demostró que retrasar el tratamiento hipotensor hasta 7.5 años no aumentaba la gravedad del glaucoma en los pacientes con HTO que finalmente desarrollaban la NOG. Recientemente han sido publicados los resultados del seguimiento de los pacientes del OHTS desde su inclusión inicial en el estudio (26). La incidencia acumulada a 20 años del GPAA en los pacientes con HTO fue del 45.6% (algo más en los sujetos de ascendencia africana, 55.2%), mientras que una cuarta parte de todos los pacientes que completó el seguimiento (25.2%), desarrolló un daño campimétrico glaucomatoso.

En el *Advanced Glaucoma Intervention Study* (AGIS), los pacientes con GPAA en seguimiento cuyos valores de PIO eran menores, redujeron significativamente la probabilidad de progresión del daño campimétrico a 2 y 6 años (27).

En el *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT), la disminución de la PIO con betaxolol y trabeculoplastia láser, redujo globalmente el riesgo de progresión del glaucoma a la mitad, con una reducción del 10% del riesgo de progresión por cada 1 mmHg de disminución de la PIO (28). Está demostrado que la PIO experimenta fluctuaciones a lo largo de las 24 horas del día, y que sus valores varían dependiendo de la posición, siendo más alta en posición supina y durante el descanso nocturno. En diferentes estudios, una mayor fluctuación de la PIO a lo largo del día (29), y también entre las visitas de seguimiento (30), se ha asociado con un mayor riesgo de progresión del daño campimétrico. Sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en el EMGT (31), mientras que, en el AGIS (32), se ha podido demostrar solamente para los pacientes con valores de PIO media bajos.

1.4.2 Edad

El GPAA es poco frecuente en sujetos de menos de 40 años (7) y el riesgo de desarrollar la patología aumenta progresivamente con la edad (24)(21). Los autores del *Barbados Eye Study* (BES) evaluaron una población de 4709 sujetos de descendencia africana entre 40 y 84 años y encontraron que la incidencia de glaucoma a 9 años aumentaba de forma significativa con la edad, desde el 2.2% para los individuos de entre 40 y 49 años, hasta el 7.9% para los mayores de 70 años (21).

En los sujetos de ascendencia caucásica de la población de Rotterdam, el riesgo a 5 años de desarrollar glaucoma aumentó desde el 1% para los sujetos de menos de 60 años, hasta el 3% para los de 80 años (22). Mientras que el riesgo de diagnóstico de GPAA a 10 años aumentaba del 1.9% al 6.4%, respectivamente para los mismos intervalos de edad (33).

En los habitantes de origen latino del *Los Ángeles Latino Eye Study* (LALES) se encontró una incidencia de GPAA 15 veces mayor entre los sujetos mayores de 80 años respecto a los de edad comprendida entre los 40 y 49 años (34). Adicionalmente, en el momento del diagnóstico, los pacientes de edad más avanzada suelen tener un grado de daño y afectación del campo visual mayor respecto a los pacientes más jóvenes (35)(36).

La edad es un factor de riesgo para la progresión del daño campimétrico en los pacientes en seguimiento por GPAA (37)(28)(38), aunque parece que ésta no influye significativamente en el riesgo de progresión de los pacientes con GNT sin tratamiento hipotensor (39).

El aumento de la PIO con la edad podría explicar la relación encontrada en los diferentes estudios entre edad y glaucoma. Sin embargo, los estudios realizados en Japón, donde el GNT representa hasta el 92% de todos los casos de GPAA, confirman que la edad sigue siendo un factor de riesgo significativo para el desarrollo del glaucoma incluso en presencia de valores normales de PIO (9).

1.4.3 Etnia

Los sujetos de ascendencia africana e hispana tienen una prevalencia (7) y una incidencia (34) de GPAA superior respecto a los sujetos de ascendencia caucásica. En Baltimore, los habitantes de ascendencia africana tienen una prevalencia del GPAA 4.5 veces mayor que los de ascendencia caucásica (15). Los sujetos de ascendencia latina tienen una incidencia de glaucoma superior a los caucásicos, pero inferior a los de origen africano (34).

1.4.4 Sexo

Algunos estudios reportan una mayor prevalencia de GPAA en los hombres respecto a las mujeres. A pesar de esto, en la actualidad, los resultados siguen siendo heterogéneos en los

distintos estudios y todavía no ha sido posible demostrar que el género suponga un factor de riesgo para el GPAA (40)(41)(42).

1.4.5 Nervio óptico

La alteración de la cabeza del nervio óptico (CNO) es signo diagnóstico y una característica que define la presencia de la neuropatía en la mayoría de los pacientes. En muchos estudios se identifica como un biomarcador de la enfermedad, pues en él se reflejan cambios típicos del glaucoma desde etapas iniciales de la misma. No es un factor de riesgo como tal sino una manifestación de la enfermedad en sí misma.

La gran variabilidad en su aspecto, tamaño, excavación de la CNO, dificulta muchas veces diferenciar aquellas alteraciones que pueden haberse producido por la NOG de las que derivan de otra causa. Aun así, el aumento de la excavación, tanto vertical como horizontal de la papila óptica, representa un indicador de la presencia y/o la progresión del GPAA (43).

En los participantes del estudio prospectivo *Advanced Imaging for Glaucoma Study (AIGS)*, la presencia de alteraciones topográficas en la CNO, así como la alteración de la capa de fibras nerviosas (CFN) del cuadrante inferior, fueron predictores de la progresión del defecto campimétrico en los sujetos con sospecha de glaucoma (44). Otra característica de la CNO, que ha demostrado constituir un mayor riesgo para el desarrollo y para la progresión del GPAA y en particular del GNT, es la presencia de hemorragias peripapilares (28)(45).

1.4.6 Espesor corneal central

El valor medio del espesor corneal central (ECC) en la población general varía entre 530 y 544 micras, dependiendo del método de medición empleado (46) y estudio que se consulte. El ECC disminuye fisiológicamente con la edad, entre 6 y 10 micras (47)(48) cada 10 años, siendo la disminución más marcada cuanto más avanzada es la edad. Además de la edad, también la etnia parece influir en el ECC, observándose espesores inferiores en sujetos de ascendencia africana respecto a la caucásica o a la asiática (49). El ECC puede influir en la medición de la PIO, que se realiza habitualmente en la práctica clínica, particularmente si se realiza con tonómetros de

aplanación. Los valores de PIO están generalmente sobrestimados en córneas más gruesas y subestimados en córneas finas. En la práctica clínica se asume que hasta 2-3mmHg podrían justificarse por la heterogeneidad del ECC. Aunque sería ideal tener un tonómetro independiente del ECC, en el seguimiento de los pacientes es importante medir la PIO siempre con el mismo instrumento y estimar la PIO objetivo en base a las medidas obtenidas con ese tipo concreto de tonómetro. No se ha podido encontrar una correlación lineal entre el espesor corneal y los valores de PIO, sobre todo en los casos de PIO muy bajas (50) y, actualmente, no se aconseja el uso de algoritmos para corregir los valores de PIO según el ECC (51).

En el estudio OHTS y en el *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS), el ECC fue identificado como un factor de riesgo para el desarrollo del GPAA en los pacientes con HTO. El aumento del riesgo no estaba relacionado solamente con la infraestimación de la PIO, sino que se asociaba a una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso del nervio óptico en los sujetos con corneas finas (43)(52).

1.4.7 Miopía

La miopía es un factor de riesgo para el desarrollo del GPAA, pero también para otras patologías que pueden contribuir al deterioro de la función visual en los pacientes con glaucoma, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el desprendimiento de retina o la catarata. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, la miopía en general, pero sobre todo la alta miopía, se ha asociado a un mayor riesgo de padecer GPAA (53). En el *Rotterdam Study*, se demostró una mayor incidencia del daño campimétrico en los pacientes con más de 4 dioptrías (D) de miopía (33). En otro estudio realizado en Beijing, los sujetos con más de 6D de miopía tenían una frecuencia de GPAA significativamente mayor respecto a los que tenían miopía más baja (hasta 3D) o los sujetos emétopes (54). Algunos autores sugieren que una mayor longitud axial se asocia a una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso del nervio óptico, lo que podría explicar la mayor tasa de GPAA encontrada en los sujetos miopes altos y con PIO elevada del estudio LALES (55).

Adicionalmente, la variabilidad en el tamaño, la profundidad y forma de la CNO, así como la presencia de atrofia peripapilar tan frecuente en los ojos miopes, dificultan la valoración clínica de la CNO, tanto de cara al diagnóstico como a la detección de la progresión de estos pacientes.

1.4.8 Hipertensión arterial

El papel de la hipertensión arterial y su asociación con un mayor riesgo de desarrollar GPAA, en particular por la alteración del flujo retiniano y el posible daño isquémico secundarios, no está todavía bien definido (56). De hecho, actualmente sigue habiendo controversia sobre la influencia de la hipertensión arterial en la patogenia del GPAA. Si por un lado varios autores han encontrado una posible asociación entre las dos condiciones (57)(58), en cambio otros estudios poblacionales como el BES (59) y Framingham (60) no lo confirman.

A diferencia de la presión arterial sistémica, la presión de perfusión ocular (PPO), que se define como la diferencia entre la presión arterial ocular y la PIO, sí parece estar claramente relacionada con el glaucoma (61). La PPO puede alterarse debido al compromiso de los mecanismos de autorregulación del flujo local y a los fenómenos vasoespásticos, frecuentes en las migrañas y en el fenómeno de Raynaud, condiciones que también se han relacionado con un mayor riesgo de padecer GNT (39).

La hipotensión nocturna se ha relacionado, también, con un mayor riesgo de GTN y con una mayor tasa de progresión del daño campimétrico en estos pacientes (62)(63)(64). Se especula que la ralentización de la actividad del sistema nervioso simpático durante el sueño podría favorecer, a través de la disminución de la PPO causada por la hipotensión nocturna, la progresión de la neuropatía en los pacientes más susceptibles al daño glaucomatoso.

1.4.9 Diabetes

Numerosos estudios han evaluado la asociación entre diabetes y GPAA. Los resultados han sido en general bastante heterogéneos. En el *Blue Mountains Eye Study* se encontró una mayor prevalencia del glaucoma en los sujetos diabéticos (odd ratio 2.12, IC 95% 1.18-3.79) (58). Sin embargo, en el *Baltimore Eye Survey* (BES) prácticamente no se encontró asociación entre glaucoma y diabetes (odd ratio de 1.03 IC 95% 0.85-1.25) (59). Finalmente, los resultados del OHTS encontraron que la diabetes podía incluso ser un factor protector para el glaucoma (52). Resultados tan diferentes pueden ser debidos a sesgos ocurridos en la metodología de los estudios. Por ejemplo, en el BES no se encontró relación entre diabetes y glaucoma, pero se pudo demostrar entre los sujetos diagnosticados de GPAA previo a la inclusión en el estudio, lo

que podría sugerir un posible error en la selección de la muestra. Actualmente, por todo lo descrito anteriormente, la asociación entre diabetes y GPAA sigue siendo controvertida.

1.4.10 Antecedentes familiares y genética

El GPAA es una enfermedad poligénica multifactorial. En muchos estudios, los antecedentes familiares de glaucoma se identificaron como un factor de riesgo significativo e importante. En el *Rotterdam Eye Study* los participantes con antecedentes de glaucoma, cuyos familiares fueron visitados por los mismos investigadores para comprobar la presencia de la enfermedad, tenían un riesgo de GPAA 10 veces mayor respecto a los que no tenían antecedentes (65).

En el *Barbados Family Study* el 29% de los participantes incluidos tenían al menos un familiar con glaucoma y el 10% dos o más (66). Después de 9 años de seguimiento, la incidencia de GPAA fue significativamente mayor en los participantes con antecedentes familiares (RR 2.4%, CI 95% 1.3-4.6%) (67). Entre los genes que se asocian al glaucoma, los más estudiados son: el gen de la miocilina (MYOC) responsable de un aumento de la resistencia de la salida del acuoso a través de la malla trabecular, el gen de la optoneurina (OPTN) inductor de un aumento del daño oxidativo en el GNT, los genes WDR36, GLC3A y el gen CYP1B1 que se han asociado con casos de glaucoma primario congénito (42). En realidad, nuestros conocimientos acerca de los genes implicados en el glaucoma son limitados y se estima que actualmente se ha descubierto alrededor del 10% de las mutaciones genéticas asociadas con la enfermedad (68).

En los últimos años, el desarrollo de la genómica, y en particular de las técnicas de asociación genómica amplia (GWAS, por su denominación en inglés), han permitido identificar un elevado número de polimorfismos genéticos asociados al GPAA (42). Estos estudios se llevan a cabo en grandes bases de datos genéticas de sujetos enfermos, provenientes de biobancos de las diferentes regiones del mundo. Hasta ahora han permitido identificar más de 80 *loci* asociados con el GPAA o uno de sus subtipos (42). Los datos de ascendencia cruzada obtenidos permiten identificar las variantes genéticas asociadas a grupos étnicos diferentes y, además, encontrar *loci* adicionales que ayudan a mejorar el conocimiento de la patogenia del GPAA (69).

1.5 Fisiopatología del glaucoma

La característica común a todas las formas de glaucoma es el desarrollo de la neuropatía óptica progresiva. Se debe a la pérdida tanto de los núcleos de las CGR como de sus axones y es la responsable del aumento en la excavación de la papila óptica, del adelgazamiento del anillo neuroretiniano de la CNO y el adelgazamiento de la CFN que se observa en el glaucoma (70). La muerte de las CGR se produce principalmente por apoptosis, de una forma programada e irreversible. Entre los factores que han sido identificados como responsables del proceso de apoptosis, se incluyen el daño mecánico al transporte axoplásmico, el daño isquémico producido por alteraciones de la vascularización local y una aumentada susceptibilidad al daño causada por influencias genéticas y alteraciones inmunes (71)(72).

En la base de la papila se localiza la lámina cribosa, una estructura de colágeno que permite la salida de los axones de las CGR del globo ocular hacia la órbita. En el glaucoma, la lámina cribosa sufre un proceso de remodelación y su deformación causa la interrupción del transporte axoplásmico en las fibras nerviosas que, con mucha probabilidad, representa el detonante del proceso de apoptosis celular (73). En los ojos con glaucoma se han demostrado dichos cambios de la lámina cribosa y se han asociado con el aumento de la PIO (74). Una vez iniciado el proceso de degeneración celular, el ambiente tóxico producido por la liberación de sustancias como el glutamato, el óxido nítrico, los radicales libres, junto con la alteración de la respuesta inmune, podrían favorecer la degeneración secundaria y la propagación de la apoptosis a las células adyacentes.

Estudios experimentales en ratas, han demostrado que la inhibición de la formación del óxido nítrico y de los antagonistas del receptor del n-metil-d-aspartato (NMDA) pueden retrasar la apoptosis celular y reducir la pérdida de las CGR (75). Está probado que la supervivencia de las CGR depende del aporte neurotrófico proporcionado por las células gliales, astrocitos y microglía cuya alteración es un hallazgo frecuente en el glaucoma y se asocia a la pérdida de las CGR (76). Se ha visto que la supervivencia de las CGR podría mejorar gracias a una sobreexpresión de factores neurotróficos, a la inhibición del oncogén BAX y a la inhibición de la calcineurina (77)(78)(70).

Las mutaciones y las variantes genéticas también han sido asociadas a mayores niveles de PIO y a una mayor susceptibilidad de las CGR al daño glaucomatoso. La mutación del gen de la

myocilina (MYOC) (42), como ya se ha comentado, podría ser responsable de la alteración de la estructura de la malla trabecular que, en algunos pacientes con GPAA, podría ser responsable del aumento de la PIO.

Estos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos pueden resultar útiles para desarrollar futuras terapias génicas del glaucoma. Mediante la tecnología de la transferencia génica, en gran medida gracias al empleo de vectores virales, se prevé la posibilidad de sustituir los genes defectuosos o inducir la expresión de neurotrofinas específicas con la finalidad de incrementar la supervivencia de las CGR en los pacientes con glaucoma (79)(78).

En resumen, la patogenia del glaucoma es multifactorial y, probablemente, muchos de los factores identificados participen en distinto grado en el desarrollo del daño en cada individuo. El conocimiento más profundo sobre cada uno de ellos, y su grado de participación en cada caso, podrían ayudar en el futuro a aplicar tratamientos más individualizados y adaptados a la realidad ambiental y genética de cada persona. Confiemos en que el progreso del conocimiento científico nos permita aplicar en un futuro próximo la medicina de precisión al tratamiento del glaucoma.

1.6 Diagnóstico del glaucoma

1.6.1. Consideraciones generales

El diagnóstico del glaucoma se basa en los resultados de la exploración clínica, de la evaluación estructural del nervio óptico y del estudio de la función visual mediante el examen del campo visual (80). El diagnóstico del glaucoma puede ser un desafío para el clínico y, a veces, sólo es posible sospechar su presencia. Esto ocurre sobre todo en las fases iniciales donde los cambios a nivel de la CNO y de las CFN pueden ser sutiles y, los defectos en la campimetría pueden no estar presentes aun o fluctuar de visita en visita. Siempre existe la probabilidad de que otra causa diferente del glaucoma pueda producir la neuropatía, sin embargo, esta posibilidad se reduce drásticamente cuando hay concordancia entre la exploración, el resultado de las pruebas estructurales y el de las funcionales (81). No es infrecuente que el diagnóstico definitivo de glaucoma se consiga solamente una vez demostrada la progresión del daño en el nervio óptico o en el campo visual.

1.6.2. Evaluación clínica del nervio óptico

El examen clínico del nervio óptico es el pilar de la evaluación del paciente con glaucoma (5) y suele realizarse mediante lámpara de hendidura, empleando lentes específicas de contacto, o sin contacto corneal, y con pruebas de imagen. Se deben examinar la papila (CNO), la capa de fibras nerviosas de la retina y, si es posible, la capa de células ganglionares de la retina.

La medición del tamaño de la papila, así como la observación de la CNO y otras estructuras del fondo de ojo, se realiza gracias a la posibilidad de variar el tamaño del haz de luz de la lámpara de hendidura según una escala de valores indicada en el instrumento. Las lentes más comúnmente utilizadas son las de 60, 66, 78, 90D y superfield. La lente de 66D tiene un factor de conversión de 1.0 y su ventaja es de no necesitar ningún factor de corrección para obtener la medida real del diámetro papilar.

La papila óptica se considera una elipse vertical con un diámetro vertical promedio entre 1.5-2.0 mm, dependiendo de la etnia de los sujetos, y es más grande en población africana e india y

más pequeña en la población europea (82). La parte central de la papila óptica contiene la llamada excavación o hueco central sin axones de CGR. El tejido comprendido entre el borde de la excavación y el borde de la papila óptica se denomina anillo neuroretiniano (ANR) y contiene dichos axones. El ANR es el conjunto de tejido conectivo, de los vasos y, sobre todo, de los axones que convergen en la papila procedentes de la superficie de la CFN retiniana.

La importancia de medir el tamaño de la papila óptica es evidente a la hora de valorar la excavación de la papila. En las papilas más grandes las fibras nerviosas tienen una distribución más periférica, hay mucho espacio, y la excavación suele aparecer más grande, otorgando un aspecto de sospecha de glaucoma también en ojos totalmente sanos. En cambio, en las papilas más pequeñas las fibras nerviosas se encuentran amontonadas en un área menor lo que se traduce en una menor excavación fisiológica. El glaucoma en los pacientes con papilas pequeñas se asocia con mayor facilidad a progresión inadvertida, ya que es necesaria la pérdida de más fibras nerviosas para apreciar un aumento de la excavación en estos ojos.

En condiciones normales, en una papila sana (Figura 1) la excavación horizontal suele ser mayor

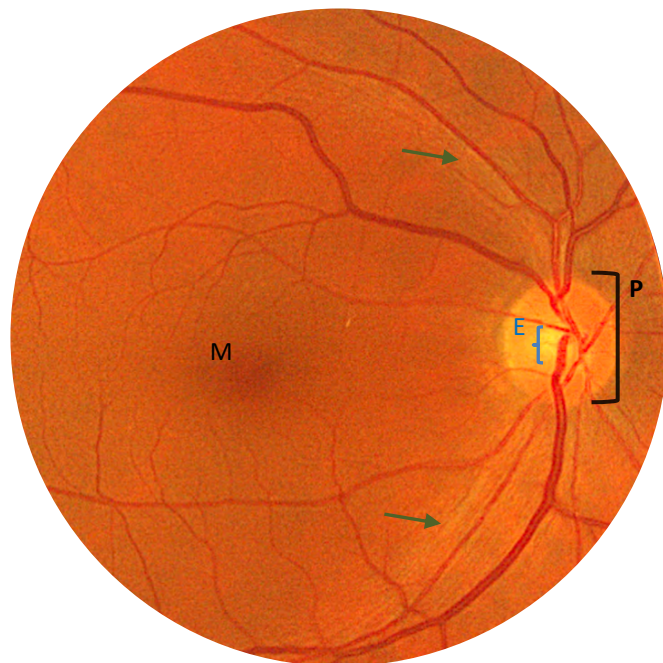


Figura 1. Detalle de retinografía de ojo derecho. Se observa una papila de aspecto normal, con cumplimiento de la regla "ISNT" y excavación papilar fisiológica (E). Se visualiza correctamente la capa de fibras nerviosas (flechas). P: diámetro externo del disco óptico. M: mácula.

o similar que la vertical. Además, la CFN del cuadrante inferior suele tener un espesor mayor que la del cuadrante superior, y esta a su vez mayor que el nasal y finalmente el cuadrante con menor espesor suele ser el temporal (83). Estas diferencias en el espesor de la CFN se traducen en unas proporciones distintas del grosor del ANR de la papila. Por practicidad mnemotécnica, Jost Jonas denominó a esta norma, que se cumple en la mayoría de los ojos normales, la regla ISNT (Inferior, Superior, Nasal, Temporal) (83) (Figura 2)

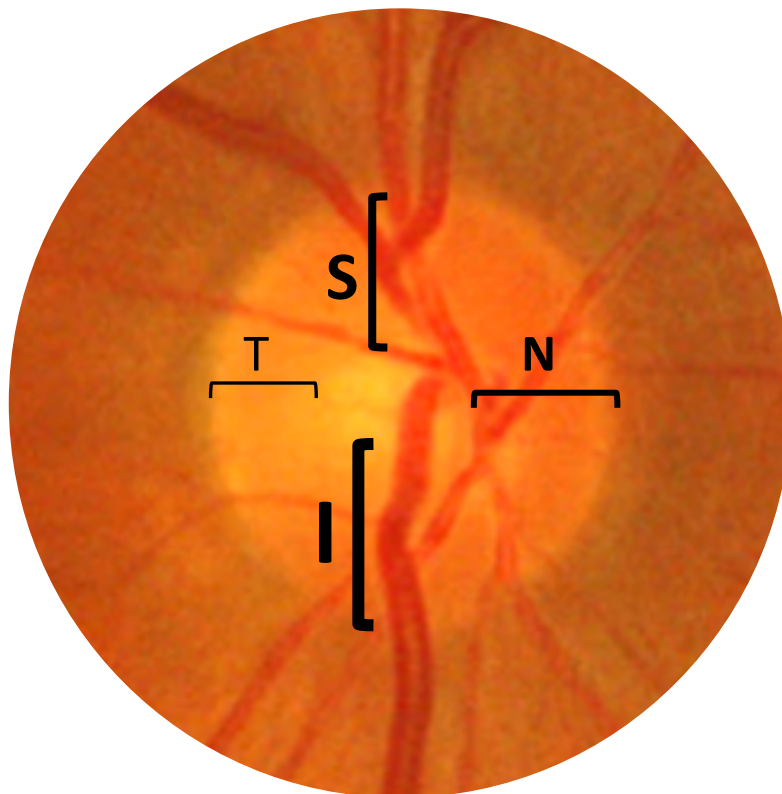


Figura 2. Imagen de una papila óptica normal de un ojo derecho. Se puede observar la relación fisiológica entre el espesor de los sectores del anillo neuroretiniano inferior (I), superior (S), nasal (N) y temporal (T) (Regla 'ISNT').

En el glaucoma inicial y moderado la pérdida de las CFN y el adelgazamiento del ANR ocurren típicamente a nivel de la región temporal inferior y temporal superior, lo que puede resultar en una alteración de la regla ISNT (84). En el glaucoma avanzado se suelen adelgazar todos los sectores del ANR.

Un índice importante en el examen de la CNO es la relación entre la excavación y la papila o índice E/P (Figura 3). La E/P se define como la fracción decimal de la relación entre el diámetro

de la excavación papilar y el diámetro externo del disco óptico. En la población normal, se encuentran promedios de E/P vertical de 0.42 y horizontal de 0.50 (82). Estos valores medios son de poca utilidad y la relación E/P no es suficiente para distinguir entre ojos sanos y patológicos ya que se ha observado una amplia variabilidad en la población general, y se han descrito valores desde 0.0 hasta 0.8 en ojos sanos (83).

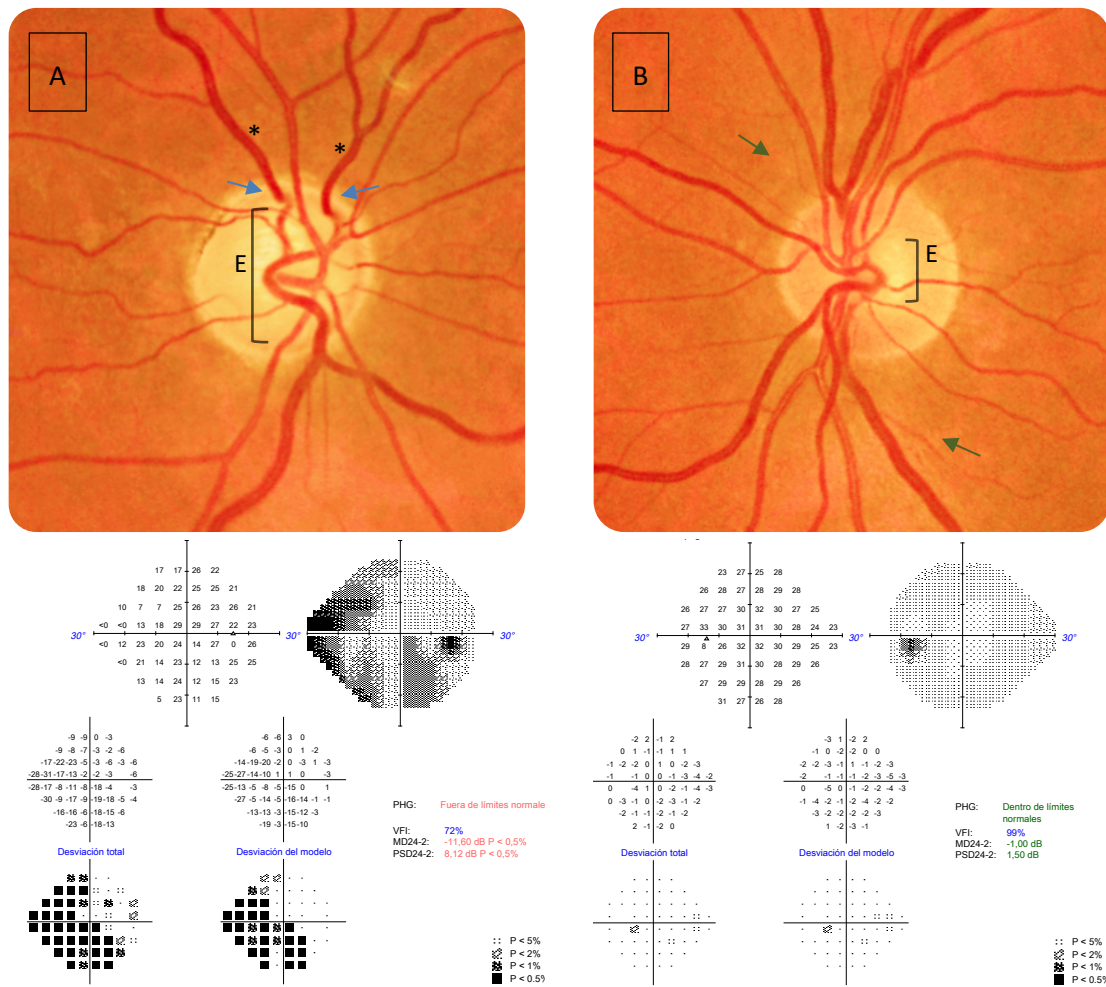


Figura 3. Retinografías y resultado de la campimetría de los dos ojos de un mismo sujeto.

A: se observa una papila óptica derecha glaucomatosa con aumento de la excavación papilar (E), vasos en 'bayoneta' (flecha azul) en la salida de papila superior, imposibilidad de visualizar correctamente la capa de fibras nerviosas peripapilares, cuyo adelgazamiento provoca un aumento de la transparencia de las paredes de los vasos (asterisco).

B: se observa una papila óptica izquierda de aspecto normal con una excavación papilar fisiológica, cumplimiento de la regla 'ISNT' y se aprecia la capa de fibras nerviosas superior e inferior (flecha verde). En la parte inferior de la imagen se observa el resultado de la campimetría de cada ojo, siendo alterada y patológica la del ojo derecho, y normal la del ojo izquierdo.

El valor de la E/P varía según el diámetro de la papila óptica, observándose mayores E/P en papilas grandes y de mayor diámetro vertical (82) y valores bajos en papilas pequeñas. Por esta razón, la relación E/P tiene una elevada sensibilidad para el diagnóstico del glaucoma en ojos con papilas grandes, pero también genera un alto número de falsos positivos (85) y, por ello, debe siempre tenerse en cuenta el tamaño de la papila a la hora de evaluar su excavación (86). En cualquier caso, el índice E/P es útil para establecer una sospecha o realizar un seguimiento, pero no es un buen índice para establecer un diagnóstico certero.

Hay otras alteraciones morfológicas de la CNO que se asocian al glaucoma y que pueden ser más útiles en la evaluación clínica, como la presencia de hemorragias, la atrofia peripapilar beta, el adelgazamiento localizado del ANR o las pérdidas focales de la CFN (87)(88).

1.6.3. Presión intraocular y tonometría

La PIO media en la población general ronda los 15.5mmHg (+/- 2.6mmHg), aunque suele ser algo más alta en individuos mayores de 40 años, y tradicionalmente se ha definido que una PIO mayor a 21mmHg (más de 2 desviaciones estándar por encima de la media) es una presión elevada (20)(89). Sin embargo, una presión por debajo de 21mmHg no permite descartar la enfermedad y, la presencia de valores superiores a 21mmHg no implica que esa persona vaya a desarrollar glaucoma.

Goldmann y Theo-Schmidt introdujeron en el año 1957 el tonómetro de aplanación de Goldmann (TAG), todavía considerado la referencia para la medición de la PIO en la práctica clínica actual. El TAG se puede acoplar fácilmente a las lámparas de hendidura y la medición se realiza previa aplicación de anestesia tópica y de un colirio o tira de fluoresceína. Iluminando con luz azul, se visualizan dos semicírculos en el prisma del tonómetro cuando este entra en contacto con la superficie corneal. Los semicírculos se desplazan por la acción de una rueda de ajuste y cuando finalmente sus bordes internos contactan entre sí, se obtiene lectura correcta de la PIO. La medida de la PIO mediante el TAG puede ser algo imprecisa en ojos con córneas muy delgadas o gruesas, con alteraciones del menisco lagrimal, un astigmatismo corneal elevado o una colocación excéntrica del cono durante el examen. Siempre es recomendable realizar un mínimo de 2-3 medidas para asegurar la reproducibilidad del valor obtenido.

Existen otros métodos para medir la PIO que se desarrollaron posteriormente al TAG con el objetivo de mejorar algunas de sus limitaciones. Entre los más empleados en la práctica clínica, encontramos:

- El tonómetro de Perkins (Clement Clarke, Edimburgh) un aparato similar al TAG, también de aplanación, tiene la característica de ser portátil y puede usarse con el paciente en posición sentada o supina. Es útil para pacientes con dificultad de deambulación, pediátricos o en los que son muy grandes o pequeños en estatura y/o peso, características que obligarían a adoptar posturas algo incómodas en la lámpara de hendidura.
- El tonómetro Tono-Pen (Reichert Technologies, Depew, NY), un tonómetro de contacto portátil que utiliza un medidor de tensión electrónico. Mide la fuerza que se genera en un anillo (tipo Mackay-Marg) al contactar con la córnea del paciente. Necesita anestesia tópica y es especialmente útil para la medición de la PIO en presencia de cicatrices o edema corneal. Aunque en general ha demostrado una buena concordancia con el TAG, el Tono-Pen tiende a subestimar los valores cuando la PIO es alta (90).
- El tonómetro de contorno dinámico (Pascal DCT; Swiss Microtechnology AG, Port, Suiza) es un tonómetro de contacto que se monta en la lámpara de hendidura. La medida de la PIO se obtiene de un transductor de presión digital localizado en la punta del instrumento. Al no tener que aplanar la superficie corneal, este tonómetro es menos dependiente de las propiedades mecánicas y del espesor de la córnea. Es un instrumento bastante preciso, aunque suele subestimar la PIO en condiciones de hipertensión ocular y tiene una mayor variabilidad entre las mediciones que el TAG (91).
- El tonómetro de aire es un instrumento que no precisa contacto con la córnea del paciente y no necesita de la instilación de anestesia tópica. Genera un chorro de aire y mide la fuerza necesaria para deformar la córnea hasta un punto fijo. Estos tonómetros son los más empleados en optometría y no requieren un entrenamiento especial del operador. Se suelen emplear en campañas de cribado del glaucoma. Tienen un coeficiente de

repetitividad de entre 3 y 4mmHg (90). Comparado con el TAG, las mediciones obtenidas por estos tonómetros han demostrado un buen índice de concordancia, aunque con tendencia a subestimar en ojos con PIO alta y sobreestimar en presencia de PIO bajas o normales (90).

- El *Ocular Response Analyzer* (ORA, Reichert Technologies, Depew, NY) es un tonómetro de no contacto que analiza de forma dinámica la deformación de la córnea generada por un impulso de aire y adapta el valor de la PIO obtenida con los datos relativos a las propiedades biomecánicas de la córnea, como la histéresis corneal y el factor de resistencia de la córnea. La medición de la PIO, al ser independiente del espesor corneal, podría ser más precisa. Además, la medición de la histéresis corneal proporcionada por el ORA podría tener una utilidad clínica ya que se ha demostrado que una menor histéresis corneal está asociada a una peor evolución y a una mayor tasa de progresión del daño campimétrico en los pacientes con glaucoma (92)(93).
- La tonometría de rebote (tipo ICare, Helsinki, Finland) no necesita de anestesia tópica y es especialmente útil en oftalmología pediátrica. La determinación de la PIO se basa en la medición de la velocidad de desaceleración del rebote de una sonda magnética que impacta contra la córnea. Los datos obtenidos con el tonómetro ICare son ligeramente mayores comparados con el TAG (0.5-1.5 mmHg) y bastante mayores respecto a los del tonómetro Perkins (3 mmHg) (94). Sus resultados son algo más variables que los de la TAG.

1.6.4. Gonioscopía

La gonioscopía es una exploración imprescindible en todos los pacientes con sospecha de glaucoma para descartar un cierre angular como causa del aumento de la PIO y describir el estado y amplitud de la zona de drenaje y la malla trabecular. En la periferia de la córnea, la luz se dirige directamente al ángulo y se refleja hacia el observador sufriendo un fenómeno de reflexión total, lo que hace imposible la observación directa del ángulo en la lámpara de

hendidura. Por este motivo, para observar el ángulo se necesitan lentes específicas de gonioscopía.

Existen fundamentalmente dos técnicas de gonioscopía, la directa y la indirecta.

En la gonioscopía directa, una gonio-lente se acopla al ojo previa aplicación de una sustancia (solución salina o meticelulosa) entre la lente y la superficie de la córnea. Esta técnica se realiza con el paciente en posición supina, generalmente en el quirófano, y es útil para exploración de bebés bajo anestesia general. Las lentes (Koepe, Swan-Jacob, Richardsson, Wurst, Bakan) permiten la visualización directa de las estructuras del ángulo, siendo muy utilizadas durante las maniobras quirúrgicas, como por ejemplo las goniotomías.

En la gonioscopía indirecta, la luz proveniente del ángulo es reflejada mediante unos espejos hacia el observador. Se emplea habitualmente en la consulta de oftalmología ya que permite la exploración del paciente sentado y utilizando la lámpara de hendidura. Las lentes más utilizadas son la de tres espejos de Goldmann y las de 4 espejos de Posner, Sussman o Zeiss. Estas últimas lentes permiten realizar una gonioscopía dinámica que se utiliza para distinguir entre aposición del iris y sinequias (adherencias) entre iris y la córnea.

La lente de Goldmann requiere la aplicación de un gel para garantizar el correcto acople con la superficie corneal y permitir la rotación de la lente 360º para observar el ángulo en su totalidad. En cambio, la lente de cuatro espejos visualiza contemporáneamente los cuatro cuadrantes cardinales del ángulo sin tener que ser rotada y sin necesitar la aplicación previa de gel. Actualmente, la lente Magnaview permite una visualización del ángulo en dos mitades con gran precisión y aumento.

Los sistemas más empleados en la práctica clínica para clasificar el grado de cierre del ángulo irido-corneal son el de Shaffer y de Spaeth. Están basados en la amplitud del ángulo y en la visualización de las estructuras que lo componen. Aun así, es importante buscar otros hallazgos patológicos como puede ser un excesivo grado de pigmentación de la malla trabecular, la presencia de eventuales sinequias o áreas de recesión angular. El ángulo irido-corneal se compone de varias estructuras (desde anterior hacia posterior): la línea de Schwalbe, la malla trabecular, el espolón escleral, la banda del cuerpo ciliar y el iris periférico.

El método de Shaffer (Tabla 2) se basa en las estructuras del ángulo que pueden ser identificadas en la exploración. Este método es menos detallado respecto al de Spaeth, pero al ser más práctico es el que se emplea habitualmente en clínica. El método de Spaeth, además de las

estructuras propias del ángulo y de su amplitud en grados, incorpora otras informaciones como el tipo de inserción iridiana y la configuración del iris periférico.

Tabla 2. Sistema de clasificación del ángulo irido-corneal de Shaffer.

Grado de cierre	Características del ángulo irido-corneal
Grado 4 (45º)	Se observa el cuerpo ciliar. Cierre angular muy improbable.
Grado 3 (21º- 45º)	Se observa el espolón escleral. Cierre angular improbable.
Grado 2 (20º)	Se observa el trabeculum. Cierre angular posible.
Grado 1(10º)	Se observa la línea de Schwalbe. Cierre angular probable.
Hendidura (<10º)	Cierre angular muy probable
Grado 0 (0º)	Iris en contacto con la malla trabecular. Cierre angular presente.

El método de clasificación de Van Herick utiliza el espesor corneal periférico como unidad de medida para estimar la profundidad de la cámara anterior (95). Al iluminar el extremo temporal del ojo en la lámpara de hendidura, un fino haz de luz atraviesa el espesor corneal hasta llegar al iris periférico. El evaluador estima la relación que hay entre la distancia endotelio-iris (la cámara anterior) y el espesor corneal (Tabla 3). Con esta técnica es posible estimar la

Tabla 3. Método de clasificación del ángulo irido-corneal de Van Herick.

Relación entre la profundidad de la cámara anterior y el espesor corneal	Grado	Clasificación del ángulo
0	0	Cierre angular
<1/4	1	Cierre angular probable
1/4	2	Cierre angular posible
1/2	3	Cierre angular improbable
1	4	Cierre angular muy improbable

probabilidad de cierre angular. Por su sencillez y rapidez, y por no necesitar el uso de ninguna gonio-lente específica, se aconseja emplear el método de Van Herick en todos los pacientes con glaucoma fuera de la consulta especializada. Sin embargo, esta clasificación representa más un

examen de despistaje previo a la gonioscopía, que es imprescindible para una valoración adecuada del ángulo irido-corneal.

1.7 Valoración del daño estructural en el glaucoma con métodos de imagen

Dado que los hallazgos en la CNO y en la CFN cambian con el paso del tiempo, es imprescindible, o al menos muy recomendable, utilizar métodos de imagen que nos permitan comparar los hallazgos obtenidos en las distintas visitas.

1.7.1 Retinografía

El evento determinante en la neuropatía glaucomatosa es la pérdida de las CGR y de sus axones que se visualiza mejor, por ser más evidentes, a nivel de la CNO. Se ha demostrado que la alteración estructural a nivel de la CNO puede ocurrir antes de la aparición del defecto campimétrico (96).

Durante años y hasta el presente, el empleo de fotografías estereoscópicas o no de la CNO mediante retinografía ha representado una buena herramienta para documentar la presencia y la progresión del daño glaucomatoso. Los equipos de retinografía analógica han ido perfeccionándose con el tiempo y, actualmente, se dispone de cámaras que realizan imágenes en formato digital y con un elevado nivel de definición, que no necesitan siquiera midriasis pupilar (Figura 4).



Figura 4. Ejemplo de retinografía en formato digital de un ojo izquierdo, tomada con retinógrafo no midriático.

Una ventaja de las fotografías del fondo de ojo, a parte visualizar la excavación de la CNO, es identificar otras características morfológicas clínicamente relevantes, como por ejemplo hemorragias peripapilares, adelgazamientos focales del ANR, la presencia de atrofia peripapilar, y la distribución de los vasos a nivel de la papila. En general, los estudios describen una sensibilidad alrededor del 70-80% y una especificidad del 80-90% para el diagnóstico del glaucoma. La precisión diagnóstica de la retinografía puede variar bastante según los resultados de los diferentes estudios publicados y aumenta con la experiencia del evaluador, siendo mayor cuando la lectura de las imágenes es realizada por un especialista en glaucoma (97)(98). Aun así, la interpretación de la retinografía sufre de una marcada variabilidad intra e inter-observador y no aporta ninguna información cuantitativa del daño estructural del nervio óptico.

Los avances tecnológicos en las últimas tres décadas han permitido el desarrollo de técnicas de imagen altamente precisas y con resultados reproducibles, que permiten evaluaciones tanto morfológicas que cuantitativas de las características de la CNO y de la CFN. La más utilizada hoy es el OCT, pero cabe destacar que no fue el primer método objetivo de evolución del daño estructural. De hecho, antes se desarrollaron y utilizaron extensivamente el tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT) y la polarimetría láser de barrido (GDx).

1.7.2 Tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT)

El HRT, introducido en 1991, fue el primer tomógrafo láser de escaneo confocal empleado en la práctica clínica. A través de una luz producida por un láser diodo de 670nm, proporciona múltiples escaneos bidimensionales de planos focales consecutivos para construir un mapa topográfico desde la superficie anterior de la retina hasta la lámina cribosa.

Los parámetros del nervio óptico estudiados son: el área del disco, el área de la excavación, el área del ANR, el volumen de la excavación, el volumen el ANR, la profundidad media de la excavación del disco óptico, la relación área de la excavación y área del disco, la relación área del borde del ANR y área disco, el volumen de la relación copa-disco y el promedio de espesores de CFN de la retina inferior y superior. Para el análisis estereométrico de la CNO y de la CFN se requiere que el operador marque el contorno de la papila óptica.

Con los años se presentaron dos actualizaciones, el HRT-II y el HRT-III. El HRT-II tenía mejor rendimiento que el HRT-I, una resolución axial mayor y puede captar 64 imágenes en lugar que las 32 del primer modelo.

También se implementaron actualizaciones software como el análisis de regresión de Moorfields (MRA) y el Glaucoma Probability Score (GPS), que permiten estudiar los diferentes parámetros de la CNO y de la CFN y calcular la probabilidad de que la papila examinada sea glaucomatosa. Una limitación del MRA es que depende de un correcto trazado del ANR, más difícil de conseguir cuando la calidad de las fotos no es buena (99).

El modelo HRT-III permite el estudio tridimensional de la CNO, no necesita del trazado del contorno del disco óptico por parte el operador y además emplea una máquina de aprendizaje automático para determinar la probabilidad de tener glaucoma (100).

El HRT ha sido valorado en varios estudios multicéntricos. En particular, un estudio llevado a cabo en un grupo de pacientes del OHTS, demostró una buena correlación entre retinografías, MRA, GPS y otros parámetros estereométricos de la CNO en la estimación del riesgo de conversión a glaucoma en los pacientes con HTO (101).

Las ventajas del HRT son la rapidez de adquisición de las imágenes, la independencia de la midriasis pupilar y una buena precisión diagnóstica, validada en un gran número de pacientes (102). Sin embargo, en estudios sucesivos se ha demostrado que la capacidad diagnóstica del HRT puede variar según el tamaño de la CNO (103) y el estadio del glaucoma, siendo menos

precisa para glaucoma en estadio precoz (104). En la actualidad sus ventajas han sido mejoradas por las características del OCT, por lo que es poco utilizado.

1.7.3 Polarimetría láser de barrido (GDx)

Es una tecnología que se basa en la propiedad de la birrefringencia para medir el espesor de la CFN peripapilar. Los axones de las fibras nerviosas de las CGR contienen en su interior un elevado número de neurotúbulos distribuidos de manera paralela y ordenada que le confiere propiedad de birrefringencia, o sea la capacidad de dividir el haz de luz en dos componentes polarizadas que viajan a diferente velocidad. El retraso que se genera entre estas dos componentes de luz es medido por el equipo y es proporcional al espesor de la CFN.

Otras estructuras del polo anterior del ojo, como la córnea y el cristalino, tienen propiedades de birrefringencia y, para obtener el dato exclusivo de la CFN es necesario realizar una compensación del valor total de birrefringencia medido, sustrayendo la componente del polo anterior. El polarímetro de escaneo láser GDx (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), utiliza la polarimetría láser para obtener imágenes de alta calidad de la zona peripapilar de la retina en un área delimitada por un círculo de 3.2mm alrededor de la CNO. Las zonas superior e inferior del ANR tienen un espesor típicamente mayor respecto a las zonas nasales y temporales que, a nivel gráfico, se manifiesta con un típico patrón de doble joroba. Los resultados de los estudios sobre GDx han mostrado una buena capacidad diagnóstica para la detección y de la progresión del glaucoma, además de una buena correlación con los defectos encontrados en el campo visual (105)(106). En la actualidad sus ventajas han sido mejoradas por las características del OCT, por lo que es poco utilizado.

1.7.4 Tomografía de coherencia óptica en glaucoma

El OCT (por su sigla en inglés, Optical Coherence Tomography) es una tecnología que permite segmentar y reconstruir con precisión casi histológica las capas de la retina, siendo hoy en día la prueba de imagen más empleada para el diagnóstico del glaucoma y de numerosas patologías

retinianas (107). Los dispositivos OCT actuales permiten obtener informaciones cuantitativas altamente reproducibles de la CFN peripapilar, de la CNO y de las todas las capas de la retina. El funcionamiento básico del OCT es similar al de un ecógrafo, con la diferencia de usar luz en vez de ultrasonidos, lo que permite aumentar la velocidad de transmisión de la señal obteniendo resoluciones inferiores a las 10 micras. El OCT se basa en el principio de la interferometría y utiliza una luz de baja coherencia liberada por un diodo super-luminescente. La luz es separada en dos haces, uno se proyecta una hacia las estructuras del ojo y el otro a un espejo de referencia a una distancia conocida del diodo. Los haces de luz reflejados por el ojo y por el espejo de referencia son capturados por un fotodetector y las señales de interferencia son procesadas para crear una imagen llamada *A-scan*, que representa la medición de un específico punto en una determinada profundidad de la retina.

Esta tecnología, llamada TD-OCT (TD está por *Time Domain*, dominio de tiempo), fue descrita por primera vez en 1991 por D. Huang (108). Su característica principal era el movimiento continuo del espejo de referencia en diferentes profundidades que se empleaba para analizar las diferentes capas de la retina. Este dispositivo era capaz de medir 400 *A-scan* por segundo con una resolución de hasta 10 micras y de crear una imagen en dos dimensiones (2D), llamada *B-scan*. El barrido completo duraba aproximadamente 1,3 segundos.

En 2003, fue introducido el OCT de dominio espectral (SD-OCT, donde SD abrevia *Spectral Domain*). Esta nueva tecnología emplea un espectrómetro en lugar que un fotodetector y analiza los datos mediante la transformación de Fourier (el SD-OCT es llamado también *Fourier-Domain*). Los avances tecnológicos del SD-OCT, que no necesita de un espejo en continuo movimiento como el TD-OCT, han permitido mejorar la velocidad de adquisición y la resolución de las imágenes. Con el SD-OCT es posible adquirir diferentes planos de la retina de manera simultánea, obteniendo 25.000-50.000 *A-scan* por segundo con resoluciones de hasta 5 micras, suficientes para reconstruir imágenes en 3 dimensiones de las estructuras retinianas.

En 2012 fue introducida la tecnología OCT de fuente de barrido (SS-OCT, *Swept-Source*). Su característica principal es emplear la luz proveniente de un barrido generado por un láser con una longitud de onda de hasta 1050 nm, que duplica la velocidad de adquisición del SD-OCT y permite obtener escaneos de mayor definición de las estructuras retinianas más externas. Los SS-OCT de última generación consiguen visualizar con detalle el espesor de la coroides, distinguir

las alteraciones de la interfaz vítreo-retiniana y pueden penetrar estructuras densas como las hemorragias retinianas (109).

El OCT en general tiene una elevada reproducibilidad (110). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores de la CFN obtenidos varían según el aparato OCT utilizado y no son intercambiables entre dispositivos diferentes (111). Para la evaluación clínica del paciente con glaucoma, se utiliza el SD-OCT o el SS-OCT para evaluar y medir tres estructuras del globo ocular: la CFN peripapilar, el complejo de células ganglionares y la estructura de la CNO (80).

1.7.5 Estudio de la capa de fibras nerviosas peripapilares

La CFN peripapilar (Figuras 5-a y 6-a) es el protocolo de escaneo más empleado en la práctica clínica para el diagnóstico del glaucoma (80). Los parámetros de la CFN peripapilar con mejor precisión diagnóstica son el espesor medio y el espesor del cuadrante inferior. Michelessi, en un metaanálisis, reporta una sensibilidad de 0.72 (0.5-0.77) y una especificidad de 0.93 (0.92-0.95), tanto para la CFN media que para el sector inferior (112). Los mismos autores reconocen que la mayoría de los estudios publicados son estudios de casos y controles y que, por la separación neta que suele haber entre sujetos sanos y enfermos en este tipo de estudios, la precisión diagnóstica del OCT podría sobreestimarse.

La menor precisión diagnóstica de los cuadrantes nasales y temporales de la CFN se puede explicar en gran medida por la evolución habitual del daño glaucomatoso, que suele afectar primero a las CFN de los cuadrantes superior e inferior de la papila. En un estudio realizado en una población de sujetos con glaucoma precoz, Leite et al. (113) encontraron un área bajo la curva ROC (AUC, del inglés *area under the curve* o área bajo la curva de características operativas) de 0.69 para la CFN del cuadrante temporal, mientras que Leung et al. (114), en una muestra de pacientes con glaucoma más avanzado, encontraron una AUC bastante mayor (0.88 vs 0.69).

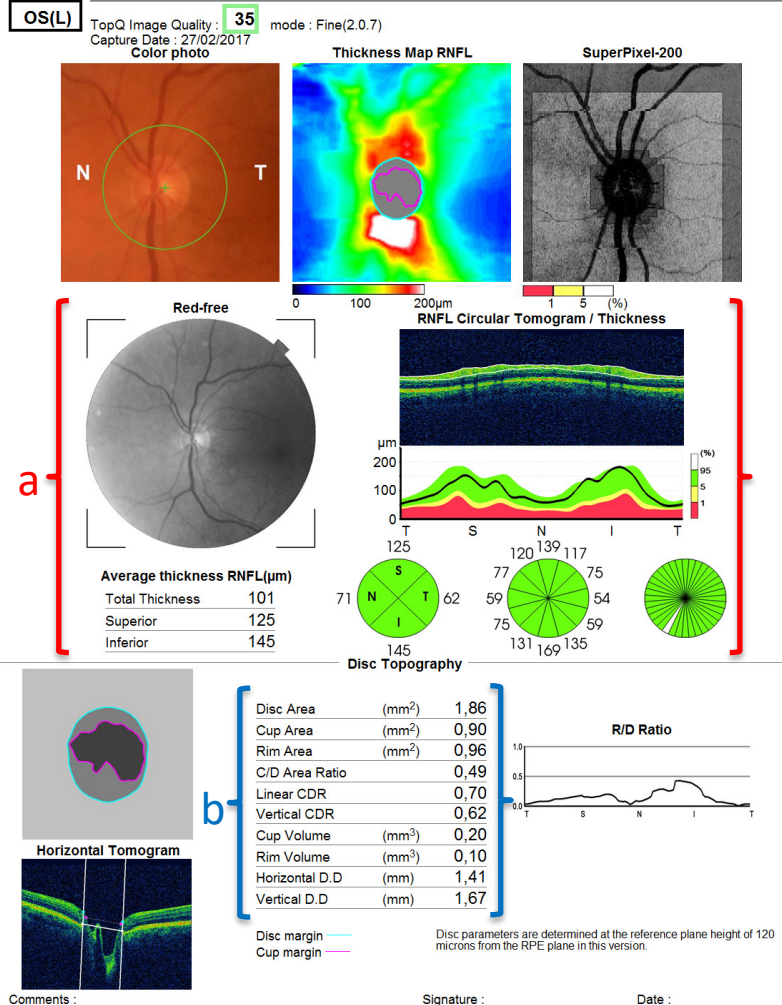


Figura 5. Informe de un 3D OCT-2000 de ojo izquierdo. Se visualizan las informaciones y los datos relativos al estudio de la capa de fibras nerviosas peripapilares (a) y de la papila óptica (b). NOTA: En la esquina arriba a la izquierda se puede visualizar la imagen de la papila óptica del paciente; arriba al centro el mayor espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares superior e inferior, marcado con colores de tonos calientes, y, a la izquierda la imagen de la papila en color aneritra. El color verde de los sectores de la CFN indica que los valores de este caso concreto se encuentran dentro de los límites normales del 95% obtenidos en una base de datos de sujetos normales.

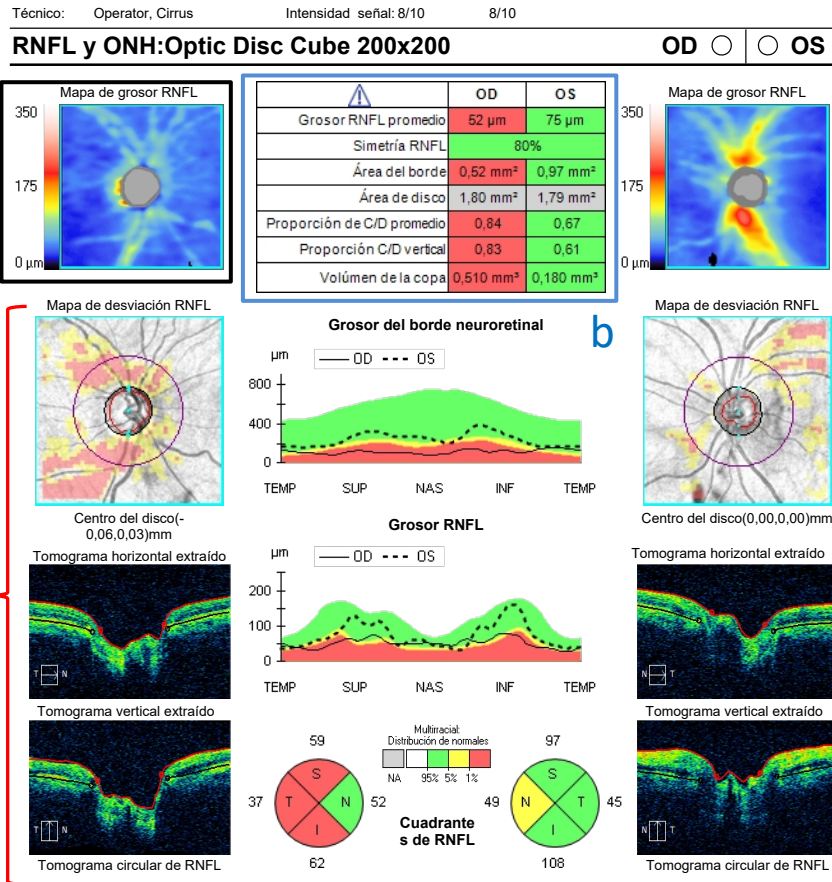


Figura 6. OCT Cirrus de un paciente con glaucoma del ojo derecho. El grosor de la capa de fibras nerviosas del ojo derecho aparece disminuida, marcada con colores de tonos azules (C) y sus valores se encuentran fuera de los límites del 95% de los valores de normalidad, tanto en el mapa de desviación (A), como en los cuadrantes de la CFN. El color amarillo indica valores entre el 95 y el 99% de los valores normales, y el color rojo indica que los valores de espesor están fuera del límite normal del 99%. En este caso todos los parámetros de la cabeza del nervio óptico (b) del ojo derecho están alterados (valores marcados con color rojo).

Entre los OCT más utilizados hay el Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), el RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA), el Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) y el 3D OCT-1000 y 2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan). Estos aparatos se basan en la tecnología de dominio espectral y, a pesar de que los datos obtenidos no son intercambiables entre OCT (111), se ha demostrado que todos tienen una precisión parecida para diagnosticar el glaucoma y detectar la progresión de la enfermedad (113)(80). La precisión diagnóstica del OCT aumenta en ojos con un daño glaucomatoso más avanzado y también en los que tienen un mayor defecto campimétrico (115)(116)(117).

1.7.6 Estudio de la papila óptica

En el estudio de la CNO, el OCT determina automáticamente los límites de las estructuras papilares. Entre los parámetros de la CNO (Figuras 5-b y 6-b), los que se analizan con más frecuencia son: diámetro del disco óptico, área del anillo, área de la copa, relación entre área de la copa y área del disco, relación vertical entre área de la copa y área del disco, relación horizontal entre área de la copa y área del disco, área vertical integrada del borde (el volumen en mm³ del tejido de fibras nerviosas del ANR), anchura horizontal integrada del borde (área total del borde en mm²).

Por lo general, los parámetros que han mostrado la mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del glaucoma, aunque con un cierto grado de variabilidad entre los diferentes estudios, son el área del ANR, la anchura del ANR, la relación entre área de la copa y área del disco, la relación vertical del índice E/P (118)(119).

1.7.7 Análisis de las células ganglionares maculares (Figura 7)

El análisis del espesor de la CFN peripapilar y de la papila óptica con el OCT se ha considerado el más sensible para el estudio del glaucoma, teniendo en cuenta que la totalidad de las fibras nerviosas del ojo convergen en el área peripapilar. Aun así, la medición del espesor de la CFN varía en relación al tamaño y la forma de la papila óptica y puede estar artefactada por la presencia de atrofia peripapilar, especialmente en los ojos miopes (120). Zeimer et al. fueron los primeros en proponer el estudio de la zona macular como complemento al estudio papilar y peripapilar para el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma (121). Los investigadores justificaron el interés en el análisis de las células ganglionares basándose en el hecho de que en los 4.5mm alrededor de la fóvea se encuentran hasta el 50% de todas las células ganglionares y que el área macular sufre una variabilidad anatómica entre los individuos menor que la papila óptica (122). Además, el estudio de las células ganglionares podría ser especialmente útil en las formas más incipientes de glaucoma, considerando que se estima necesaria una pérdida de

entre el 25-50% del total de las células ganglionares maculares antes de que aparezca y se pueda detectar el defecto campimétrico (123)(124).

Los primeros TD-OCT podían medir solamente el espesor macular total y, aun así, fueron capaces de encontrar una disminución del espesor macular en los pacientes con glaucoma (121). Sin embargo, debido a que las células ganglionares y sus axones constituyen solamente la capa más interna de la retina y que las restantes capas no se ven afectadas por el glaucoma, el espesor macular total tiene una precisión insuficiente para el diagnóstico del glaucoma (125). A diferencia del TD-OCT, los modernos equipos SD-OCT permiten segmentar todas las capas de la retina y estudiar solamente las capas más internas, formadas por las células ganglionares, sus axones y dendritas.

El complejo de células ganglionares está comprendido entre la membrana limitante interna y el límite externo de la capa plexiforme interna. En este espesor se ubican, desde el interior de la retina hasta el exterior:

- CFN, o capa de las fibras nerviosas, correspondiente a los axones de las células ganglionares.
- CCG, capa de los cuerpos de las células ganglionares que se compone de los cuerpos de las células ganglionares
- CPI, o capa plexiforme interna, formada por las dendritas de las células ganglionares.

Los SD-OCT disponibles en el mercado disponen de diferentes protocolos de segmentación y análisis del complejo de las células ganglionares, analizando las tres capas (CFN, CCG y CPI) por separado o en varias combinaciones.

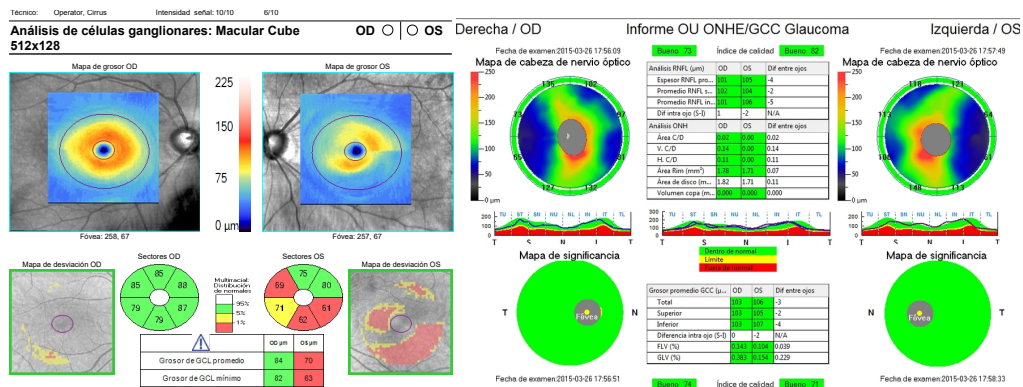


Figura 7. Ejemplos de informe de OCT de ambos ojos con examen de la capa de células ganglionares maculares de un Cirrus HD-OCT (imagen de la izquierda, se observa patología en ojo izquierdo) y SD-OCT Ivue (imagen de la derecha, normal en ambos ojos). En el caso de la derecha se observa también el análisis de la CFN peripapilar en la parte superior. En ambos ejemplos el color verde indica valores dentro de límites normales, el color amarillo indica valores entre el 95 y el 99% de los valores normales, y el color rojo indica que los valores de espesor están fuera del límite normal del 99%.

En el glaucoma, los valores de CFN y CCG del OCT tienen una buena correlación estructura-función y, en particular manera, el espesor de la CCG ofrece la posibilidad de estudiar la retina dentro de los 10º de la mácula, mientras que, el espesor de la CFN detalla mejor la disminución de la sensibilidad al estímulo lumínico fuera de los 10º de la mácula (126).

Los estudios realizados por Hood et al. (127) plantean la hipótesis de la existencia en la mácula de una zona de mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso, representada por un área localizada en el cuadrante macular inferior, que se continua y se corresponde con las CFN de la zona peripapilar inferior, notoriamente la más susceptible al daño glaucomatoso. A diferencia del área macular inferior, el área superior tiene una resistencia mayor al daño glaucomatoso, y se corresponde con las CFN peripapilar temporal, un de las últimas en afectarse en numerosos casos de glaucoma.

El estudio de los parámetros de la CFN peripapilar con OCT, tiene una mayor capacidad diagnóstica respecto al complejo de las células ganglionares, sin embargo, existen algunas condiciones que pueden reducir su precisión, como la presencia de atrofia peripapilar y las alteraciones morfológicas del disco óptico, en particular en los ojos miopes (128). Adicionalmente, el estudio de la CCG maculares puede ser útil para evaluar progresión en casos en los que la CFN ha llegado ya a su valor mínimo (efecto suelo).

En particular, el diagnóstico del glaucoma con OCT en pacientes miopes plantea una serie de problemas debido a la modificación del normal aspecto, proporción y forma de la papila óptica. Además, el espesor medio de la CFN disminuye con el aumento de la longitud axial del ojo (129), condicionando una menor precisión de la CFN en estos ojos (130). A diferencia del espesor de la CFN, los parámetros maculares de la CGC no disminuyen su precisión diagnóstica al aumentar la longitud axial del ojo, demostrando la misma capacidad diagnóstica en ojos de 5D de miopía o más (131).

El estado del daño estructural debe realizarse valorando la exploración directa en la lámpara de hendidura, fotografías e imágenes de OCT. Todas aportan información útil y complementaria.

1.8 Valoración funcional del daño en glaucoma

El glaucoma altera distintos aspectos de la función visual incluyendo la sensibilidad al contraste, la visión de colores, o la detección de movimiento. La prueba más empleada para la detección y seguimiento del daño funcional en el glaucoma es el estudio del campo visual (CV).

El CV se define como el área de visión percibida cuando la mirada está fija en un punto determinado. El CV del ojo se extiende desde el centro hasta los 60º en el cuadrante nasal, hasta los 90º en el cuadrante temporal, y desde los 60º en sentido superior hasta los 70º en sentido inferior. En la visión binocular, los 60º centrales de la imagen derivan de la información proveniente de ambos ojos (132) que la corteza cerebral se encarga de integrar en una sola imagen.

El objetivo del examen campimétrico no es simplemente determinar los extremos del área de visión percibida por cada ojo, sino medir la sensibilidad a la luz en cada punto del CV. En condiciones fisiológicas, la sensibilidad a la luz se distribuye de forma no uniforme a lo largo del CV, siendo esta mayor en el centro para disminuir progresivamente hacia la periferia.

Esta variabilidad se puede representar en un gráfico tridimensional (ejes x , y , z), la llamada "colina de visión", donde los ejes x e y representan la extensión, mientras que la z representa la sensibilidad a la luz de cada punto del CV. Hay que tener en cuenta que cualquier patología de la vía visual puede causar un defecto del CV. En general, la campimetría se realiza para:

- Evaluar la función visual
- Detectar patologías oftalmológicas o neurológicas
- Evaluar el grado y extensión de una patología definida
- Determinar la progresión o la estabilidad de una patología en el tiempo
- Determinar la eficacia de un tratamiento

En oftalmología se emplea sobre todo para el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma, aunque es también útil para detectar lesiones de la vía visual debidas a traumatismos, infartos, compresión o tumores. La campimetría permite medir la sensibilidad a la luz de una forma sistemática, estandarizada y precisa para identificar la presencia de defectos de sensibilidad a la luz, denominados escotomas, y medir los cambios que se puedan producir en el tiempo.

Actualmente, la perimetría estática automatizada representa el método aceptado para la evaluación del CV en el glaucoma y se realiza mediante la proyección de un estímulo blanco sobre un fondo blanco (6) o en pantallas digitales. Durante la prueba se proyectan, o aparecen, estímulos luminosos de diferente intensidad sobre un fondo homogéneamente iluminado. El paciente, sentado con la cabeza estabilizada para evitar movimientos y con la mirada fija en un punto de fijación central, va apretando un botón de respuesta cada vez que detecta el estímulo. Con este método es posible medir el umbral de sensibilidad a la luz de cada punto del CV, que corresponde a la mínima intensidad luminosa que puede ser detectada.

Un paciente con una reducción de sensibilidad a la luz podrá detectar sólo estímulos de mayor intensidad luminosa en la zona afectada.

El umbral de sensibilidad se puede expresar en unidades de luminancia, en candelas/metro² (cd/m²) o en apostilbios, correspondiendo 1 cd/m² a 3.14 apostilbios. Pero, por motivos de practicidad, en los perímetros se emplea una escala en decibelios (dB) lo que simplifica significativamente la lectura de los resultados de la prueba. Los valores de umbral de sensibilidad medidos en dB se representan en una escala logarítmica y oscilan entre 0 y 32dB. Cuando el umbral de un punto es 0dB significa que el paciente no puede identificar un estímulo luminoso a la máxima intensidad.

Para interpretar correctamente una campimetría es importante tener en cuenta algunos factores, como la disminución fisiológica de la sensibilidad a la luz con la edad y la tendencia de los resultados a fluctuar entre las pruebas repetidas. Se acepta que la sensibilidad a la luz disminuye progresivamente unos 0.065 dB por año a partir de los 20 años (133). En los campímetros modernos se aplican correcciones automáticas en función de la edad del paciente y de la localización del punto del CV estudiado mediante la incorporación de bases normativas que facilitan la interpretación de los resultados.

La fluctuación del umbral de sensibilidad de los puntos del CV depende de su localización y de la gravedad de la patología. La fluctuación es mayor para los puntos más periféricos si se comparan con los centrales y, también, es mayor para los puntos con más daño cuya sensibilidad está más comprometida (134).

Los parámetros que distinguen los diferentes tipos de campimetría son:

- tipo de estímulo

- tipo de patrones o distribución de los puntos examinados
- tipo de estrategia de estimación del umbral

1.8.1 Tipos de perimetría

Existen dos tipos de perimetría, la estática y la cinética o dinámica. Hoy, para la evaluación funcional del glaucoma, se emplea casi exclusivamente la de tipo estático que, además de determinar el umbral de sensibilidad con buena precisión, resulta una técnica totalmente automática. La forma dinámica se basa en proyectar un estímulo de una determinada intensidad que se desplaza desde la periferia hasta el centro del CV. Este procedimiento se repite cambiando la intensidad luminosa y el tamaño del estímulo, lo que permite dibujar una línea de contorno que define el área del CV capaz de visualizar un determinado estímulo. El empleo de este tipo de campimetría se reduce a patologías que pueden afectar principalmente al CV periférico, a pacientes muy poco colaboradores o ante la ausencia de un campímetro de técnica estática.

1.8.2 Tipos de estímulo

El tipo de estímulo perimétrico utilizado actualmente es el denominado estándar (perimetría automatizada estándar - SAP - en idioma inglés). Es un estímulo de color blanco proyectado sobre un fondo blanco homogéneamente iluminado (blanco-blanco) y tiene la ventaja de estudiar la respuesta de las células retinianas en su conjunto. Actualmente, el estímulo tipo III de Goldmann, de forma redonda y 0.43º de diámetro, es considerado el estímulo estándar. A parte de éste, de los 5 estímulos de Goldmann existentes, en clínica se emplea bastante el estímulo V de Goldmann que, con un tamaño 16 veces mayor que el III, resulta indicado para el estudio del CV en pacientes con un grado de daño avanzado.

A parte de la perimetría SAP (blanco-blanco), existen otras tecnologías definidas como no convencionales. La perimetría automática de longitud de onda corta (SWAP) emplea un estímulo de color azul sobre un fondo amarillo y, aunque inicialmente se creyó más sensible que la SAP, no ha demostrado ofrecer mejores resultados. La perimetría de duplicación de frecuencia (FDT),

cuyo estímulo es representado por barras que cambian del color blanco al negro dando la ilusión de movimiento, es algo más fácil de realizar para algunos pacientes y podría ser levemente más sensible, pero no se utiliza tanto como la SAP. La perimetría pulsar, cuyos estímulos son círculos redondos de un diámetro de 5º y de una duración de 500ms, parece ofrecer similares resultados a la SAP (135).

Estas tecnologías no convencionales estudian preferentemente algún tipo concreto de células ganglionares de la retina, que podrían afectarse en etapas más tempranas del glaucoma y, por ello se consideró que podrían ser útiles para detectar formas de glaucoma más precoz (136).

La perimetría SWAP estimula específicamente los conos sensibles a la luz azul y las células conicelulares en el cuerpo geniculado lateral. Sin embargo, es bastante influenciada por las opacidades del cristalino y tiene más variabilidad test-retest y fluctuaciones en el tiempo respecto a la SAP (137)(136) y no ha demostrado ser más sensible que la SAP (138).

La campimetría FDT estudia selectivamente las células ganglionares magnocelulares, unas de las primeras en dañarse en el glaucoma. La precisión de la FDT es similar a la SAP para la detección de glaucoma y podría tener una sensibilidad sólo levemente superior (139)(138). A pesar de las posibles ventajas su uso no se ha extendido en la clínica, quizá porque el grado de evaluación y conocimientos sobre la perimetría SAP son muy superiores.

1.8.3 Tipos de patrones

La mayoría de los escotomas del glaucoma están localizados en los 30º centrales del CV. Los defectos glaucomatosos precoces e intermedios suelen ocurrir preferiblemente en esta área y siguen la distribución de las fibras nerviosas, respetando la separación entre el hemicampo superior e inferior a nivel del meridiano horizontal (122). Los patrones más empleados en glaucoma son los que abarcan los 30º, 24º y 10º grados centrales del CV. El programa 30-2, el primero en ser empleado en el campímetro Humphrey Field Analyzer (HFA - Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), estudia los 30º centrales mediante 76 puntos, cada uno separados por 6º respecto al adyacente, dos de los cuales, localizados en la mancha ciega, que corresponde al área de la papila óptica. Este programa es útil tanto para glaucoma como para patologías neurológicas. El programa de glaucoma más empleado en la actualidad es el 24-2. La distribución de los puntos estudiados es la misma que en el 30-2, pero limitado a los 54 puntos de los 24º centrales del CV.

El programa 10-2, con 68 puntos y una separación de 2º, se emplea para glaucoma avanzado y para el estudio de las patologías maculares.

Casi todos los perímetros disponibles ofrecen una distribución de puntos similar. Desde hace décadas, el campímetro Octopus (Haag-Streit AG, Köniz, Switzerland) ofrecía un programa G1 que examina más puntos en el CV central y, recientemente, la perimetría HFA ha incorporado un patrón 24-2C que permite explorar puntos más cercanos entre sí en la zona central del CV.

1.8.4 Tipos de estrategia

En clínica no es práctico evaluar la sensibilidad de cada punto del CV con cada grado posible de luminancia porque se tardaría mucho tiempo. Actualmente, en los perímetros computarizados se emplean estrategias que permiten disminuir el número de estímulos presentados y reducir la duración de la prueba, sin comprometer la precisión de los resultados. En la estrategia estándar se determina el umbral de sensibilidad, presentando aleatoriamente estímulos de diferente intensidad, hasta que el paciente es capaz de detectarlos y se cruza dos veces la línea del umbral. La estrategia *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA) del campímetro HFA permite reducir de forma significativa la duración de la prueba y actualmente ha remplazado la estrategia estándar (140). Emplea una estrategia probabilística, que adapta las informaciones procedentes de resultados de un conjunto de sujetos sano y con patología a las respuestas proporcionadas por el paciente. Se han desarrollado también la estrategia SITA rápida (*fast*) que reduce el tiempo de realización de la prueba hasta un 50% respecto a la SITA estándar y más recientemente la SITA *faster* que reduce la duración un 30% adicional, sin que se note pérdida significativa de la precisión global de la prueba (141). Estas estrategias son las más empleadas hoy en día, aunque son algo menos reproducibles y con una variabilidad mayor que la estrategia SITA estándar.

1.8.5 Interpretación del campo visual

Incluso con las estrategias y los programas de cálculo de los equipos de última generación, la campimetría no deja de ser una prueba subjetiva, haciendo necesaria una cuidadosa

interpretación de parte del clínico. Los factores que se tienen que comprobar en una campimetría son: la calidad de la prueba, su fiabilidad, la presencia de alteraciones específicas y de eventuales artefactos. Para determinar la fiabilidad de una campimetría se emplean el índice de pérdida de fijación, la tasa de falsos negativos y de falsos positivos, siendo este último el parámetro más importante (Figura 8-A). La tasa de respuestas falsas positivas debería ser siempre inferior al 15% y se aconseja repetir la prueba si no fuera así.

Todos los campímetros, también el HFA que se ha empleado en el presente estudio, proporcionan una serie de gráficos numéricos, mapas de probabilidades e índices de desviación, cuyo análisis es elaborado por los programas del mismo equipo (Figura 8).

A Monitor de fijación: Mancha ciega
 Objetivo de fijación: Central
 Pérdidas de fijación: 0/15
 Errores falsos pos.: 1%
 Errores falsos neg.: 0%
 Duración: 05:36
 Foveal: Apagado

Estímulo: III, Blanco
 Fondo: 31,5 asb
 Estrategia: SITA-Standard
 Diámetro de pupila:
 Agudeza visual:
 Rx: +1,00 DS

Fecha: 13-dic-2017
 Hora: 12:51
 Edad: 35

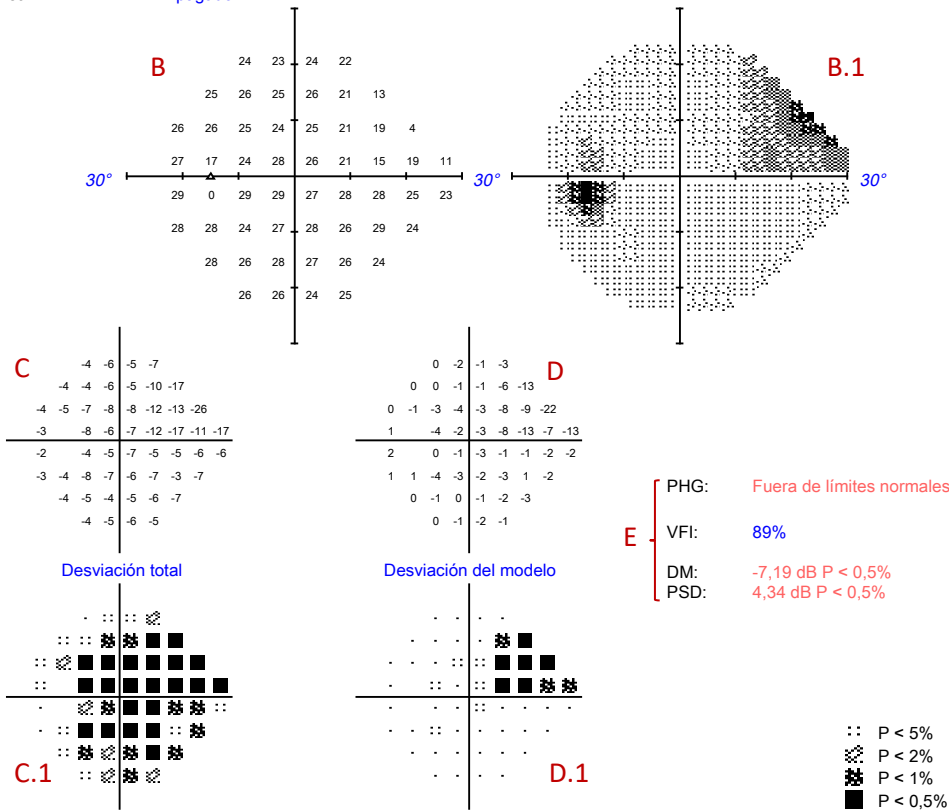


Figura 8. Campimetría 24-2 SITA-Standard, estímulo III de ojo izquierdo.

A: Parámetros de fiabilidad de la prueba. B: Gráfica que indica la sensibilidad en dB de los puntos del campo visual y representación gráfica en escala de grises (B.1). C: Gráfica numérica de desviación total y probabilidad con la que esos valores aparecen en la población normal (C.1). D: Gráfica de desviación del modelo o del patrón (aplica un filtro para anular reducciones o elevaciones difusas de sensibilidad) y probabilidad con la que esos valores aparecen en la población normal (D.1). E: Índices globales, prueba de hemicampo de glaucoma (PHG), índice de campo visual (VFI-visual field index, en inglés), desviación media (DM), desviación estándar del modelo (DSM o PSD-pattern standard deviation, en inglés). NOTA: Esta campimetría es de un ojo izquierdo, fiable, que muestra defecto nasal superior (desviación del modelo) en paciente con glaucoma de grado intermedio y disminución de la sensibilidad difusa por opacidad de medios (rejilla de desviación total).

Entre los gráficos y mapas de probabilidades encontramos:

Gráfica de la sensibilidad de los puntos analizados (Figura 8-B/B.1)

Indica la sensibilidad en dB obtenida en los puntos del CV y se asocia a una gráfica en escala de grises (que corresponde a la pérdida de la sensibilidad respecto a un valor máximo teórico). Permite observar la morfología de defecto y puede ser útil para sospechar la presencia de patologías específicas (por ejemplo, las neurológicas) o artefactos (como los causados por la montura de la lente de prueba o por ptosis palpebral), y también para enseñarla al paciente.

Gráfica de desviación total (Figura 8-C/C.1)

En cada punto del CV se comparan los valores de sensibilidad obtenidos con los esperados, respecto a una base normativa de sujetos sanos de la misma edad y sexo. Los valores negativos indican una disminución de la sensibilidad. Además, se muestra la probabilidad de encontrar dicha disminución de sensibilidad en la población, mediante 4 intervalos de probabilidades, desde $p < 5\%$ hasta $p < 0.05\%$, visualizados con 4 diferentes tonos de gris.

Gráfica de desviación del modelo (Figura 8-D/D.1)

Muestra el defecto de sensibilidad tras aplicar un ajuste a los valores de la desviación total para eliminar la influencia de una disminución generalizada de la sensibilidad. Identifica los defectos presentes en el CV que pueden estar escondidos por el efecto de la catarata. Al igual que para la desviación total, se representa el índice de probabilidad de encontrar el valor obtenido en la población general.

Defecto medio (DM)

Es la media de los valores de defecto de sensibilidad respecto a la normalidad de todos los puntos examinados (Figura 8-E). No diferencia entre pérdida global y focal de la sensibilidad. Se acepta como normal un valor de entre -2 y 2dB y, en cualquier caso, se acompaña de un valor de p que indica la probabilidad con que ese valor aparece en la población normal. Su valor se emplea para determinar la tasa de progresión del daño en el tiempo.

Desviación estándar del modelo (DSM)

Es la desviación estándar de los defectos de cada punto del CV en un caso concreto y representa un indicador de la homogeneidad del campo visual (Figura 8-E). A diferencia del DM, puede distinguir entre defectos difusos y focales. Valores bajos indican disminución generalizada y valores altos, disminución focal. Se considera normal entre 0 y 3dB y, en cualquier caso, se acompaña de un valor de p que indica la probabilidad con que ese valor aparece en la población normal.

Índice de función visual (VFI)

Representa el porcentaje de visión útil residual del paciente y está comprendido entre un valor de 0% (ceguera) y 100% (normalidad) (Figura 8-E). Se calcula teniendo en cuenta los puntos más afectados del CV y está corregido para dar mayor peso a la visión central. Sufre menos la influencia de las disminuciones difusas de la sensibilidad (opacidad de medios, catarata, alteraciones refractivas) que el DM. Su valor se emplea para determinar la tasa de progresión del daño en el tiempo.

1.8.6 Factores que afectan a los resultados de la perimetría

La precisión y la fiabilidad de la perimetría dependen de varios factores, como la experiencia del paciente, su capacidad para entender y mantener la atención durante la prueba y su habilidad para fijar la mirada. Es muy importante que el examinador explique bien la prueba y vigile su curso, pues con frecuencia se debe corregir la postura o recordar el procedimiento al paciente si este se desconcentra (142).

Los errores de refracción no corregidos, al provocar desenfoque, pueden disminuir la capacidad de percibir los estímulos y es necesario compensarlos colocando una lente graduada delante del ojo examinado. Es importante que la lente esté muy cerca del ojo para evitar que el borde opaco de la lente provoque un artefacto o defecto aparente en el borde del CV. Cabe la posibilidad de observar artefactos especialmente en los pacientes con excesiva miosis pupilar (<2.5mm) al reducirse la cantidad de luz que entra en el ojo durante la prueba.

1.8.7 Clasificación del grado de daño por glaucoma

La campimetría es la prueba que mejor refleja el daño funcional del paciente por lo que se considera fundamental para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con glaucoma. Descrita hace 30 años, la clasificación del glaucoma de Hodapp-Parrish (143) identifica 4 niveles de gravedad (Tabla 4), según los resultados campimétricos. Sigue siendo la más utilizada, sobre todo en el campo de la investigación y para estudios de costes (144).

Tabla 4. Clasificación del daño glaucomatoso de Hodapp, Parrish y Anderson basado en perimetría.

Grado del daño glaucomatoso	DM (dB)	Puntos con P<5%	Puntos con p<1%	Puntos en los 5º centrales
Leve	Entre 0 y -6	<19	<10	Ninguno con sensibilidad <15dB
Moderado	Entre -6 y -12	<37	<20	1 hemicampo con 1 punto <15dB
Severo	<-12	>37	>20	2 hemicampos con puntos <15dB

DM: desviación media; dB: decibelios.

1.9 Screening del glaucoma

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo después de la catarata (145) pero, a diferencia de esta última, no existe todavía ningún tratamiento capaz de revertir la pérdida del campo visual y de la visión producida por el glaucoma. Hoy en día disponemos de tratamientos que permiten frenar o estabilizar la progresión del daño glaucomatoso, sin embargo, el diagnóstico tardío sigue siendo el factor de riesgo más importante de la progresión hacia la ceguera (146)(147). Por lo tanto, es razonable pensar que la implementación de las estrategias de detección precoz de los sujetos con mayor riesgo de padecer glaucoma puede disminuir la tasa de discapacidad visual, y de ceguera, propias de las fases finales de la enfermedad. En las últimas décadas se han hecho muchos esfuerzos para demostrar la utilidad del cribado y para establecer los criterios de aplicación de un programa de detección del glaucoma a la población general. Sin embargo, no hay acuerdo respecto a la conveniencia de realizar screening de glaucoma ni, tampoco, sobre que pruebas deberían realizarse (148)(149)(150).

En general, cuando hablamos de cribado primario nos referimos a la detección de los factores predisponentes a desarrollar una determinada enfermedad. En el caso del glaucoma, este tipo de cribado se realiza con la detección de valores de PIO elevados o signos de cierre angular primario. La PIO elevada es un signo poco útil de forma aislada, pues no seríamos capaces de diagnosticar los casos de GNT, cuya prevalencia puede llegar a ser muy elevada en la población (15)(12)(9). Por ello en el glaucoma es imprescindible realizar cribado secundario, dirigido a identificar signos de daño funcional o signos de daño estructural para así reducir las consecuencias tardías de la enfermedad, como la pérdida del campo visual y, eventualmente, la ceguera.

El problema del cribado del glaucoma reside en que no existe una prueba perfecta con sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Por ello, es necesario seleccionar un grupo pequeño de pruebas, que combinadas ofrezcan buenos datos de sensibilidad y especificidad, y dirigir las a una población con riesgo elevado de padecer la enfermedad. Aquellas personas que resulten positivas al cribado serían posteriormente sometidas a pruebas de confirmación del diagnóstico.

El rastreo masivo de enfermedades se realiza normalmente en una población con factores de riesgo reconocidos y, por ello, con una elevada prevalencia de la patología (por ejemplo, mayor

edad, descendencia étnica, sexo, antecedentes familiares, etc.). Los programas de detección masiva suelen ser complejos de diseñar y requieren gran cantidad de recursos sanitarios, a los que después hay que sumar los gastos resultantes de los tratamientos en los nuevos casos diagnosticados.

Actualmente, la forma de detección del glaucoma universalmente aplicada por los sistemas de salud es la “detección oportunista” de los sujetos que acuden de forma espontánea a la consulta de oftalmología o son derivados por otros médicos o un optometrista. Para optimizar la tasa de detección oportunista del glaucoma, aunque no represente una verdadera forma de cribado poblacional, la Sociedad Americana de Oftalmología (AAO) aconseja una revisión completa por un especialista oftalmólogo, o un optometrista experto, cada 3-5 años en los sujetos de edad comprendida entre 40 y 60 años y cada 1-2 años después de los 60 años o en presencia de factores de riesgo. El presente trabajo de investigación pretende añadir conocimiento científico sólido para apoyar o descartar la realización de rastreo poblacional para la detección de glaucoma.

1.9.1 Estado actual del cribado del glaucoma

En 2007, el grupo de Burr et al. realizó un metaanálisis (148) y una revisión sistemática de la literatura sobre el cribado del glaucoma en población general. Los autores concluyeron que los mayores obstáculos para aconsejar el screening del glaucoma eran, por un lado, la falta de una prueba válida y precisa para el diagnóstico del glaucoma y, por el otro lado la falta de estudios de calidad para demostrar la mejoría de la función visual y de la calidad de vida en los pacientes sometidos a cribado comparados con los diagnosticados de forma oportunista.

Desde entonces, se han organizado en los diferentes países, en particular en Estados Unidos y Reino Unido, comisiones de expertos cuya finalidad es revisar periódicamente la evidencia científica publicada acerca de la utilidad del cribado del glaucoma. Los criterios clásicos para justificar la aplicación de un programa de detección a nivel poblacional fueron establecidos por la World Health Organization (WHO) (151) y, han sido adaptados para el cribado del glaucoma (152). Estos criterios son:

- El glaucoma tiene que suponer un problema de salud relevante en la población.

- Su epidemiología, sus factores de riesgo, así como su evolución en el tiempo, tienen que ser adecuadamente conocidos.
- Las pruebas empleadas para detectar el glaucoma tienen que ser sencillas de llevar a cabo, seguras, suficientemente precisas y ampliamente aceptadas.
- El tratamiento disponible, suministrado en la fase precoz de detección de la enfermedad, debe proporcionar una clara eficacia y conseguir unos mejores resultados frente a los tratamientos aplicados en estadios más avanzados de la patología.
- Tiene que haber consenso acerca de quien son los pacientes objeto de tratamiento y qué tratamiento específico es el más adecuado en cada caso.
- Finalmente, la eficacia del programa de screening sobre la reducción de la mortalidad y de la morbilidad, debería ser demostrada en estudios aleatorios y controlados.

En su última revisión, tanto la comisión para el cribado del glaucoma de Reino Unido que la de Estados Unidos, concluyen que todavía no es justificado aconsejar el cribado en la población general (149)(150). Las motivaciones son exactamente las mismas aportadas por Burr et al. en 2008, o sea la falta de evidencia científica de calidad acerca de una prueba válida y precisa para el diagnóstico y la falta de estudios aleatorizados y controlados que demuestren la superioridad del cribado en la reducción de la morbilidad del glaucoma comparado con la detección oportunista (153)(149). Otras cuestiones que quedan por resolver con respecto a la utilidad del cribado del glaucoma son los posibles efectos adversos de los tratamientos innecesarios, la ansiedad generada en los sujetos falsamente positivos y la relación entre los recursos económicos invertidos y los beneficios obtenidos (coste-efectividad).

1.9.2 Pruebas para el cribado del glaucoma

El principal objetivo de las pruebas de screening es identificar los casos sospechosos de sufrir la enfermedad que, posteriormente, serán confirmados en la visita con el oftalmólogo empleando pruebas adicionales. Para reducir costes y permitir la viabilidad del programa de detección, las pruebas de rastreo deben ser realizadas por personal no médico adecuadamente entrenado u optometristas, en ámbito de atención primaria, y deben ser dirigidas a población adulta de más

de 50 años (o antes si hay factores de riesgo para el GPAA como la etnia africana o antecedentes familiares) y empleando las mismas pruebas diagnósticas utilizadas habitualmente en la práctica clínica (154).

En su estudio de 2008, Mowatt et al. no encontraron ninguna prueba o combinación de pruebas que fuera óptima y claramente superior a otras para la detección del glaucoma. Aconsejaban entonces la asociación de la tonometría a una prueba diagnóstica entre HRT, FDT, SAP y retinografía, para realizar el cribado en la población general (155)(148). Los resultados de su revisión sistemática indicaban que la sensibilidad de las pruebas analizadas para el diagnóstico del GPAA variaba desde el 46% de la tonometría hasta el 92% de la FDT mientras que, la especificidad variaba desde el 75% de la FDT hasta el 95% de la tonometría. Desde los estudios de Mowatt y Burr, y debido al perfeccionamiento y la generalización del uso del SD-OCT, se han publicado una gran cantidad de estudios sobre la precisión diagnóstica acerca de esta tecnología y de su potencial empleo en la detección de la enfermedad. En 2012 Bengtsson et al. compararon la precisión diagnóstica de dos modelos de OCT, un SD-OCT y TD-OCT, entre los pacientes de atención primaria y los en seguimiento en la consulta especializada de glaucoma (156). Encontraron que ambos OCT tenían una buena sensibilidad y especificidad para detectar casos de glaucoma inicial en la población general, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo del TD-OCT fue superior al SD-OCT. Los autores creían que estos resultados podrían explicarse en parte por las diferentes bases normativa de los dos equipos.

Estudios más recientes, demuestran que los SD-OCT de última generación han mejorado notablemente su precisión en la detección del glaucoma en contexto de screening. Fallon et al. (102) publicaron en 2017 un metaanálisis comparando la precisión diagnóstica de tres métodos de imagen (GDx, HRT y OCT) para el GPAA. El análisis de la CFN y de la CCG del OCT consiguió mejores resultados respecto a las otras modalidades de instrumentos de imagen (GDx y HRT).

Dabasia et al. (157) analizaron la precisión diagnóstica de un conjunto de pruebas funcionales (FDT), estructurales (SD-OCT) junto con la medición de la PIO para la detección de casos de glaucoma en población general. La especificidad obtenida por la CFN peripapilar del OCT fue más alta respecto a las demás pruebas, tanto para la detección de sujetos con sospecha de glaucoma (96%) que para el GPAA (95%), con valores de sensibilidad aceptables (50% y 70%, respectivamente). Los autores destacaron la importancia de anteponer la especificidad a la sensibilidad en la elección de las pruebas utilizadas en el cribado de enfermedades de baja

prevalencia, como el GPAA, para limitar la cantidad de sujetos falsos positivos derivado inútilmente a las consultas especializadas.

Idealmente, una prueba para la detección del GPAA, aparte de tener suficiente precisión en distinguir correctamente los sujetos enfermos de los sanos, debería ser segura, fácil de administrar e interpretar, de rápida ejecución y aceptada por los pacientes. Según la opinión de muchos autores (158)(155)(157), para el cribado del glaucoma es preferible asociar a la tonometría pruebas estructurales y no utilizar pruebas funcionales, que requieren más tiempo y repeticiones.

Para la planificación de una campaña de cribado de glaucoma en atención primaria realizada hace unos 10 años, Antón et al. (158) decidieron emplear la medición de la PIO junto con dos pruebas de imagen estructurales (HRT y GDx), prescindiendo del uso de la campimetría. Según los autores, las pruebas estructurales serían preferibles porque no necesitan de un periodo de aprendizaje, pueden ser suministradas por técnicos después de un rápido entrenamiento y son de rápida ejecución en comparación con la campimetría. Además, los equipos de última generación, en particular manera los OCT portátiles, se pueden desplazar fácilmente a las consultas de atención primaria y proporcionan resultados de forma automática al comparar con una base de datos normales.

1.9.3 ¿Qué grado de glaucoma debería detectar una campaña de cribado?

Idealmente, un programa de screening debería ser dirigido a identificar un determinado estadio del glaucoma, ni demasiado precoz para que pueda ser detectado con precisión por las pruebas, ni demasiado avanzado para poder preservar la función visual del paciente. Por ello, es importante definir a priori la gravedad del daño glaucomatoso que se pretende detectar con el programa de cribado. Probablemente, diagnosticar un elevado número de glaucomas en etapas muy precoces ocasionaría una sobrecarga en los sistemas sanitarios, elevando sobremanera el gasto de recursos en visitas y tratamientos innecesarios para pacientes que no llegarían a desarrollar nunca un daño glaucomatoso sintomático a lo largo de sus vidas (159).

Durante años, se ha empleado exclusivamente la medición de la PIO para detectar el glaucoma. En el estudio OHTS (2), solamente el 4.4% de los sujetos con HTO que recibieron tratamiento antihipertensivo ocular desarrollaron GPAA. Según estos resultados, el cribado de los casos con

HTO en la población general podría ser beneficioso y representar una buena metodología de screening para evitar casos de GPAA. Sin embargo, en el mismo estudio, solamente un 9.5% de los sujetos HTO que no recibieron tratamiento, finalmente desarrollaron GPAA. Entre los pacientes con glaucoma precoz del EMGT (160), el 45% de los sujetos tratados experimentó progresión del daño, mientras el 62% lo hizo en el grupo que no recibía ningún tratamiento.

Una conclusión que podemos extraer de los resultados de estos estudios es que los sujetos con HTO tienen una predisposición mucho menor a desarrollar GPAA y una menor susceptibilidad de las CGR al daño glaucomatoso comparado con los sujetos diagnosticados de GPAA. Por lo tanto, es preferible invertir los recursos disponibles para detectar los sujetos con GPAA que los que sufren sólo HTO. La detección del glaucoma en fases iniciales de la enfermedad, identificando aquellos que son sólo sospechosos o no lo tienen, es la mejor forma de evitar el deterioro de la función visual secundario al glaucoma en la población, y además limita los efectos adversos de tratamientos innecesarios y evita generar ansiedades en los sujetos que nunca desarrollarán GPAA.

1.9.4 Rendimiento de las pruebas de screening y prevalencia del glaucoma

El rendimiento de una prueba diagnóstica en contexto de screening no solo depende de su sensibilidad y especificidad para detectar los casos, sino que también es relevante la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada (149). Una baja prevalencia de la enfermedad, aunque no modifique los resultados de sensibilidad y de especificidad de la prueba empleada para detectarla, reduce significativamente su valor predictivo positivo. Esto comporta que gran parte de los sujetos sospechosos que son derivados a la visita de confirmación, finalmente resultarán falsos positivos. Como consecuencia, estas visitas innecesarias provocarían un aumento excesivo del gasto sanitario y de la ansiedad generada en los pacientes, además de sobrecargar las consultas especializadas comprometiendo el seguimiento de los casos de glaucoma de alto riesgo (161).

En España, el GPAA es relativamente poco frecuente en la población general, con una prevalencia de 2.1% entre los mayores de 40 años y de 3.7% en los sujetos de más de 70 años (13). La estrategia para aumentar la prevalencia del GPAA en la población estudiada, y así disminuir el número de falsos positivos generados con el cribado, es aparentemente sencilla. Se

trataría de seleccionar subgrupos con un mayor riesgo de padecer la enfermedad, identificando los factores de riesgo reconocidos como la edad, la descendencia étnica y la presencia de antecedentes de glaucoma. Actualmente, se considera que la prevalencia del glaucoma en la población general es demasiado baja para aconsejar un programa de detección precoz, aunque hay cierta evidencia que, en subgrupos de sujetos de alto riesgo (i.e. mayores de 50 años), los programas de screening podrían llegar a ser coste-efectivos (148).

1.9.5 Eficacia del screening en reducir la morbilidad asociada al glaucoma

Existe suficiente evidencia científica de que la implementación de programas de screening permite detectar casos de glaucoma en etapas más precoces (159) y de que, además, el grado de pérdida del campo visual en el momento del diagnóstico es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ceguera en estos pacientes (147)(162). Sin embargo, aún no se ha realizado un estudio clínico prospectivo, comparativo y aleatorio que pueda demostrar la superioridad del cribado frente a la detección oportunista (149). La mayoría de los estudios disponibles son de tipo observacional. Dos fuentes importantes de sesgos pueden comprometer los resultados obtenidos en los estudios observacionales sobre el cribado del glaucoma, el sesgo de longitud y el de anticipación diagnóstica.

- El *sesgo de anticipación diagnóstica (lead time bias, en inglés)* ocurre porque el cribado detecta la patología en unas etapas tempranas y produce la sensación equivocada que la supervivencia sea mayor, debido a que la afección se conoce durante más tiempo. Si no se aplican métodos de corrección, y dado que resulta imposible evaluar a los pacientes durante toda la vida, podría parecer que el sujeto que se somete al cribado hubiera sido consciente del problema durante más tiempo sin otro beneficio. En esa circunstancia sería correcto concluir que el cribado habría producido un efecto dañino. Sin embargo, en el glaucoma el diagnóstico y tratamiento en fase más precoz de la enfermedad reduce el daño funcional inicial y el riesgo de llegar a la ceguera.
- El *sesgo de longitud (length time bias, en inglés)* se produce porque el cribado detecta con más probabilidad formas de glaucoma de menor agresividad, cuya progresión hacia la ceguera es mucho más lenta. Los pacientes identificados

tienen un menor riesgo de ceguera, pudiendo incluso no desarrollar nunca una disminución sintomática de la función visual. Si el cribado identifica mayoritariamente formas de glaucoma no progresivas, podría ser considerado perjudicial porque la proporción de los glaucomas agresivos detectados, que llevan invariablemente a la ceguera, apenas se vería modificada.

Los estudios aleatorizados controlados representan el diseño más adecuado para evitar estos sesgos. Sin embargo, la organización y realización de tales estudios es compleja y, para obtener resultados fiables, se requiere un seguimiento de un gran número de participantes a largo plazo. Como alternativa, se ha propuesto analizar los resultados del seguimiento de los pacientes que fueron seleccionados mediante cribado para los grandes estudios del glaucoma de hace décadas. En 2021, Aspberg et al. (163), presentaron los resultados del mayor estudio sobre cribado del glaucoma en la población sueca de Malmö, que fue llevado a cabo para reclutar los participantes en el estudio EMGT. Desde el 1992 hasta el 1997, un total de 32918 sujetos participaron en un programa de screening mediante medición de la PIO, AV, comprobación de antecedentes de glaucoma y retinografía del nervio óptico. Otros 9597 sujetos invitados no aceptaron participar, mientras que 9170 no fueron invitados a la realización del screening. Después de 20 años de seguimiento, se encontró la misma tasa de ceguera bilateral (0.32%) en el grupo de los sujetos que no aceptaron el cribado y que no fueron invitados. En cambio, la tasa de ceguera bilateral en el grupo de pacientes que participaron al cribado fue 0.17%, lo que supone una reducción de la mitad de ceguera y compromiso severo de la visión en los pacientes sometidos al screening.

1.10 Evaluación económica en medicina

El objetivo de los sistemas sanitarios es asegurar a la población el mayor nivel de salud posible. El sistema nacional de salud de España garantiza las prestaciones y los servicios sanitarios a todos sus ciudadanos, de forma universal a través de la financiación pública. Sin embargo, los recursos económicos a disposición de los sistemas sanitarios son limitados y no permiten cubrir todas las necesidades de los ciudadanos, lo que obliga a elegir aquellas intervenciones que permiten obtener el máximo beneficio con el menor gasto de recursos.

La decisión de qué intervención sanitaria priorizar debería tener en cuenta las expectativas y las preferencias de los ciudadanos y estar basada en los criterios de eficacia, efectividad y seguridad del paciente, además de la evidencia científica. En los últimos años, se ha introducido en el proceso de decisión la evaluación económica de las intervenciones sanitarias (EEIS), que permite la valoración de los costes en relación con los resultados obtenidos de una intervención (164). Los métodos de análisis de las EEIS se diferencian por la unidad en la que se miden los resultados sanitarios de la intervención.

En el análisis coste-beneficio (ACB), tanto los costes como los resultados sanitarios se expresan en términos monetarios. Empleada sobre todo por los economistas de la salud, el ACB permite priorizar las intervenciones sanitarias que tengan un beneficio neto respecto a sus costes.

La ventaja de un ACB es poder comparar intervenciones que proporcionan resultados sanitarios diferentes. En cambio, su principal limitación es la dificultad, o incluso imposibilidad, de medir algunos tipos de beneficios clínicos en términos monetarios, como por ejemplo el número de vidas salvadas o los años de vida ganados.

En el análisis coste-efectividad (ACE), los resultados son expresados en unidades de efectividad que son las mismas empleadas para describir los resultados clínicos, como por ejemplo las vidas salvadas o el número de enfermedades evitadas. Para comparar dos o más intervenciones sanitarias con un ACE, se requiere que los resultados sean expresados mediante la misma unidad de efectividad. Así es posible clasificar de forma ordenada los resultados y elegir la intervención que consigue una mayor efectividad con el menor coste.

Finalmente, en un análisis coste-utilidad (ACU), los resultados sanitarios están expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY en inglés). El concepto de “utilidad” se define por la combinación de cantidad y calidad de vida ganada, en una escala de 0 a 1, donde 0 es el

estado de muerte y 1 el estado de perfecta salud. De esta forma, 1 AVAC (1 año multiplicado por 1 utilidad), representa un año de vida ganado y vivido en un estado de buena salud.

1.10.1 Cálculos de los costes

Para medir los costes es necesario conocer la cantidad de recursos consumidos en una determinada intervención sanitaria y multiplicarlo por el valor monetario de cada unidad. En este proceso deben incluirse las tareas de identificación, medición y valoración monetaria de los costes.

Identificación de los costes

Se aceptan dos formas principales de clasificar los costes, según la dirección (directos o indirectos) y la naturaleza (sanitario o no sanitarios) de los mismos (165). Los costes directos son esencialmente las transacciones monetarias que, en el caso de los costes directos sanitarios, están directamente relacionadas con la aplicación de la intervención (medicamentos, pruebas diagnósticas, cuidados hospitalarios, instalaciones, tiempo del personal, etc.). Los costes directos no sanitarios son las transacciones monetarias que se producen como consecuencia de la enfermedad padecida, como por ejemplo los gastos de desplazamiento, de comida, o de los cuidados domiciliarios que recibe el paciente. Entre los costes indirectos sanitarios, se incluye el aumento del consumo de servicios sanitarios por el aumento de la esperanza de vida resultante de la intervención sanitaria. En cambio, los costes indirectos no sanitarios se relacionan con la pérdida de productividad causada por la incapacidad a trabajar (morbilidad) o por la muerte prematura (mortalidad) del paciente.

La elección de qué costes incluir en una determinada EEIS depende, sobre todo, de la perspectiva desde la cual se realiza el análisis y del horizonte temporal del mismo. La perspectiva, o punto de vista del análisis, define el sujeto que soporta los costes de la intervención sanitaria.

Esta puede ser restringida a una institución, como el hospital, el asegurador, el paciente o el clínico, o puede abarcar una perspectiva más global, como es el caso de la sociedad. Esta última incluye todos los costes que pueden ocasionarse, con independencia de quien los tenga que soportar y es la más empleada en las EEIS de programas de salud con financiación pública.

El horizonte temporal es el período de tiempo en el cual se producen tanto los costes como los efectos de la intervención sanitaria. Lo fija el investigador que realiza el análisis y generalmente es corto para las patologías agudas y largo para las patologías crónicas, llegando a cubrir incluso toda la vida del paciente. En general, cuando el horizonte temporal es mayor a un año, se aplica una tasa de descuento a los costes, que refleja la preferencia personal de los sujetos a asumir los costes lo más tarde posible y a obtener los beneficios lo antes posible.

Medida de los costes

La medida de los recursos se basa en determinar las cantidades unitarias consumidas por cada clase de recurso implicado o utilizado. Para cuantificar los recursos gastados se pueden emplear métodos más o menos precisos, en función de la cantidad de informaciones disponibles.

Los métodos sintéticos utilizan datos agregados provenientes de bases de datos administrativas o de estudios retrospectivos y por tanto son menos precisos. Un ejemplo puede ser el coste de un día de ingreso hospitalario, que incluye el consumo de numerosos tipos de recursos, como el tratamiento farmacológico, el personal sanitario, los gastos de electricidad, personal administrativo, limpieza, etc. Otro método cuantifica cada recurso por separado, empleando datos desagregados o primarios obtenidos de estudios específicamente realizados para un tipo de EEIS o de ensayos clínicos con carácter prospectivo.

Valoración monetaria de los costes

Es la valoración monetaria, o sea la asignación de un precio por cada unidad de recursos gastada. El investigador debería escoger precios de mercado reales, actuales y estándar, siempre que estén disponibles, para garantizar que los diferentes estudios sean comparables. En algunos países, como es el caso de Reino Unido, se han creado bases de datos con los costes unitarios oficiales de los principales recursos utilizados en las EEIS y el precio asignado al recurso gastado tiene que ser igual a su coste de oportunidad.

Cada vez que se acepta financiar una nueva tecnología o un nuevo fármaco, en un sistema con financiación pública, con recursos lógicamente limitados, es necesario desplazar fondos de otras intervenciones y renunciar al beneficio de no aplicar otra intervención sanitaria alternativa.

En economía, la renuncia de esa otra opción, y de los beneficios que se dejan de obtener al no realizarla, se considera como un coste, llamado coste de oportunidad. La forma más sencilla de

obtener el coste de oportunidad es calculando su valor económico, aunque a veces puede ser complicado encontrar precios de mercado que describan correctamente su valor real.

En caso de intervenciones con horizonte temporal mayor de un año, se suele aplicar una tasa de descuento a los costes. En general, esa cantidad equivale al cálculo invertido del interés compuesto y puede variar según el nivel de desarrollo de la economía, de la tasa de inflación y del tipo de interés de la deuda pública, entre otros factores. Aunque no haya acuerdo sobre el porcentaje de la tasa de descuento a aplicar, se acepta un valor entre el 3% y el 5% y es conveniente revisarlo cada cierto tiempo, sobre todo en el caso de intervenciones con un horizonte temporal muy largo.

1.10.2 Evaluación de los resultados de una intervención sanitaria

Junto con la evaluación de los costes, la otra tarea más importante de una EEIS es la medición de sus resultados. A veces puede resultar difícil comparar intervenciones que ofrezcan distintos tipos de resultados. En este caso se realiza un estudio de minimización de costes que compara exclusivamente los costes de las intervenciones.

En otros casos es posible dar un valor monetario tanto a los costes como a los beneficios, como ocurre en un ACB, aunque con frecuencia no resulta fácil expresar los beneficios de las intervenciones en términos monetarios. En un ACB es posible recurrir al concepto de la máxima disposición a pagar, que representa lo que la sociedad está dispuesta a gastarse en una intervención para obtener un determinado beneficio de ella.

Para definir el resultado de las intervenciones en los ACE se emplean las mismas variables clínicas obtenidas de la intervención sanitaria y es posible comparar diferentes EEIS siempre y cuando los resultados clínicos sean los mismos. El investigador tiene que establecer si existen uno o más resultados que deriven de la aplicación de la intervención, realizando un análisis separado por cada uno de dichos resultados. A veces no es posible medir con facilidad el resultado de la intervención, sobre todo si es necesario esperar un largo periodo de tiempo antes de que se produzca. Sin embargo, cabe la posibilidad de emplear resultados intermedios, siempre y cuando estos se asocien de forma precisa a los resultados finales. Una medida que se utiliza a menudo en un ACE es la supervivencia, que puede ser representada tanto como años de vida ganados o como número de vidas salvadas. Aunque el aumento de la supervivencia

permita comparar el efecto de numerosas intervenciones sanitarias, ésta no tiene en cuenta algunos factores que también pueden ser consecuencia de la intervención, como por ejemplo la disminución de la morbilidad o la conservación de la calidad de vida. Es posible que una intervención produzca un aumento de los años de vida ganados, pero al mismo tiempo un empeoramiento de la calidad de vida del paciente. Por este motivo, el aumento de la calidad de vida representa otro resultado frecuentemente medido y empleado en los ACE.

A diferencia del ACE que mide solo un resultado, como la supervivencia o la calidad de vida, el ACU puede medir estas dos dimensiones a la vez a través de los AVAC que corresponden a los años de vida ganados y vividos con buena salud. El AVAC está basado en el concepto de utilidad, definido como la preferencia de los ciudadanos a elegir los bienes que ellos prefieren adquirir, según la utilidad que estos le proporcionan. El índice de valores de preferencias se obtiene de la puntuación de cuestionarios específicos de salud y oscila entre el valor 1 (estado de mejor salud posible) y 0 (estado de muerte). De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente como medida de resultado o combinarse con los años de vida para calcular los AVAC.

1.10.3 Calidad de vida relacionada con la salud

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud es “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de una enfermedad”. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es la percepción subjetiva de un individuo de cómo influyen su estado de salud, su función física y psicológica y su nivel social, sobre la posibilidad que tiene de alcanzar la satisfacción y las metas personales en la vida. La valoración de la CVRS de un paciente es útil a la hora de determinar el impacto de una enfermedad o de un tratamiento sobre su percepción de salud, puede contribuir a determinar el resultado clínico de las intervenciones sanitarias y también a mejorar la relación médico-paciente.

La CVRS se relaciona con varios aspectos de la vida de un individuo, que se pueden agrupar en 4 dimensiones principales:

- los síntomas físicos relacionados con la enfermedad
- la capacidad funcional de desarrollar actividades físicas y las actividades en la vida
- la función psicológica
- las interacciones sociales con otros individuos.

La CVRS se mide habitualmente mediante cuestionarios de salud. A estos instrumentos se le requiere que tengan buenas cualidades psicométricas como validez, fiabilidad y sensibilidad para medir correctamente los cambios, que además sean sencillos de administrar e interpretar y capaces de proporcionar datos útiles para el clínico. Existen generalmente dos tipos de cuestionarios, los genéricos y los específicos.

Instrumentos genéricos

Las ventajas de los cuestionarios genéricos, que no están relacionados con un tipo de patología en concreto, son las de abarcar un elevado número de dimensiones y de ser útiles tanto para la población general que para un grupo específico de sujetos. Por el contrario, tienen una menor sensibilidad respecto a los cuestionarios específicos, en particular para patologías que afectan a más de una dimensión. Entre los cuestionarios genéricos más utilizados encontramos el Short Form Health Survey 36 (SF-36) (166) y el European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (167). El cuestionario SF-36 fue desarrollado en Estados Unidos en los años 90 y se compone de 36 preguntas y 8 escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. También añade una pregunta sobre la percepción del actual estado de salud en comparación con la del año anterior.

EQ-5D es un cuestionario genérico que puede ser auto administrado o utilizado en las entrevistas de salud y puede ser útil tanto para enfermos que para personas sanas. Se compone de una primera parte descriptiva donde el sujeto califica su estado de salud en tres niveles de gravedad (sin problemas, problemas moderados y problemas graves) a lo largo de 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. En la segunda parte del cuestionario, el individuo tiene que puntuar su estado de salud en una escala visual analógica de 30 cm cuyos extremos son 0 o “mejor estado de salud imaginable” y 100 o “peor estado de salud imaginable”. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. Entre sus ventajas destacan la rapidez y la sencillez de su administración, que puede aplicarse a numerosas enfermedades y también facilita la obtención de valores de preferencia (o utilidades) por una serie de estados de salud, útiles para su inclusión en ACE o ACU.

Cuestionarios específicos para la visión

Estos tipos de cuestionarios son específicos para un determinado problema de salud, centrándose más en explorar aquellas dimensiones de la CVRS que se afectan en una enfermedad o en un determinado grupo de pacientes.

Son más sensibles en detectar cambios de la CVRS respecto a los cuestionarios genéricos, pero sus resultados no son aplicables a la población general ni a otras patologías y por ello se consideran de poca utilidad en la planificación de intervenciones a nivel poblacional.

Por este motivo, la comunidad de expertos en CVRS aconseja utilizar instrumentos específicos para la condición clínica estudiada en combinación con algún instrumento genérico.

Existen cuestionarios específicos para la mayoría de las condiciones médicas y sus tratamientos y también los hay específicos para la CVRS relacionada con la visión y para las diferentes condiciones oftalmológicas, incluso el glaucoma.

Para medir la CVRS relacionada con el glaucoma se han empleado tanto cuestionarios genéricos, como el SF-36 y el EQ-5D, que específicos para la visión, como por ejemplo el Visual Function Index 14 (VF-14) (168), el National Eye Institute 25 item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) (169) y el Health Utility Index (HUI3) (170). También los hay específicos para el glaucoma como el Glaucoma Quality of Life-15 (GQL-15) (171), empleados mayormente para evaluar la CVRS en ensayos clínicos que comparan diferentes tipos de tratamientos para el glaucoma.

Evaluación de la CVRS en los pacientes con glaucoma

En la actualidad la sociedad europea de glaucoma considera que la evaluación de la CVRS representa uno de los indicadores fundamentales para el manejo clínico del paciente (172). Al igual que otras patologías oculares, el glaucoma influye negativamente en numerosos aspectos de la vida, y en particular está relacionado con una mayor prevalencia de depresión, accidentes de tráfico, caídas, fracturas de cadera, y un mayor grado de dependencia (173)(174)(175).

Además, la pérdida del campo visual, e incluso de agudeza visual que ocurre en el glaucoma al final del curso de la enfermedad, influyen en la percepción del bienestar de los pacientes. En el estudio EMGT se observó una mayor disminución en la puntuación de la CVRS a los 3 y 6 años desde la aleatorización en los pacientes que tuvieron una mayor pérdida de agudeza visual. En cambio, no se observaron diferencias en función del tratamiento asignado, lo que sugiere que

no tratar o retrasar el tratamiento hasta pasados seis años del diagnóstico inicial no influye, significativamente y a corto-medio plazo, en la CVRS en los pacientes con glaucoma inicial (176). Los resultados del mismo estudio, evaluados después de 20 años de seguimiento, demostraron que una pérdida de hasta el 50% en el campo visual del mejor ojo no empeoraba la calidad de vida y que pérdidas superiores al 50% podían representar un umbral correcto para marcar la presencia o la ausencia de un deterioro funcional grave (177).

Los autores del Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) (178) observaron que el diagnóstico inicial de glaucoma, los deslumbramientos, la dificultad en la adaptación a los cambios de luz y la distorsión de las imágenes eran los síntomas que con más frecuencia se relacionaban con la CVRS. Es importante resaltar que la edad de los pacientes puede ser un factor importante a la hora de interpretar los resultados de los cuestionarios de CVRS en los sujetos con glaucoma. Los resultados obtenidos en estudios, donde se han empleado tanto cuestionarios específicos para el glaucoma (GQL-15) (171) como genéricos de la visión (178), demuestran que los pacientes más jóvenes tienden a experimentar una peor CVRS respecto a los pacientes de mayor edad con el mismo grado de glaucoma. Esto puede explicarse en parte por las mayores expectativas de los pacientes más jóvenes y, considerando su mayor esperanza de vida, por el comienzo del tratamiento hipotensor en fases más precoces del daño glaucomatoso comparados con los sujetos diagnosticados en edades más avanzadas.

El glaucoma puede afectar los dos ojos de un mismo paciente de forma asimétrica sin determinar una alteración funcional significativa de la visión en etapas precoces, pero, en el glaucoma avanzado bilateral, la probabilidad de que los defectos monoculares del campo visual puedan coincidir en los dos ojos es cada vez mayor (179).

En un estudio realizado los Países Bajos (180) se observó una disminución lineal de la puntuación de la CVRS (GQL-15) con la pérdida del campo visual en los pacientes con HTO y GPAA. Sin embargo, empleando instrumentos genéricos (EQ-5D y HUI-3), la CVRS caía bruscamente solo cuando el CV se veía afectado de forma significativa, siendo mayor la pérdida de CVRS cuando se afectaba el mejor ojo. Estos datos confirman los resultados de otros estudios que demuestran que la calidad de vida depende en mayor medida del daño campimétrico del mejor ojo (181)(182).

Cuando los índices de compromiso del CV son comparables, el grado de afectación de la CVRS, en cada paciente, depende de la distribución espacial y el grado de profundidad de los

escotomas, de la velocidad con la cual se manifiestan, su estilo de vida o sus expectativas personales (183). Los defectos paracentrales y periféricos inferiores del campo visual empeoran más la CVRS, sobre todo por afectar a la visión cercana y lejana, y comprometer más a la función social, la salud mental, la conducción (184) y también por estar relacionados con una mayor tasa de caídas y fracturas en personas mayores (185).

La afectación bilateral del campo visual perjudica a la CVRS de los pacientes que son conductores habituales y se ha demostrado que tiene un mayor impacto respecto a la afectación monocular sobre la decisión de interrumpir voluntariamente la conducción en horas nocturnas y en áreas no conocidas (186)(187).

Se ha demostrado una correlación positiva entre los estados de ansiedad y depresión y el glaucoma (188). Los pacientes más jóvenes, probablemente por tener más expectativas y llevar una vida más activa, tienden a experimentar un mayor grado de ansiedad y depresión respecto a los pacientes de edad avanzada (189). El momento del diagnóstico puede conllevar un elevado grado de preocupación del paciente por quedarse ciego a lo largo de la vida. Esta sensación suele disminuir hasta llegar a la aceptación de su condición de enfermo, gracias también al hecho de recibir un seguimiento y un tratamiento específico para su patología (190).

El mismo tratamiento del glaucoma puede suponer un empeoramiento de la CVRS (191), no solamente por los efectos adversos que puede provocar, sino por los cambios de hábitos que supone administrarse los colirios a una determinada hora del día y que en algunos casos puede alterar el funcionamiento social del individuo (192).

Es interesante resaltar que en el CIGTS no se observó una diferencia significativa en la puntuación de los cuestionarios de CVRS entre el grupo de sujetos controlados con medicación respecto a los que se sometieron a cirugía, después de 5 años desde el comienzo del tratamiento (178).

1.10.4 Modelos de Markov en medicina

Los modelos económicos sanitarios (MES) son estrategias que se emplean a menudo para realizar EEIS complejas. Los MES se pueden considerar representaciones de la realidad que simulan lo que ocurriría con la aplicación de una intervención sanitaria. Son esquemas teóricos que permiten reproducir el comportamiento en el tiempo de una enfermedad y se elaboran a

partir de datos y estimaciones obtenidas en ensayos clínicos, juntos con informaciones procedentes de otras fuentes como bases de datos hospitalarias, opinión de expertos, o estudios epidemiológicos.

Al basarse en estimaciones, los MES no tienen la misma validez que los ensayos clínicos de eficiencia, pero son menos costosos y más rápidos de realizar. Existen dos tipos de modelos para la evaluación económica de las intervenciones sanitarias: los determinísticos y los estocásticos.

- Los modelos determinísticos utilizan valores fijos de los parámetros de interés y no tienen en cuenta el efecto del azar. En cambio, los modelos estocásticos son probabilísticos y tienen en cuenta la incertidumbre en sus elaboraciones, simulando el efecto del azar en la disposición y en el cambio de un determinado estadio de salud a otro.
- Entre los MES estocásticos más empleados encontramos los modelos de Markov. Un modelo de Markov se basa en que un sujeto sólo puede encontrarse en un determinado estado de salud en un momento dado. El estado de salud puede ser absorbente, o sea imposible de cambiar (por ejemplo, el estado "muerte"), o no absorbente, lo que permite al sujeto moverse a otro estado de salud distinto. Los cambios de estado de salud se realizan con un intervalo de tiempo fijo, definido ciclo de Markov, y con una probabilidad de transición definida a priori. Se permite solamente un cambio de transición en cada ciclo de Markov. La probabilidad de transición puede ser fija a lo largo de la duración del modelo (cadenas de Markov) o variar con el tiempo (procesos de Markov). Los modelos y, sobre todo, los procesos de Markov son útiles para hacer simulaciones y modelizar situaciones sanitarias complejas, especialmente las patologías crónicas y que a menudo provocan complicaciones irreversibles.

1.11 Teleglaucoma

La teleoftalmología (TO) es una rama de la telemedicina que emplea técnicas de telecomunicación y de intercambio de información electrónica para proporcionar atención médica a distancia a los pacientes con patologías oftalmológicas (193). Inicialmente, la TO fue introducida para garantizar cuidados médicos a los usuarios residentes en áreas rurales y remotas. En los últimos años, se está experimentando un aumento creciente del interés acerca de esta técnica por parte de los sistemas sanitarios, que valoran la posibilidad de mejorar la calidad de la atención médica y, al mismo tiempo, disminuir la carga asistencial de los centros especializados (194) y reducir los recursos necesarios para la atención sanitaria. La reciente pandemia COVID ha contribuido a mostrar la importancia de la telemedicina y de la TO, que en algunos casos han sido fundamentales para mantener el contacto entre médicos y pacientes durante el periodo de confinamiento (195).

La TO ha sido empleada con éxito para diferentes patologías oftalmológicas, entre otras para el cribado y el seguimiento de la retinopatía diabética (RD), la retinopatía del prematuro, el glaucoma, la DMAE y también para el diagnóstico en urgencias oftalmológicas (196).

El empleo del teleglaucoma (TG) ha sido estudiado para el cribado, el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con glaucoma. El TG tiene numerosas ventajas frente a la visita presencial ya que permite al especialista evaluar los pacientes sin tener que desplazarse de su consulta, reduce también el tiempo y los gastos de desplazamiento del paciente, y acortan significativamente el tiempo de espera desde la derivación hasta la visita con el oftalmólogo (197).

Para el correcto funcionamiento de un programa de TG es necesario que se cumplan algunas condiciones. Es indispensable implementar una infraestructura específica, tanto en los centros remotos como en los centros hospitalarios, dotándolos de los equipos de imagen y sistemas informáticos para la transmisión de las imágenes y de los datos. Además, se necesita personal adecuadamente entrenado, y hay que garantizar en todo momento la privacidad y la seguridad de las informaciones personales de los usuarios.

Entre las limitaciones que dificultan la difusión del TG, y de la telemedicina en general, destacan la falta de conocimientos informáticos, la conexión a internet precaria de los centros remotos,

la dificultad de los pacientes más ancianos para desplazarse y realizar correctamente las pruebas (198), y la aceptación por parte de pacientes y profesionales.

1.11.1 Modalidades de teleglaucoma

Existen fundamentalmente tres modalidades de TG: síncrona, asíncrona y mixta (199).

- La *modalidad síncrona* representa una verdadera video-consulta en tiempo real que permite una comunicación directa entre médico y paciente. Sin embargo, considerando que gran parte de la exploración en oftalmología se realiza a través de la lámpara de hendidura, la utilidad de este tipo de visita tiene limitaciones.
- En la *modalidad asíncrona*, el paciente se desplaza hasta un centro remoto donde se recogen imágenes y datos clínicos que son enviados a una ficha electrónica ubicada en la nube. Posteriormente, personal técnico entrenado, generalmente de enfermería u optometría, evalúa los datos y las imágenes y, en caso de detectar alteraciones o signos de sospecha de glaucoma, deriva el paciente al centro hospitalario para que sea sometido a una visita de confirmación con el oftalmólogo. Esta estrategia de TG utiliza imágenes digitales con una resolución potencialmente mayor en comparación con la videoconferencia. Además, permite la adquisición de pruebas diagnósticas como las fotos del polo anterior y posterior con lámpara de hendidura, retinografías, OCT y también de pruebas campimétricas. Sin embargo, existe un riesgo intrínseco de que las imágenes/pruebas sean de mala calidad o no interpretables, caso en el que no será posible evaluar con precisión a los pacientes.
- El tercer método de TG utiliza una *combinación entre la síncrona y la asíncrona*. El paciente realiza primero las pruebas en el centro remoto y, posteriormente, el especialista revisa las imágenes y los datos almacenados en la carpeta clínica en la nube y se conecta con una video llamada para comentar los resultados y dar las indicaciones al paciente. Este tipo de consulta se adapta mejor a la necesidad constante de pruebas que requiere el seguimiento del glaucoma.

El TG puede ser útil tanto para la detección del glaucoma que para su seguimiento y manejo.

La *detección del glaucoma mediante TG* se refiere al uso de la telemedicina para evaluar sujetos con alto riesgo de desarrollar o padecer glaucoma y ayudar así a los oftalmólogos en el proceso diagnóstico. Después de un primer despistaje, los pacientes con alta sospecha de glaucoma pueden ser evaluados más a fondo realizando pruebas ulteriores mediante TG o podrían ser derivados directamente a los centros especializados para una visita presencial.

El *manejo del glaucoma con TG* permite el seguimiento de pacientes ya diagnosticados para detectar progresión en el daño glaucomatoso. Permite evaluar el cumplimiento del tratamiento y el control adecuado de la PIO. Estudios sobre seguimiento del glaucoma han demostrado que el TG puede mejorar la eficacia de los controles (200)(197) y la relación médico-paciente, al optimizar la experiencia de los pacientes y acortar el tiempo de visita (201). Clarke et al. (200) compararon la eficiencia de la toma de decisiones clínicas en el manejo del glaucoma mediante TG y con visitas presenciales. De un total de 204 pacientes atendidos, solamente en 7 de los pacientes evaluados con TG no se confirmaron los hallazgos encontrados, por telemedicina, en la consulta presencial. Cabe destacar además que hubo un buen nivel de acuerdo inter-observador entre los especialistas de glaucoma que revisaron los datos con TG y los que realizaron la visita presencial. Finalmente, dada la naturaleza progresiva pero lenta del glaucoma y la baja tasa de desacuerdo entre las dos modalidades de evaluación, los autores concluyen que el TG podría ser un método seguro para el seguimiento de estos pacientes.

1.11.2 Pruebas empleadas en teleglaucoma

Las pruebas utilizadas para el TG son las mismas que se emplean para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes de glaucoma en las consultas especializadas, como la tonometría, las pruebas funcionales y estructurales. Habitualmente se prefieren equipos compactos y fácilmente desplazables y, si posible, con capacidad de evaluación automática de los resultados. Los *optotipos* para la evaluación de la agudeza visual hoy en día están disponibles en muchos centros de atención primaria y las pruebas pueden ser realizadas fácilmente por personal técnico entrenado.

Los *tonómetros de no contacto*, que no necesitan instilación de anestesia tópica, y que permiten medir la PIO en modalidad de disparo automático, son los más utilizados en TG.

La *paquimetría* es otra prueba que puede ser realizada por personal técnico entrenado y además muchos aparatos disponibles en comercio permiten la funcionalidad de disparo automático. El espesor corneal puede aportar información útil para una interpretación más precisa de los valores de PIO y del riesgo de sufrir la enfermedad.

La *retinografía* es una de las pruebas más empleadas en TG. Actualmente existen en comercio retinógrafos que producen imágenes de elevada calidad y en formato digital. Incluso hay adaptadores que permiten la adquisición de fotos con los comunes teléfonos móviles. La utilidad de la retinografía en el TG ha sido ampliamente estudiada y los resultados han confirmado un buen nivel de concordancia entre la evaluación de la excavación de la CNO realizada por telemedicina y por oftalmoscopia convencional (202).

Entre las *pruebas funcionales*, a parte la perimetría estándar que es considerada la prueba de referencia para el estudio del daño glaucomatoso, se han evaluado para el TG otras tecnologías que permiten realizar pruebas más rápidas, como la FDT.

Entre las *pruebas estructurales* que más han sido empleadas en TG encontramos el HRT, el GDx y el OCT. El SD-OCT es una tecnología que ha superado al HRT y GDx en precisión diagnóstica y que durante años ha sido exclusiva de las clínicas oftalmológicas especializadas, pero últimamente han salido al mercado equipos más compactos que podrían ser adaptados fácilmente para su uso en atención primaria o en otros centros remotos y, además, facilitan el centrado de las imágenes gracias a la función de seguimiento de la mirada.

Hay otros aparatos disponibles para su uso en TG, como por ejemplo las lámparas de hendiduras que permiten adquirir y enviar fotos del polo anterior del ojo y del ángulo irido-corneal, aunque su uso es poco habitual, debido a que se necesita de mayor destreza para la captura de las imágenes.

1.11.3 Personal empleado en proyectos de TG

Un componente clave de cualquier programa de TG es el personal que participa en el proceso de adquisición de los datos (clínicos y antecedentes) y realización de las pruebas diagnósticas. Frecuentemente, para estas tareas se incluyen técnicos, personal de enfermería y optometristas.

El entrenamiento del personal es fundamental para obtener imágenes de buena calidad, interpretar correctamente las pruebas y dar instrucciones a los pacientes sobre su estado de salud. En varios estudios se ha demostrado que los optometristas pueden realizar estas tareas de forma segura, y con un buen nivel de concordancia respecto a la evaluación hecha por los oftalmólogos. Además, el cribado empleando optometristas reduce las derivaciones de pacientes falsos positivos a las consultas hospitalarias (203)(204).

1.11.4 Programas para el almacenaje y manejo de los datos y de las imágenes

En las últimas décadas se han desarrollado unos estándares para el almacenamiento, el análisis y la transferencia de las imágenes y los datos empleados en programas informáticos en sanidad. El HL7-CDA (*Clinical Document Architecture*) desarrollado por *Health Level Seven* y el DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) son los sistemas más utilizados actualmente y garantizan la interpretación de los documentos clínicos entre las diferentes aplicaciones y dispositivos electrónicos.

1.11.5 Efectividad y coste-efectividad del teleglaucoma

En un metanálisis, el TG tuvo una especificidad mayor y una sensibilidad menor respecto a la visita presencial (205) y, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el TG es útil para detectar casos de glaucoma que no hayan sido previamente diagnosticados (158) en el entorno del Sistema Nacional de Salud en Barcelona. Tuulonen et al. demostraron que, utilizando técnicas de TG era posible reducir a la mitad la pérdida de días de trabajo, los gastos y el tiempo de desplazamiento de los pacientes respecto a la modalidad de visita convencional (206). El TG es eficaz y puede ayudar a reducir las derivaciones innecesarias a las consultas especializadas, ya que permite el correcto manejo de la mayoría de los pacientes evaluados de forma no presencial (207).

En el programa de detección del glaucoma por telemedicina en atención primaria del *Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study* (208), se realizaron pruebas y se recogieron datos clínicos (retinografías, AV, PIO, antecedentes familiares) de un grupo de 906 sujetos con alto riesgo de padecer glaucoma (seleccionados por edad, etnia o antecedentes

familiares de glaucoma). Posteriormente, las imágenes y los datos fueron revisados de forma remota por especialistas de glaucoma. Este método de screening, empleando técnicas de TG, suponía un coste por paciente de solo 9.77\$ y un tiempo promedio por visita de 23.7 minutos. La mayor parte de los costes y del tiempo consumido fue debido a la realización de la retinografía (4.96\$ y 12.2 minutos por paciente). A pesar del coste que representó el cribado de cada sujeto del *Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study*, Hark et al. (208) pudieron conseguir muy buenos resultados, ya que 143 de los 183 (78%) casos identificados como sospechosos fueron confirmados posteriormente por tener sospecha de glaucoma o glaucoma en la visita presencial.

El ACE realizado por Thomas et al. (209) demostró que el TG tiene un buen nivel de coste-efectividad para la detección del glaucoma. En la evaluación de los costes se incluían los gastos relativos al personal, a la tecnología de telecomunicación y al costo de los equipos diagnósticos, mientras que, para la medición de la eficacia se utilizó el AVAC. El cociente coste-efectividad del TG fue mayor respecto al de la visita presencial, con un Incremento en el cociente coste-efectividad (ICER) de 47.60\$/AVAC. Lo que supondría un AVAC ganado por cada \$47.60 adicionales gastados en la detección por TG en comparación con la visita presencial.

En el análisis de probabilidad de Markov, realizado por Thomas et al. (209), no se encontraron diferencias en la detección de riesgo de desarrollo de glaucoma a 30 años empleando el TG o la visita presencial. En cambio, se demostró que el TG podría prevenir un 24% más de casos de ceguera en los pacientes con glaucoma. Lo que supone, teniendo en cuenta un horizonte temporal de 30 años del modelo desarrollado por Thomas et al., un ahorro de 27.460\$ por AVAC ganado empleando el TG, en comparación con la visita presencial.

A pesar de ser un modelo de simulación, el análisis de Thomas et al. sugiere que el TG puede contribuir a ahorrar considerablemente los costes de la detección y aumentar los beneficios para los pacientes con glaucoma.

1.11.6 Inteligencia artificial

Las pruebas de diagnóstico y de seguimiento que se emplean habitualmente para el glaucoma generan grandes cantidades de datos que pueden ser integrados y elaborados gracias al reciente desarrollo de las técnicas de inteligencia artificial. Estas metodologías se basan en el aprendizaje automático por redes neuronales artificiales (*deep learning*), entrenadas con grandes bases de

datos de imágenes de pacientes con glaucoma, que entre otras finalidades tienen la de crear algoritmos de clasificación automáticos (ACA).

Los ACA en glaucoma se han utilizado para clasificar imágenes de retinografía, OCT y también pruebas funcionales como la campimetría. Li et al. (210) evaluaron un ACA entrenado con 48116 retinografías para la detección de neuropatía óptica glaucomatosa. El algoritmo fue capaz de obtener un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.986 con una sensibilidad del 95.6% y una especificidad del 92%. En otro estudio, Kim et al. (211) desarrollaron 4 diferentes ACA empleando los datos de la campimetría y del OCT, juntos a los valores de PIO y el espesor corneal. Demostraron que el algoritmo fue capaz de clasificar correctamente los casos con glaucoma (AUC de 0.975). Un ACA realizado por Shuldiner et al. (212), entrenado con 175786 campimetrías de 14217 sujetos con glaucoma, consiguió prever con buena precisión los pacientes con progresión rápida del daño campimétrico, basándose exclusivamente en el resultado de la primera campimetría.

Las herramientas de inteligencia artificial se incorporarán indudablemente en el futuro como ayuda al profesional para interpretar los hallazgos de las distintas pruebas del cribado, diagnóstico y seguimiento del glaucoma.

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 Justificación

Como se ha descrito en la introducción, el conocimiento sobre el cribado de glaucoma es extenso pero limitado y la mayoría de los estudios son observacionales. El presente trabajo de investigación pretende aportar conocimiento basado en la evidencia científica sobre el rastreo de glaucoma en tres aspectos específicos. En primer lugar, la aplicación de un programa de rastreo exclusivamente basado en el empleo de pruebas de imagen, sin la utilización de pruebas funcionales. En segundo lugar, la comparación de la detección de glaucoma mediante un programa de cribado frente al método de detección habitual en el Sistema Nacional de Salud, concretamente la detección oportunista. Finalmente, la evaluación y comparación de ambos métodos de detección desde la perspectiva de sus costes, su efectividad y su utilidad.

2.2 Hipótesis

La hipótesis de este estudio es que el empleo combinado de retinografías, OCT y técnicas de telemedicina, integradas en un programa de detección aplicado en población de alto riesgo de sufrir glaucoma, podría detectar casos no diagnosticados de glaucoma con una buena precisión diagnóstica y de forma coste-efectiva, si comparado con la detección oportunista.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos primarios

- Evaluar la tasa de detección y la precisión de los métodos de imagen (retinografía y OCT) y la telemedicina para el diagnóstico del glaucoma en el entorno de una campaña de rastreo poblacional.
- Evaluar el coste de la detección del glaucoma con retinografías, OCT y telemedicina, y compararlo con el coste del proceso de diagnóstico habitualmente empleado en la práctica clínica.
- Evaluar la efectividad de la detección de glaucoma con métodos de imagen (retinografía, OCT) y compararlo con el de la práctica habitual.

3.2 Objetivos secundarios

- Estudiar la prevalencia del glaucoma en la población incluida en la campaña de detección.
- Evaluar la calidad de las imágenes (OCT y retinografía) obtenidas en la campaña de detección.
- Evaluar la concordancia entre evaluadores que revisan las imágenes (retinografías y OCT) en la campaña de rastreo de glaucoma.

4 METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

Se diseñó y se llevó a cabo un estudio transversal de precisión diagnóstica y coste-efectividad de un programa de cribado de glaucoma en la población barcelonesa atendida por los Centros de Atención Primaria (CAP) Vila Olímpica y Barceloneta.

Este estudio se compone de tres partes fundamentales:

1. Campaña de detección del glaucoma que se realizó sobre una muestra de sujetos seleccionados aleatoriamente entre la población atendida por los CAP Vila Olímpica y Barceloneta. En esta etapa del estudio se recogieron la anamnesis, la AV, la PIO y las pruebas de imagen realizadas (retinografía y OCT). Las imágenes fueron digitalizadas en la ficha informatizada de cada paciente mediante un programa de telemedicina. Posteriormente, las fichas de los pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a los oftalmólogos del Hospital de la Esperanza que, de forma remota y asíncrona, realizaron una evaluación de los datos almacenados. Todos los participantes del estudio recibieron un informe por correo ordinario con el resultado de la evaluación. Finalmente, se llamó a todos los participantes para que asistieran a una visita de confirmación diagnóstica en las consultas especializadas de Oftalmología.
2. Evaluación de la precisión diagnóstica del programa de cribado, considerando como gold-estándar la clasificación final definida por el especialista en glaucoma del hospital.
3. Evaluación de costes y efectividad del programa de cribado de glaucoma mediante la implementación de un modelo de Markov.

4.2 Población de estudio

Se seleccionó de forma aleatoria una muestra representativa por grupos de edad y sexo de la población inscrita en el Registro Central de personas Aseguradas de Cataluña, o sea personas con tarjeta sanitaria, atendidas por los CAP Vila Olímpica y Barceloneta (Barcelona). La población diana incluía 18185, entre hombres y mujeres, de 55 a 85 años.

4.2.1 Cálculo del tamaño muestral

Para realizar el cálculo del tamaño muestral se tuvo en cuenta una significación del 5%, una potencia del 80% y una razón de individuos por grupo de dos negativos por cada positivo (2:1), que se identificara en el cribado. Se consideró como estadísticamente significativa una diferencia en el área bajo la curva ROC de 0.08 por encima de 0.84 (es decir, un área bajo la curva de 0.92) (213) y se estimó que serían necesarios 222 pacientes, 74 positivos y 148 negativos. El valor de referencia de 0.84 se obtuvo de la literatura y, teniendo en cuenta que los estudios publicados son sobre población seleccionada, mientras que el nuestro es sobre población general, se eligió el menor valor publicado (102)(112).

De acuerdo con los resultados publicados en 2017 por nuestro grupo de investigación, en un estudio con características similares y llevado a cabo en un entorno muy parecido (158), solamente el 25.5% de la muestra seleccionada participaría finalmente en el proyecto, debido a múltiples causas (censo erróneo, imposibilidad de contactar, muertes y rechazo a participar o no cumplimiento de los criterios de inclusión). Por lo tanto, para poder conseguir una muestra de 1000 retinografías e imágenes OCT en nuestro estudio, se consideró necesario seleccionar 4000 pacientes del censo de forma aleatoria. De ellas, siempre en base a los resultados de la campaña del 2017 (158), se esperaba identificar un 7.7% de positivos (patológicos), lo que correspondería a 77 casos, suficientes para cubrir la muestra estimada como necesaria. Dado que durante el proceso del cribado hubieran podido ocurrir desviaciones respecto a la distribución por grupos de edad y sexo, que podría comprometer la representatividad de la muestra, se decidió comprobar dicha representatividad al final de la campaña.

4.2.2 Criterios de inclusión

Los participantes seleccionados debían estar inscritos en los CAP Vila Olímpica o Barceloneta y tener más de 55 años. La invitación para participar en el estudio y la cita correspondiente se realizaron mediante llamada telefónica (máximo de 3 llamadas por sujeto). La campaña fue anunciada mediante paneles informativos presentes en las entradas de los CAP interesados.

4.2.3 Criterios de exclusión

No fue excluido ningún paciente, entre los seleccionados aleatoriamente, si deseaba participar. Todos los casos patológicos, que se encontraban ya diagnosticados antes de realizar la campaña, fueron confirmados y registrados para estimar la prevalencia del glaucoma en la población diana.

4.3 Plataforma de telemedicina

El equipo investigador desarrolló una plataforma de telemedicina llamada DYSEO, basada en la web y adaptada para ser empleada en una campaña de detección en atención primaria.

DYSEO es un sistema de telemedicina que se define “*store-and-forward*”, o sea que tiene la capacidad de almacenamiento y retransmisión de las informaciones. Cubre todos los requerimientos de un programa de cribado: reclutamiento de pacientes, almacenamiento de imágenes, evaluación remota, elaboración de informes y posibilidad de integrar la información guardada con la historia clínica electrónica del hospital.

La plataforma DYSEO se diseñó siguiendo el patrón Modelo-Controlador-Vista y se implementó con un software de código abierto PHP, basado en la web. La interfaz de usuario se desarrolló cumpliendo con estándares web modernos (tecnologías HTML5, JavaScript y CSS), con posibilidad de acceso desde cualquier navegador de un ordenador o tableta electrónica conectados a internet y que utilicen configuraciones de visualización compatibles. La base de datos se desarrolló con un sistema de gestión de bases de datos relacionales de código abierto MySQL, implementado en un servidor Linux. El acceso a la plataforma de telemedicina estaba restringido mediante identificación con nombre de usuario y contraseña. Para garantizar el almacenamiento seguro de las informaciones, la conexión y transmisión de los datos por internet era cifrada bidireccionalmente con el empleo del protocolo SSL (capa de sockets seguros).

Además, la herramienta aplicaba medidas de integridad, confidencialidad, disponibilidad y resistencia para proteger y gestionar la información de los datos personales guardados.

El centro remoto del sistema de telemedicina estaba ubicado en el CAP de la Vila Olímpica (Figura 9), donde se realizaron las exploraciones a las personas participantes. Allí, a través de la plataforma DYSEO, se realizaron tareas de creación de agendas y fichas de los pacientes, almacenamiento de datos e imágenes y asignación aleatoria de las fichas a los oftalmólogos evaluadores (Figura 9).

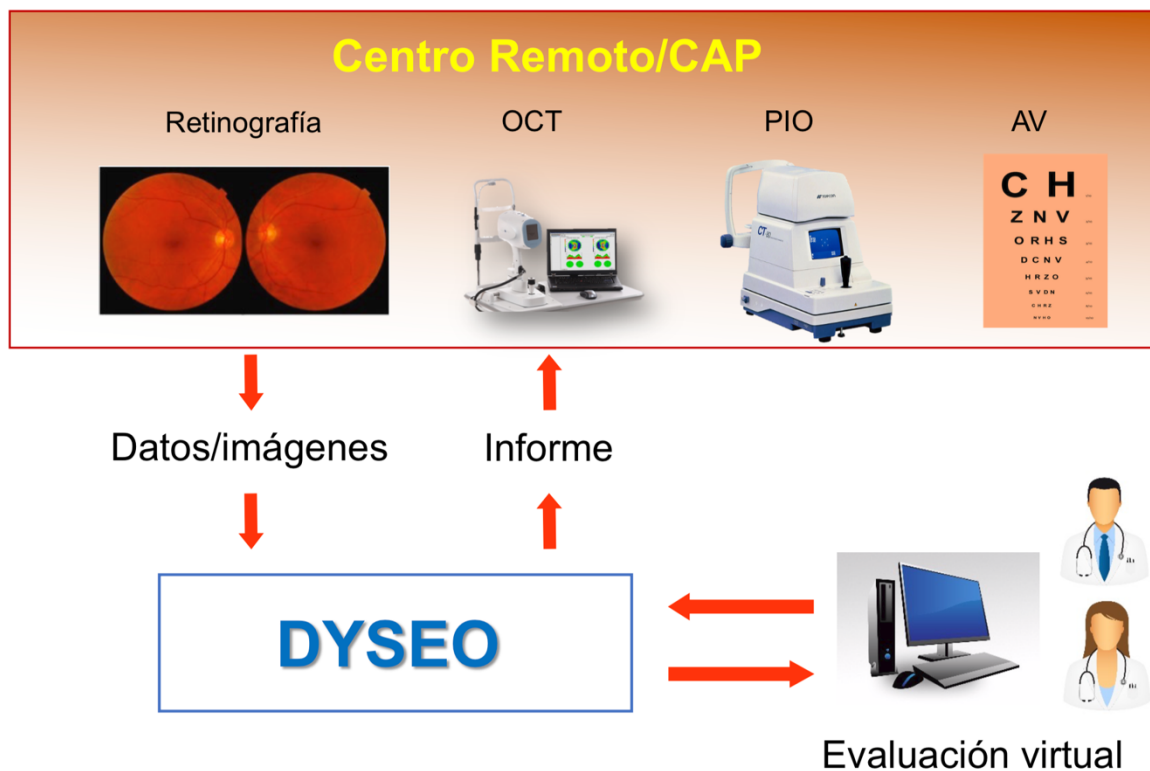


Figura 9. Esquema del sistema de telemedicina empleado en el estudio.

Durante la evaluación remota asíncrona, los oftalmólogos revisaron los antecedentes, datos clínicos y las pruebas (retinografías y OCT) en las fichas de los pacientes, marcando la presencia o menos de alteraciones y signos patológicos. Una vez finalizada esta tarea, DYSEO generaba automáticamente un informe, basándose en las respuestas de los oftalmólogos, juntos a unas recomendaciones para futuras revisiones. El informe finalmente se enviaba a la historia clínica electrónica del hospital.

Cabe destacar que todos los informes fueron enviados por correo ordinario al domicilio de los participantes, a menos que se encontraran signos patológicos que pudieran causar deterioro

rápido e irreversible de la función visual del paciente (PIO>30mmHg, hemorragias maculares, etc.). En ese caso, el paciente fue citado directamente para una revisión oftalmológica urgente en las consultas del hospital.

4.4 Campaña de detección realizada en el CAP

La recogida de los datos y de las imágenes se llevaron a cabo en un despacho del CAP de la Vila Olímpica por personal sanitario entrenado (residentes de oftalmología y optometristas), utilizando las mismas pruebas, un protocolo previamente definido y las mismas condiciones de iluminación ambiental en todas las sesiones.

Se recogieron las siguientes informaciones y pruebas:

- Cuestionario con anamnesis patológica personal y familiar (Anexo 9.1)
- Agudeza visual (AV)
- Presión intraocular (PIO)
- OCT de papila y de mácula
- Retinografías con retinógrafo no midriático

El equipo SD-OCT y el retinógrafo estaban conectados directamente a un mismo ordenador. De esta forma, las imágenes captadas (OCT y retinografías) fueron inicialmente almacenadas en el disco duro del ordenador de referencia, para ser posteriormente enviadas, vía internet, a la ficha del paciente en DYSEO (Figura 11). Los demás datos recogidos en la consulta (anamnesis, AV y PIO) fueron introducidos manualmente en la ficha del paciente por los operadores (Figuras 10 y 11).

The screenshot shows a web-based form titled "Detection and Follow up Program" for patient "Paciente Dyseo 27". The form is organized into several sections, each with a "Diagnostic Date" field:

- Diabetes Mellitus:** Includes a dropdown menu (set to "No"), "Treatment:", "HbA1c (%):", "Glomerular Filtration Rate:", and "Diagnostic Date:".
- Hypertension:** Includes "Control:" and "Diagnostic Date:".
- C.V.A.:** Includes "Num episodes:" and "Diagnostic Date:".
- Ischemic Heart Disease:** Includes "Num episodes:" and "Diagnostic Date:".
- Hyperlipidemia:** Includes "Diagnostic Date:".
- Cortisone:** Includes "Diagnostic Date:".

At the bottom, there is an "Observations:" text area. A footer note states: "The fields marked with ☆ are required." Navigation buttons like "Back", "Delete", "Save", and "Next" are visible at the top.

Figura 10. Ejemplo de hoja de antecedentes de salud general del paciente en DYSEO

Detection and Follow up Program Save Previous Ophthalmology Info Send



(3/3) Test and Reports - Paciente Dyseo 27 CAP 2

Visual acuity / Tonometry / Pachimetry

Eye	With Pin Hole	With Correction	Use Correction	Tonometry (mmHg)	Pachimetry (micras)
Right:	NPL		No	15	RE
Left:	NPL		No	18	LE




Fundus photographs

Position: NM1 - Macula and Optic Disc, Right Eye: Date: 14-03-2016 Description:

Date	Position	Eye	Description	Actions
(14-03-2016)	NM1 - Macula and Optic Disc, Right			
(14-03-2016)	NM1 - Macula and Optic Disc, Left			

Additional Test/Reports

Type: Eye: Date: 14-03-2016 Description:

(14-03-2016)	OCT Macula, Right	
(14-03-2016)	OCT Macula, Left	
(14-03-2016)	OCT Macula y Optic Disc, Both	

The fields marked with * are required. General Info / Ophthalmology Info / Test and Reports

Figura 11. Ejemplo de hoja de introducción de datos y carga de imágenes en DYSEO. Las marcas de verificación verde al lado de las miniaturas del OCT y las retinografías, avisaban al operador de que las imágenes habían sido correctamente guardadas en el programa DYSEO y estaban almacenadas en la nube y listas para ser evaluadas en remoto.

4.4.1 Material empleado en el CAP (Figura 12)

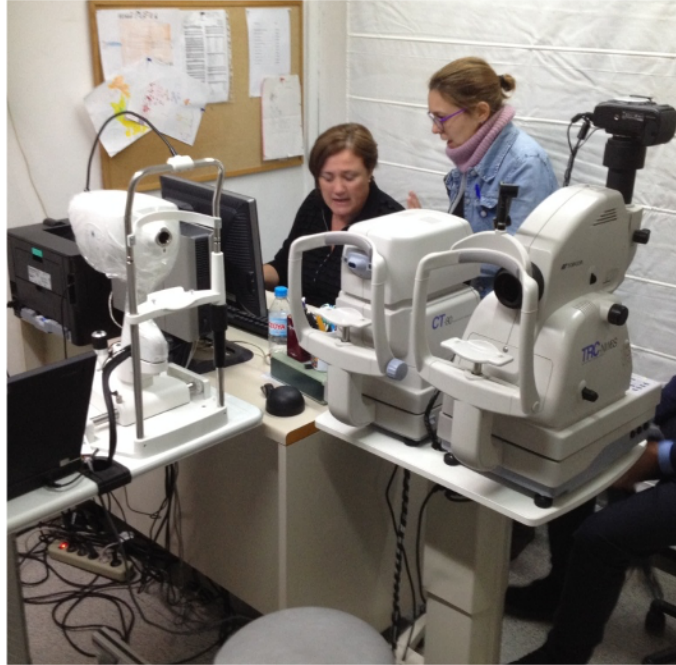


Figura 12. Organización de la consulta en el centro remoto (CAP). Se puede observar la disposición del OCT, tonómetro de aire y retinógrafo (desde la izquierda hasta la derecha en la imagen) que permitía realizar las tres pruebas de una forma eficiente, sin que el paciente tuviera que levantarse del taburete (abajo en la imagen). El retinógrafo y el OCT estaban conectados al ordenador para que el operador pudiera almacenar y digitalizar las imágenes para subirlas a la nube a través del programa de telemedicina (DYSEO).

Optotipo

Para la medición de la AV se utilizó un proyector de optotipo en escala decimal, adecuadamente calibrado, ya presente en el CAP de la Vila Olímpica. La agudeza visual se midió con la corrección óptica del paciente (en caso de utilizar gafas o lentes de contacto) o con estenopeico en caso de no llevar ninguna corrección.

Retinografía

Se empleó un retinógrafo no midriático modelo TOPCON TRC-NW6C (Topcon Corporation, Oakland, NJ, USA), conectado a una cámara digital Nikon D80 (Nikon Corporation, Tokio, Japón). Todas las retinografías se han realizado con un ángulo de campo de 45°, centradas en la mácula con visualización de la papila óptica y de las arcadas vasculares temporales superior e inferior y

parte de las arcadas vasculares nasales. La mayoría de los pacientes no necesitó dilatación pupilar previa a la captación de las imágenes. En aquellos casos que presentaban una miosis pupilar excesiva y mala calidad de las imágenes, las fotos se repitieron bajo midriasis farmacológica después de aplicar 1 gota de Tropicamida tópica 10mg/ml (Alcon Cusí).

Tonometría de no contacto

Para la medición de la PIO se utilizó el tonómetro de aire (de no contacto) TOPCON CT-80 (Topcon Corporation, Oakland, NJ, USA). Se realizaron un mínimo de 3 mediciones de PIO (preferiblemente en modalidad de disparo automático) y se utilizó para el estudio el promedio de las 3 medidas que el instrumento calculaba automáticamente. El tonómetro de aire en dotación realizaba un calibrado automático al encenderse en cada sesión de visitas. En caso de detectar errores en las medidas de la PIO o mucha variabilidad en medidas repetidas del mismo ojo, se realizó un calibrado del equipo por parte del servicio de mantenimiento.

OCT

Las imágenes OCT se han obtenido con el SD-OCT iVue (Optovue, Fremont, CA, USA), un aparato compacto y fácilmente desplazable. En cada paciente se realizaron imágenes de la mácula, del nervio óptico, incluyendo el estudio de la capa de fibras nerviosas (CFN) y, finalmente, una imagen de la capa de las células ganglionares (CCG). Si la calidad de las imágenes era considerada insuficiente (índice de calidad por debajo de lo aconsejado y señalado por el software con color rojo) o si había presencia de artefactos (parpadeo, opacidad por presencia de desprendimiento de vítreo), se repetía la prueba hasta un máximo de 3 veces, escogiendo para el estudio la de mejor calidad.

4.5 Evaluación virtual por telemedicina

Las fichas de los sujetos visitados en el CAP fueron asignadas aleatoriamente y evaluadas de forma remota por 16 oftalmólogos del servicio de Oftalmología del hospital de la Esperanza (Parc de Salut Mar, Barcelona), de los cuales 10 eran oftalmólogos expertos (con más de 10 años de experiencia) y 6 eran adjuntos jóvenes o residentes de oftalmología.

Previo a la fase de evaluación, los oftalmólogos recibieron un resumen de los protocolos de diagnóstico del glaucoma, actualizados según las indicaciones de las guías de práctica clínica vigentes al inicio del estudio (172).

DYSEO permitía acceder a los datos recogidos en el CAP (anamnesis, PIO, AV), visualizar las imágenes (OCT y retinografías) en tamaño normal y, también, en tamaño aumentado con efecto “lupa”.

4.5.1 Clasificación de la calidad de las imágenes (Figuras 13 y 14)

Los oftalmólogos tenían que evaluar primero la calidad de las imágenes, acorde a unos criterios resumidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de la calidad general de las retinografías y de los OCT.

Prueba	Calidad	Características evaluadas
OCT	Buena	Índice de calidad > 60
	Suficiente	Índice de calidad entre 40 y 60
	Mala	Índice de calidad <40
	No evaluable	No permite visualizar el nervio óptico o no se subió a DYSEO
Retinografía	Buena	Bien enfocada, sin artefactos, se visualizan correctamente las estructuras
	Suficiente	Se visualizan las estructuras, aunque el enfoque o la luz no sean optimas
	Mala	Permite descartar patología importante a pesar de la mala calidad
	No evaluable	No permite ver estructura ni descartar patología o no se subió a DYSEO

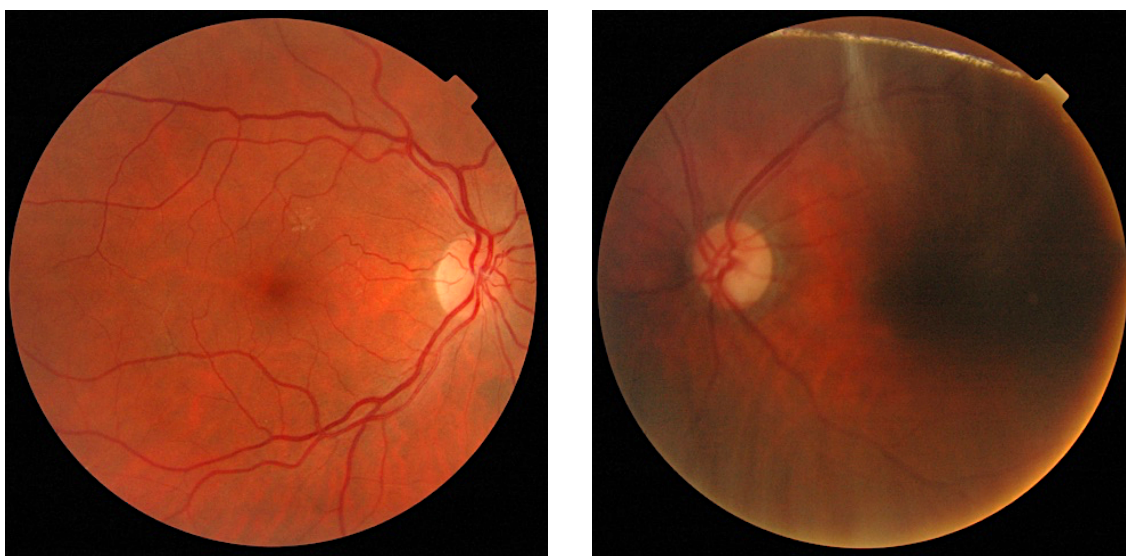


Figura 13. Ejemplo de retinografías tomadas en la campaña de cribado. A la izquierda, se observa una imagen de buena calidad, bien enfocada, sin artefactos, que permite visualizar correctamente las estructuras. A la derecha, una retinografía de mala calidad que, a pesar de no poder visualizar correctamente todas las estructuras retinianas, permite descartar patología del nervio óptico.

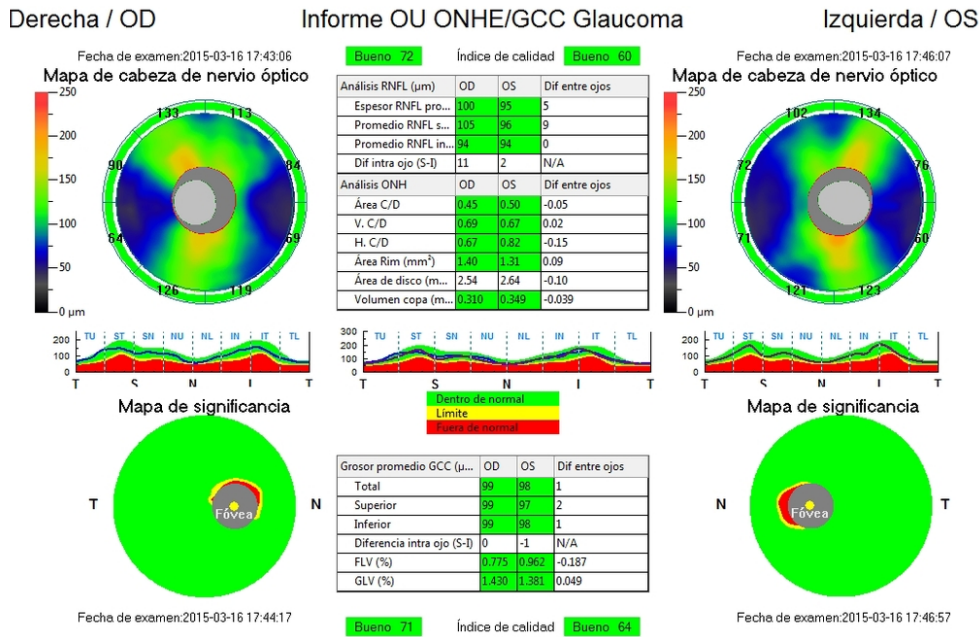


Figura 14. informe de SD-OCT iVue empleado en la campaña de cribado. Prueba de buena calidad con informaciones de la capa de fibras nerviosas, datos de la papila óptica y capa de células ganglionares maculares. El índice de calidad es mayor de 60 en ambos ojos.

4.5.2 Clasificación de los hallazgos patológicos en DYSEO

Posteriormente a la definición de la calidad de las imágenes, los evaluadores confirmaban la presencia o ausencia de una serie de posibles hallazgos patológicos en las pruebas (Tabla 6), marcando los campos disponibles en la plantilla proporcionada en DYSEO (Figura 15).

Tabla 6. Hallazgos patológicos presentes en la plantilla de DYSEO para la retinografía y el OCT.

<i>Retinografía</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Atrofia peripapilar beta - Hemorragia de disco óptico - Adelgazamiento sectorial ANR - Defecto de la CFN - Alteración regla ISNT - Estimación de la relación E/P vertical - Estimación asimetría relación E/P vertical
<i>OCT</i>	<p>Uno o más de los siguientes índices fuera del 99% del límite normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espesor promedio de la CFN - Mitad superior o inferior de la CFN - Sector de 90º de la CFN <p>O, al menos 2 sectores de 90º de la CFN fuera del 95% del límite normal</p>


ANR: anillo neuroretiniano; CFN: capa de fibras nerviosas (RNFL en el informe del OCT); ISNT: Inferior-Superior-Nasal-Temporal; E/P: relación excavación/papila. Los sectores de 30º y de 60º de la CFN no se han considerado para el diagnóstico y la clasificación de la patología.

Dyseo
Especialista Evaluador 1
Sortir

1- Retinografia
2- Retinografia
3- OCT Màcula
4- OCT Màcula
5- OCT Papil·la

Descarregar Ampliar

Tipus: Retinografia
Data: 14-06-2015
Ull: Esquerre
Posició: NM1 - Màcula i Papil·la



Avaluació

☆ Qualitat:

☆ Estat:

Repetir en:

Observacions:

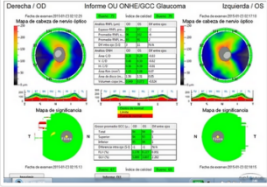
Avaluacions	Retinopatia Diabètica	DMAE i Alteracions interfase vítri-retina	Glaucoma
Micro-hemorràgies i/o micro-aneurismes	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Hemorràgia a vitri	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Menys de 20 en els quatre quadrants	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Neovasos	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Més de 20 en els quatre quadrants	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Sense signes de Retinopatia Diabètica	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Hemorràgies superficials, extenses o en flama	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Malaltia vascular obstructiva	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Textil fibrovascular a vitri (pre-papil·lar o en una altra localització)	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Fotocoagulació a la retina	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Anomalies vasculares intra-retinianes (IRMAS)	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE		
Exsudats durs i/o cotonosos	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE		

Dyseo
Especialista Evaluador 1
Sortir

1- Retinografia
2- Retinografia
3- OCT Màcula
4- OCT Màcula
5- OCT Papil·la

Descarregar Ampliar

Tipus: OCT Papil·la
Data: 14-06-2015
Ull: Ambdós



Avaluació

☆ Qualitat:

☆ Estat:

Repetir en:

Observacions:

Avaluacions	Retinopatia Diabètica	DMAE i Alteracions interfase vítri-retina	Glaucoma
Aprímadament de l'anell	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Incompliment de la regla ISNT	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Defecte de la capa de fibres nervioses	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Hemorràgia papil·lar	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Atrofia para-papil·lar tipus beta	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE	Sense signes de sospita de glaucoma	<input type="checkbox"/> UD <input type="checkbox"/> UE
Índex excavació/papil·la vertical	<input type="text" value="UD"/>	<input type="text" value="UE"/>	
Observacions:	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		

Figura 15. Ejemplo de plantilla de evaluación en DYSEO. En la imagen de arriba se observa la hoja de evaluación de una retinografía (el lector puede observar cómo, durante el programa de cribado, se realizó rastreo de RD y DMAE, que no son objeto de esta tesis). Abajo la hoja de evaluación de una OCT, específica para el glaucoma. Esta OCT es completamente normal.

Una vez que todos los elementos de la plantilla habían sido contestados, se le pedía al evaluador que clasificara, según su criterio personal, la presencia o ausencia de la sospecha de glaucoma, dando así por finalizada la evaluación. Las imágenes de mala calidad o con presencia de artefactos que impedían definir la presencia de signos patológicos, eran clasificadas con “no útiles”.

4.5.3 Definición de los casos positivos y negativos en DYSEO

Una vez concluida la evaluación de las imágenes, DYSEO elaboraba el resultado final definiendo los sujetos como “positivos” (glaucoma o sospecha de glaucoma) o “negativos” (sin sospecha de glaucoma). Entre los positivos, DYSEO incluyó todos los así clasificados por el evaluador y, además, aquellas fichas que tenían una PIO >21mmHg o características consideradas sospechosas (ver Tabla 7), como por ejemplo un elevado índice E/P (>0.7) o una asimetría del índice E/P >0.3.

A continuación, se exponen los criterios para definir la sospecha de glaucoma que empleaba DYSEO (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios de clasificación del glaucoma en DYSEO.

Resultado	Clasificación	PIO (mmHg)	Retinografía	OCT
NEGATIVOS	- No signos de patología	≤21	N	N
	- PIO elevada	>21	N	N
POSITIVOS	- Sospechoso por nervio óptico	Cualquiera	A	Cualquiera
	- Sospechoso por OCT	Cualquiera	Cualquiera	A

N=normal; A=alterado; PIO: Presión intraocular.

4.5.4 Signos patológicos de otras patologías diferentes del glaucoma

A parte los signos patológicos de glaucoma, DYSEO pedía a los oftalmólogos marcar la presencia de alteraciones típicas de otras patologías como la DMAE o la RD. Como ya se ha mencionado, los resultados de estas evaluaciones no son objetivo de esta tesis y no serán descritos en detalle.

4.5.5 Informe generado por DYSEO

Una vez finalizada la tarea de evaluación, DYSEO elaboraba un informe con el diagnóstico final de cada patología objeto de screening, como se puede ver en la Figura 16.

The image shows a screenshot of a medical report generated by DYSEO. The report is titled "Informe Evaluación" and is part of the "Programa de Detección Patologías Oftalmológicas" (DYSEO). The patient information includes: Evaluador: Doctora Especialista Evaluador 3, Número de colegiado: 00003, Fecha informe: 14/06/2015. The patient is "Paciente Dyseo 1", with CIP: DYSE0001, HCE: 000001, CAP: 1, and a request date of 14/06/2015 19:14. The report is based on information provided for the right and left eyes. The patient's specialty is Ophthalmology, female, 55 years old. Test results include visual acuity (AV, CC), tonometry (OD 22 mmHg, OI 22 mmHg), and perimetry. The report is divided into sections: "Resumen Petición", "Informe Resultado", "Pruebas/Informes", and "Recomendaciones". The "Informe Resultado" section includes a warning for diabetic patients, a diagnosis of "Retinopatía Diabética" (diabetic retinopathy) in both eyes, and sections for "DMAE" (Age-related Macular Degeneration) and "Glaucoma", both of which show no signs or suspicion. The "Pruebas/Informes" section shows two fundus photographs: one of the right eye and one of the left eye, both with good quality and a pathological state, diagnosed as retinopathy. The "Recomendaciones" section advises a new review at the health center.



Programa de Detección Patologías Oftalmológicas DYSEO Cliniceye Solutions - www.cliniceyesolutions.com	
Informe Evaluación	
Evaluador: Doctora Especialista Evaluador 3 Número de colegiado: 00003 Fecha informe: 14/06/2015	
Resumen Petición	
Paciente: Paciente Dyseo 1. Código CIP: DYSE0001. Código HCE: 000001. Centro: CAP 1. Fecha Solicitud: 14/06/2015 19:14. Informe realizado en base a la siguiente información aportada (OD: Ojo Derecho / OI: Ojo Izquierdo). Especialidad: Oftalmología / Sexo: Femenino / Edad: 55 años. - Agudeza visual (AV, CC): AV OD 0.8/OI 0.8 - CC OD/OI - Tonometría: OD 22 mmHg /OI 22 mmHg - Paquimetría: - Historia General: - Historia Oftalmológica : - Pruebas/Informes: 1 - Retinografía, Derecho, 14/06/2015. 2 - Retinografía, Izquierdo, 14/06/2015.	
Informe Resultado	
Si es usted diabético debe recordar que: - El cumplimiento de la dieta y el tratamiento prescrito por su médico es la única manera de reducir el riesgo y la gravedad de las lesiones oculares secundarias a la diabetes. - El control adecuado y periódico de la glucemia y la hemoglobina glicosilada es imprescindible para evaluar su enfermedad. - Debe realizar revisiones periódicas del fondo de ojo para que puedan ser identificados precozmente los signos de retinopatía o los cambios que puedan producirse.	
Retinopatía Diabética	
Ojo Derecho: Retinopatía diabética no proliferante de tipo severo con edema macular leve Ojo Izquierdo: Retinopatía diabética no proliferante de tipo severo	
DMAE	
Ojo Derecho: No se observan signos de DMAE Ojo Izquierdo: No se observan signos de DMAE	
Glaucoma	
Ojo Derecho: Sospecha de glaucoma. Presión intraocular elevada Ojo Izquierdo: Sospecha de glaucoma. Presión intraocular elevada	
Otras Patologías	
Ojo Derecho: Ojo Izquierdo:	
Pruebas/Informes	
	1 - Retinografía, Derecho, 14/06/2015. Calidad: Buena. Estado: Patológico. Diagnóstico: Patología retiniana. Recomendaciones:
	2 - Retinografía, Izquierdo, 14/06/2015. Calidad: Buena. Estado: Patológico. Diagnóstico: Patología retiniana. Recomendaciones:
Recomendaciones	
Nuevas Revisión: Será avisado por el centro sanitario Tipo de Revisión y Lugar: Consulta Campaña Oftalmológica.	

Figura 16. Informe elaborado automáticamente por DYSEO al finalizar la evaluación remota.

El informe se remitía por correo al paciente y se guardaba en la historia clínica en el CAP. Los casos con patología urgente o que requirieran visita a corto plazo, fueron llamados por teléfono y se les asignó una cita en consulta especializada.

4.6 Visita presencial de confirmación

Todos los pacientes evaluados virtualmente por el programa de telemedicina recibieron un informe en su domicilio y fueron llamados telefónicamente (máximo de 3 llamadas) para ser citados en el hospital de referencia (Hospital de la Esperanza – Parc de Salut Mar). Los pacientes que aceptaron acudir a la visita fueron evaluados por residentes de cuarto año adecuadamente entrenados, y por oftalmólogos especialistas en glaucoma y retina, según fuera conveniente.

Todas las informaciones recogidas en la visita, los datos clínicos, así como las imágenes de OCT y CV, se guardaron en la historia clínica informatizada del hospital. Estos datos, las imágenes y el diagnóstico final han sido posteriormente introducidas y almacenadas en la ficha de los pacientes en la plataforma DYSEO.

4.6.1 Exploraciones realizadas en la consulta especializada

En la visita de confirmación presencial se recogieron los siguientes datos:

- AV
- Exploración completa del polo anterior del ojo. En particular se valoró la profundidad de la cámara anterior, el estado del ángulo irido-corneal mediante gonioscopia con lente de cuatro espejos de Sussman o la presencia de signos de síndrome de pseudoexfoliación.
- Tonometría de contacto con tonómetro de Goldmann.
- Exploración completa del fondo de ojo bajo midriasis.

4.6.2 Pruebas realizadas en la consulta

OCT

En todos los pacientes se obtuvieron imágenes del nervio óptico y de la mácula con OCT.

Los equipos OCT empleados fueron el Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) o el Topcon 3D-2000 SD-OCT (Topcon Corporation, Tokio, Japón). Ambos se utilizaban habitualmente en la consulta hospitalaria para el diagnóstico y seguimiento de las patologías de retina y del glaucoma. Solamente se consideraron para el diagnóstico las imágenes de OCT con

un valor de calidad mínimo de 6 sobre 10 (indicado por los equipos OCT), que estuvieran centradas y que no tuvieran artefactos.

El resultado fue considerado patológico si uno o más de los siguientes índices se encontraban fuera del 99% de lo esperado por edad y sexo, según la propia base de datos del OCT: espesor medio de la CFN, área del anillo neuroretiniano (*rim area*), índice E/P o al menos un sector de 90º de la CFN.

Campimetría

Todas las campimetrías se realizaron empleando un campímetro Humphrey Field Analyzer (HFA II-750) (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) con protocolo SITA Standard 24-2. Se realizaron un mínimo de dos campimetrías con resultado fiable y reproducible. La prueba se consideró como patológica en caso de observar un defecto patológico y reproducible.

En caso de detectar artefactos o de resultar no fiable (falsos positivos > 30% y ausencia de artefactos), la prueba se repetía hasta un máximo de cuatro veces en diferentes visitas. Si no se obtenían resultados fiables o el defecto detectado no era reproducible, la prueba era considerada no fiable. Dos campimetrías se consideraban reproducibles si no había una mejoría significativa entre las pruebas, ambas eran normales o patológicas o, en caso de encontrar un defecto campimétrico, este se ubicaba, según el caso, en el mismo hemisferio o en ambos hemisferios.

Se definió como CV patológico el que presentara, en la gráfica de desviación del modelo, 3 o más puntos contiguos con un defecto fuera del 95% de los límites de normalidad ($P < 0.05$), uno de los cuales estuviera fuera del 99% de los límites de normalidad ($P < 0.01$), y una desviación estándar del modelo (DSM) fuera del 95% de los límites de normalidad ($P < 0.05$) (Tabla 8). No se tuvo en cuenta para la clasificación del CV el “test del hemisferio para glaucoma” o el “índice de función visual” (VFI) (Figura 17).

Tabla 8: Criterios de clasificación de la campimetría.

Estado	MD	DSM	Desviación del modelo	VFI
NORMAL	Cualquier valor y cualquier p siempre que el DSM sea $p > 0.05$	$P > 0.05$	- Hasta 3 puntos contiguos con $p < 0.05$	No se consideró
PATOLÓGICO	Cualquiera	$P < 0.05$	- 3 puntos contiguos con $P < 0.05$ - 1 de ellos $P < 0.01$	No se consideró

DM: Desviación media; DSM: desviación estándar modelo; VFI: índice de campo visual

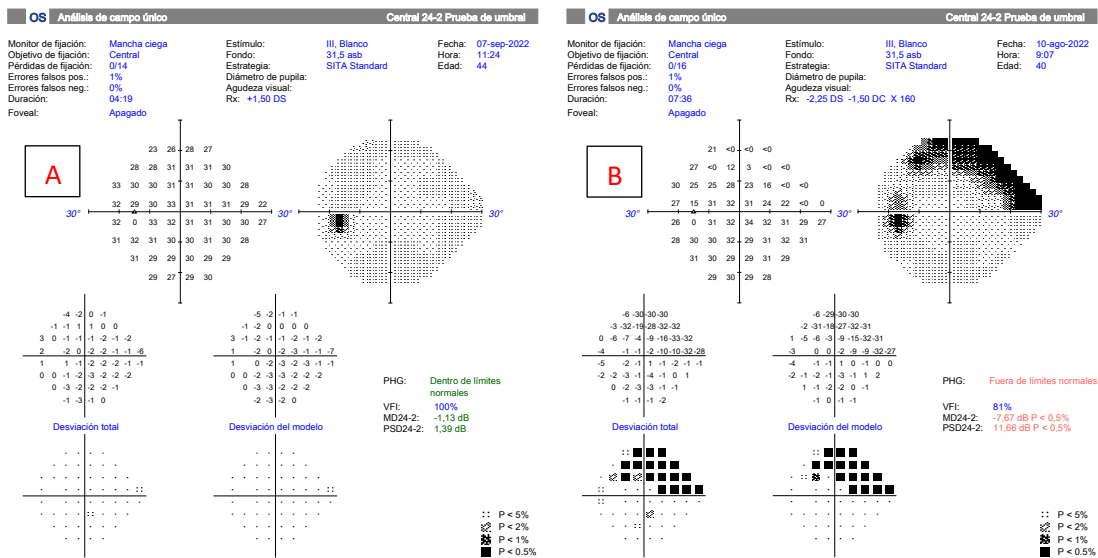


Figura 17: Ejemplos de dos exámenes campimétricos 24-2 SITA-Standard, estímulo III. A (imagen de la izquierda): se observa una campimetría fiable, sin defectos patológicos (1 solo punto nasal superior con $p < 0.05$). Todos los índices se encuentran dentro de la normalidad. B (imagen de la derecha): examen campimétrico patológico de un ojo izquierdo con glaucoma intermedio. Se observa un defecto arciforme superior que respeta los puntos centrales del campo visual. Tanto los valores de desviación media que de desviación estándar del modelo están alterados ($p < 0.05$) y se cumplen los criterios para definir el examen como patológico (3 o más puntos contiguos con $P < 0.05$, 1 de ellos con $P < 0.01$).

4.6.3 Diagnóstico de confirmación realizado en la consulta

El diagnóstico y la clasificación del glaucoma fueron confirmados por un especialista en glaucoma, después de revisar los resultados de la exploración, el nervio óptico y los resultados de la campimetría y del OCT. Los sujetos fueron clasificados de la siguiente manera (Tabla 9):

- *Sujetos sin glaucoma.* Aquellos sin evidencia de alteraciones glaucomatosas en la exploración o las pruebas y con PIO <22mmHg.
- *Hipertensos oculares (HTO).* Aquellos con PIO >21 mmHg, en presencia de una papila de aspecto normal, un ángulo abierto, y CV y OCT sin alteraciones.
- *Sospecha de glaucoma o posible glaucoma.* Aquellos sujetos que tenían o bien un nervio óptico glaucomatoso o un CV patológico, pero no los dos.
- *Diagnosticado de glaucoma o glaucoma confirmado.* Los casos con aspecto patológico de la papila (índice E/P>0.7 y/o ausencia sectorial del anillo neuroretiniano y/o asimetría de la excavación papilar de los dos ojos) y CV claramente patológico, independientemente del resultado del OCT, de la PIO y de la gonioscopía.

Tabla 9: Criterios diagnósticos y clasificación del glaucoma en la visita presencial.

Clasificación	PIO (mmHg)	CV	NO
Sano	≤21	N	N
HTO	>21	N	N
Sospechoso por nervio óptico	N/P	N	P
Sospechoso por campimetría	N/P	P	N
Glaucoma	N/P	P	P

N=normal; P=patológico; N/P=cualquiera; NO: aspecto del nervio óptico.

Los casos patológicos identificados con OCT y campimetría, pero cuyos resultados eran atribuibles a otras enfermedades diferentes de la neuropatía glaucomatosa, fueron excluidos de los cálculos estadísticos.

4.7 Evaluación de la precisión diagnóstica del programa de cribado

Para evaluar la precisión diagnóstica del programa de cribado se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Se utilizó como referencia la clasificación definitiva realizada por el especialista de glaucoma en el hospital. Se aplicaron tres definiciones:

1. *Definición 1.* Se consideró glaucoma sólo a los casos clasificados como glaucoma.
2. *Definición 2.* Se consideró glaucoma a los casos clasificados como glaucoma y a los sospechosos.
3. *Definición 3.* Se consideró glaucoma a los casos clasificados como glaucoma, a los sospechosos y a los HTO.

4.8 Análisis coste-efectividad

Para llevar a cabo el análisis de coste-efectividad (ACE) del cribado por telemedicina (CT) del glaucoma desarrollado en el presente proyecto, se compararon sus costes y beneficios con los obtenidos empleando la detección oportunista (DO) en las consultas especializadas, que representa el método actualmente aceptado en la práctica clínica en España. Se diseñó un modelo de Markov, con el objetivo de simular la evolución a largo plazo del glaucoma y generar predicciones sobre los costes y la efectividad de las dos estrategias de detección.

El programa de cribado ya ha sido descrito en detalle en los apartados 4.1 a 4.6.

4.8.1 Detección oportunista del glaucoma

Para estimar la tasa de detección del glaucoma con la DO se utilizaron los resultados publicados de un estudio previo de nuestro grupo de investigación (158) en un centro de atención primaria de Barcelona (CAP Larrard), y en un entorno muy similar al del presente estudio. El presente estudio y el publicado en 2017 se realizaron en el entorno del Sistema Nacional de Salud y en los CAP del centro de Barcelona capital. Durante un periodo de 12 meses, los investigadores revisaron las historias clínicas informatizadas de los 23527 sujetos, mayores de 40 años, incluidos en el censo del CAP, y seleccionaron aquellas donde se identificaron los diagnósticos de glaucoma, sospecha de glaucoma o HTO. Se identificaron 932 sujetos identificados con sospecha de glaucoma, que fueron en su momento remitidos al oftalmólogo del CAP y/o a la consulta especializada del Hospital. La DO detectó y confirmó 29 casos de probable glaucoma y 16 de HTO. La tasa de detección del glaucoma con la DO fue del 3.1% (158).

4.9 Diseño del modelo de Markov

Se aplicó el ACE para comparar la detección oportunista (DO) y el cribado por telemedicina (CT). Con el fin de obtener estimaciones de lo que podía ocurrir a lo largo de la vida de los sujetos, se realizó un modelo de Markov. El modelo constaba de 10 estados de salud (Figura 18). Los individuos permanecerían durante un período de tiempo, llamado "ciclo", en el estado en el que comenzaron. Pasado un ciclo, que en nuestro modelo de Markov equivale a un año, cada

persona podía permanecer en ese estado inicial o pasar a un estado de salud diferente según exista, o no, progresión de la enfermedad. La probabilidad de cambiar de estado, llamada probabilidad de transición era fijada a priori, en la base de los valores disponibles en literatura sobre la prevalencia de glaucoma (158)(148).

Para cada individuo presente en un estado en cada ciclo, se asignaban unos valores de costes y beneficios, de acuerdo con el tiempo de permanencia en ese estado de salud. La construcción de nuestro modelo se basó en el modelo desarrollado por Burr et al. (148) y Hernández et al. (214), modificado y adaptado para los datos obtenidos en nuestro entorno. En el modelo, los pacientes sin signos patológicos valorados con el CT eran examinados cada 3 años, permanecían en un estado de observación hasta el diagnóstico definitivo de glaucoma, siempre que esto ocurriera. Una vez diagnosticados, los pacientes empezaban el tratamiento y el seguimiento de por vida en las consultas especializadas.

4.9.1 Tasa de detección del glaucoma empleadas en el modelo

En el modelo se utilizó una tasa de detección del 3.1% para la detección del glaucoma mediante DO, obtenido en el estudio de Antón et al. (158), y del 9.4% para el CT, valor este último obtenido en nuestro estudio tras la visita de confirmación presencial de los sujetos identificados en la evaluación remota.

4.9.2 Estados de salud

Se incluyeron un total de 10 estados de salud (Figura 18):

- 1 Normal
- 2 Observación
- 3 Glaucoma leve sin tratamiento
- 4 Glaucoma moderado sin tratamiento
- 5 Glaucoma severo sin tratamiento
- 6 Glaucoma leve con tratamiento
- 7 Glaucoma moderado con tratamiento
- 8 Glaucoma severo con tratamiento
- 9 Discapacidad visual

10 Muerte (estado absorbente)

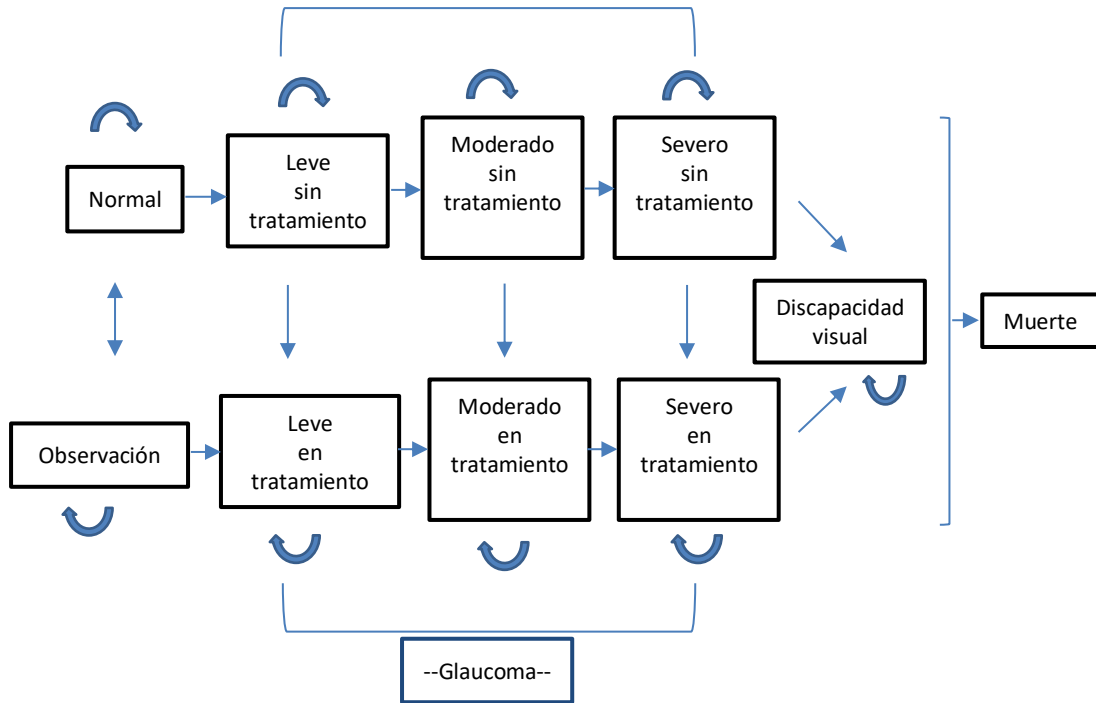


Figura 18. Modelo de Markov. Consta de 10 estados de salud. La distribución inicial dependía de la opción del proceso de detección (DO vs CT) y tenía en cuenta las tasas de detección.

4.9.3 Probabilidad de transición

En nuestro modelo, cada persona iniciaba en un estado determinado, dependiendo de si tenía glaucoma todavía no diagnosticado (estado “observación”) o, al contrario, si no tenía ningún signo de sospecha de patología (estado “normal”). Sucesivamente, los sujetos iban distribuyéndose a otros estados de salud, dependiendo de la alternativa diagnóstica utilizada (detección convencional vs cribado).

En los siguientes ciclos, los sujetos desarrollaban glaucoma y, algunos de ellos serían diagnosticados y clasificados por gravedad (leve, moderada o severa), empezando el tratamiento. Pero, como ocurre en la vida real, el modelo admitía también personas que desarrollaban glaucoma sin ser diagnosticadas, por lo que transitaban por los diferentes estados de gravedad del glaucoma sin recibir tratamiento alguno.

En la Tabla 10 se detalla la distribución de los casos en el momento del diagnóstico, de acuerdo con la gravedad del glaucoma. Los datos relativos a la DO provienen de los resultados del estudio de Antón et al (158).

Tabla 10. Distribución de los casos en el momento del diagnóstico.

Cohorte	Glaucoma no diagnosticado sin tratamiento (%)			Glaucoma diagnosticado en tratamiento (%)		
	Leve	Moderado	Severo	Leve	Moderado	Severo
DO*	45.5	11.8	8.6	23.5	6.1	4.5
CT	0.0	0.0	0.0	69.0	17.9	13.1

DO: detección oportunista; CT: cribado por telemedicina; *Datos publicados por Antón et al. (158).

Los pacientes con glaucoma no diagnosticado, al no recibir tratamiento, tenían una mayor probabilidad de transición hacia estados de gravedad más avanzada respecto a los pacientes con GPAA diagnosticado y adecuadamente tratados. La probabilidad de transición (Tabla 11) de los pacientes que recibían tratamiento para el glaucoma, fue ajustada según una reducción del riesgo de progresión a estadios más avanzados en relación con la tasa de efectividad del tratamiento (148).

Tabla 11. Probabilidades de transición utilizadas en el modelo.

	Valor	Fuente	Distribución de los valores
Edad de comienzo	65 años		55-85 años
Incidencia del glaucoma	0.031	Antón et al. ^a	
Tasa de detección con CT	0.091		
*Glaucoma: de leve a moderado	0.25	Burr et al. ⁺	
*Glaucoma: de moderado a severo	0.11	Burr et al. ⁺	
*Glaucoma: de severo a ceguera	0.1	Burr et al. ⁺	
*De “sin tratamiento” a “tratamiento”	0.041		
*De “normal” a “observación”	0.45		
*De “observación” a “normal”	0.125		
^o Reducción del riesgo de progresar por recibir tratamiento	0.65	Burr et al. ⁺	0.45-0.75
*Tasa de mortalidad	variable	Según edad (España)	

**Probabilidad de transición de un estado a otro; ^aAntón et al. (158); ⁺ Burr et al. (148); ^o: Valor asociado a la reducción de la probabilidad de progresar hacia un estado de glaucoma más severo, debido al efecto del tratamiento recibido.*

4.9.4 Estado absorbente

El estado absorbente, al cual los individuos podían acceder desde cualquier otro estado dentro del modelo, era el estado de muerte, cuya probabilidad se estableció de acuerdo con las tablas de mortalidad ajustadas por edad relativas a la población general española.

4.9.5 Horizonte temporal del modelo

El horizonte temporal aceptado en el modelo fue hasta la muerte del paciente, o hasta que este llegara a una edad de 100 años.

4.9.6 Costes

El Sistema Nacional de Salud de España proporciona cobertura sanitaria universal, tanto para ciudadanos españoles que para extranjeros y es financiado principalmente a través de los impuestos públicos. Este sistema, al ser descentralizado, admite que cada una de las 17 comunidades autónomas que componen España tenga cierta autonomía decisional en cuanto a la organización y al gasto en servicios sanitarios, pudiendo haber diferencias incluso significativas. Por esta razón, en nuestro análisis se incluyeron solo los costes directos de los recursos sanitarios gastados (costes del rastreo, visitas, exámenes y tratamiento), utilizando un enfoque de micro-costes o coste calculado para cada acción realizada durante el proceso de detección. El coste total del cribado y de la detección oportunista se calculó multiplicando la proporción de recursos utilizados por su coste unitario y por el número de las unidades gastadas para cada recurso. La Tabla 12 muestra un resumen de los recursos utilizados con sus costes respectivos, mientras que la Tabla 13 detalla las estimaciones de los costes totales y de los valores de utilidad para cada estado de salud.

Tabla 12. Recursos y costes incluidos en el modelo (euros, 2020).

Tipo de recurso	Coste Unitario (€)	Glaucoma leve		Glaucoma moderado		Glaucoma severo		Discapacidad visual	
		%	n/año	%	n/año	%	n/año	%	n/año
Primera visita	110.76	100	1	100	1	100	1	100	1
Visita sucesiva	110.76	100	1	100	2	100	4	100	2
Pruebas primera visita									
OCT	15.74	100	1	100	1	100	1	100	1
Campimetría	37.44	100	1	100	1	100	1	100	1
Retinografía	37.44	100	1	100	1	100	1	100	1
Paquimetría	17.44	100	1	100	1	100	1	100	1
Pruebas sucesivas									
OCT	15.74	100	1	100	2	100	2	100	0
Campimetría	37.44	100	1	100	2	100	3	100	0

Tabla 13. Costes totales y valores de utilidad (215) de cada estado de salud incluidos en el modelo de Markov (euros, 2020).

Estado de salud	Cribado	Pruebas y visitas (1ª consulta)	Pruebas y visitas (sucesivas)	Coste del tratamiento	Utilidad
-	262	-	-	-	-
Normal/observación	-	-	-	-	0.87
Glaucoma leve	-	219.1	163.9	82	0.85
Glaucoma moderado	-	219.1	327.9	164	0.75
Glaucoma severo	-	219.1	586.8	293.4	0.58
Ceguera	-	219.1	221.5	110.8	0.40

Los sujetos en observación o aquellos con GPAA no diagnosticado, según en el modelo, no recibían tratamiento ni seguimiento por lo que no generaban ningún coste directo. Para los costes farmacológicos se ha asumido el 50% de los costes directos totales de las pruebas y de las visitas realizadas después del diagnóstico (216).

4.9.7 Efectividad

Para estimar la eficacia del programa de cribado, se empleó el indicador de años de vida ajustados por la calidad (AVAC o QALY), siendo este el valor de utilidad asociado a un determinado estado de salud, multiplicado por los años vividos en ese estado.

$$\text{AVAC} = \text{valor de utilidad} \times \text{años de vida}$$

Los valores de utilidad asignados a cada estado de salud del modelo derivan de los resultados del estudio de Wolfram et al. (215) donde la calidad de vida de los pacientes fue evaluada según la gravedad del glaucoma, empleando cuestionarios de calidad de vida específicos para el glaucoma y las patologías oftalmológicas (HUI3 y NEI-VFQ-25).

4.10 Análisis estadístico y de coste y efectividad

La normalidad de las variables se confirmó o descartó con la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables de distribución normal se expresaron como media y desviación estándar y las variables sin distribución normal se expresaron como mediana y rango. Para las variables cuantitativas de distribución normal, las comparaciones se realizaron con test *t* de Student y para las variables de distribución no normal con la prueba de *Mann-Whitney*. Para comparar las variables cualitativas se empleó la prueba de la χ^2 . Para identificar los factores de riesgo asociados al resultado positivo del cribado de glaucoma, se ha empleado el análisis univariante. Para los cálculos estadísticos se ha utilizado la versión 3.4.2. del software libre R de *Fundation for Statistical Computing* (Vienna, Austria).

El análisis empleado para realizar los cálculos de costes y efectividad se describen con detalle en los apartados 4.9.6 y 4.9.7. Para realizar el presente ACE se siguieron las pautas metodológicas nacionales e internacionales para la evaluación económica de tecnologías sanitarias (217). Se creó un modelo de Markov para estimar y comparar los procesos de detección por cribado y por visita oportunista, considerada la técnica estándar en la práctica clínica actualmente. Los datos obtenidos se han analizado calculando incremento en el cociente coste-efectividad (ICER).

El ICER es el coste adicional asumido por cada AVAC (o QALY) adicional ganado, y se ha calculado con la siguiente fórmula, donde A representa la detección convencional y B el cribado:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Incremento del coste}}{\text{incremento de AVAC}} = \frac{\text{Coste B} - \text{Coste A}}{\text{AVAC B} - \text{AVAC A}}$$

Se realizó un análisis de sensibilidad determinista univariante para identificar las variables que influyeron significativamente en los resultados del modelo y se representaron a través de un diagrama Tornado. Además, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, empleando una simulación Monte Carlo de segundo orden y una curva de aceptabilidad. El umbral de la disposición a pagar aceptado fue de 25.000€ por AVAC, de acuerdo con las recomendaciones nacionales españolas (218). Se aplicó una tasa de descuento del 3%, tanto para los costes como para los resultados (217).

4.11 Aspectos éticos

El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las disposiciones incluidas en el código de Buenas Prácticas Clínicas en investigación, conforme con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y cumpliendo la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013). El estudio ha recibido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del IMIM-Parc de Salut Mar y de la Universidad Internacional de Catalunya.

4.12 Consentimiento informado

Se redactó un consentimiento informado (CI) donde se explicaban al paciente las motivaciones, la finalidad del estudio y los posibles riesgos y beneficios de participar en el estudio (Anexo 9.2), explicando además en detalle las exploraciones y las pruebas practicadas. Se informó verbalmente a los pacientes por teléfono y presencialmente el mismo día de la cita en el CAP y, en caso de aceptar participar en el estudio, firmaron el CI antes de realizar las pruebas diagnósticas.

4.13 Confidencialidad y almacenamiento de los datos clínicos y sensibles

El CI, el cuestionario con los datos de la anamnesis rellenado por los pacientes, los datos clínicos y las imágenes se guardaron según las normas del reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas, en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos.

La identificación de los pacientes a la hora de ser atendidos en el ambulatorio se realizó mediante un número de historia clínica, asignado por el sistema informático del CAP de la Vila Olímpica. Para la visita en el Hospital de la Esperanza, se le asignó a cada paciente un número de historia clínico del hospital, en caso de no haber sido visitado anteriormente en dicho centro y no constar en el registro informático.

Para cada paciente se generó una ficha en la plataforma de telemedicina donde se introdujeron todos los datos recogidos. Para asegurar el anonimato, los pacientes se identificaron por un número de participante aleatorio generado por el sistema informático. Ese número identificativo es el que se ha utilizado para la elaboración de las tablas de datos.

Para garantizar la confidencialidad de los pacientes y cumplir con la vigente legislación española en protección de datos (LOPD 15/1999 y Ley 2/2011), DYSEO encriptaba todos los datos de los pacientes y las exploraciones.

5 RESULTADOS

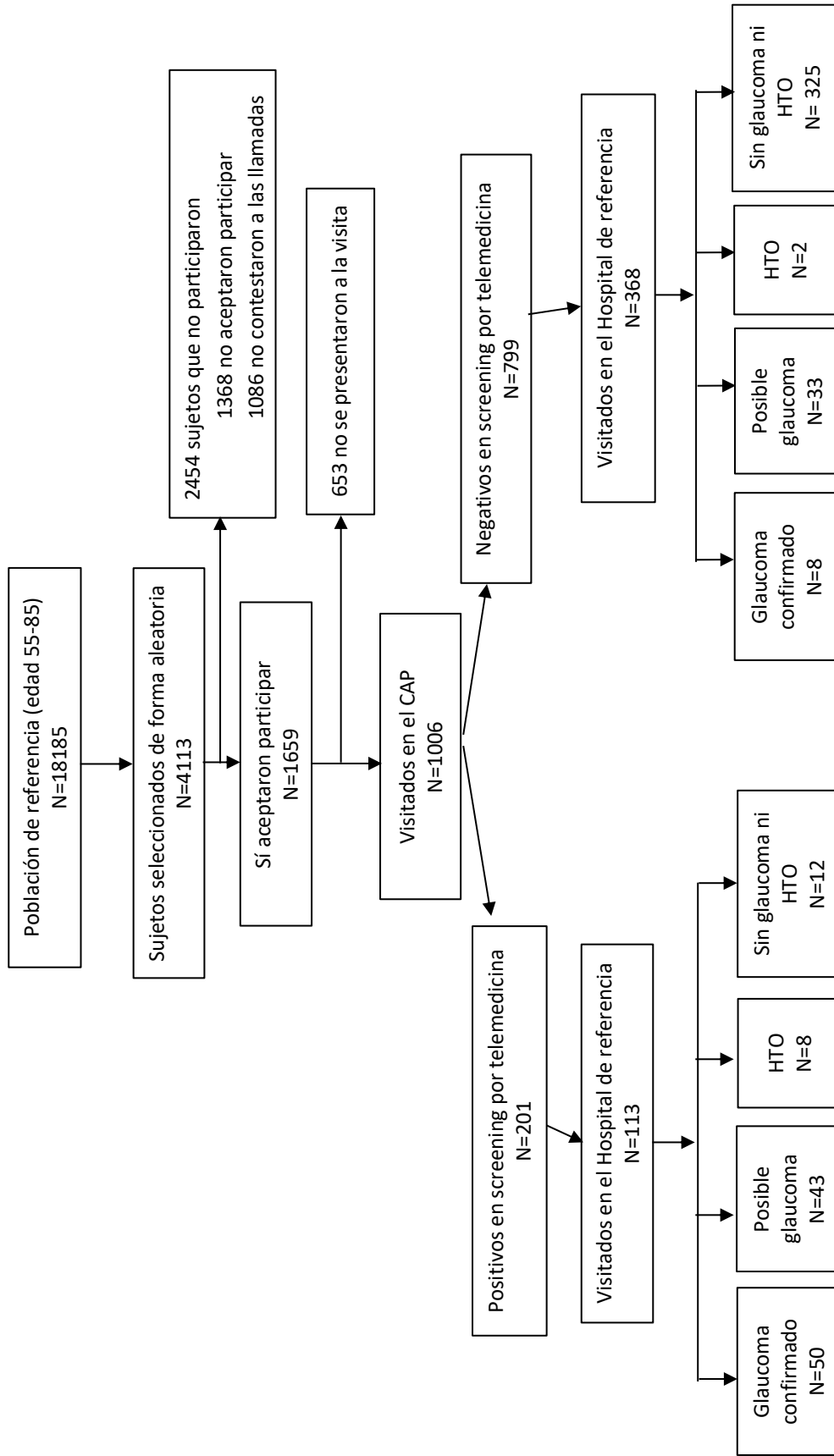


Figura 19. Distribución de los casos a lo largo de la campaña de cribado de glaucoma. HTO: Hipertensión ocular.

5.1 Características demográficas de la muestra de pacientes participantes en la campaña de cribado de glaucoma por telemedicina

La distribución de los casos durante el proceso de cribado se detalla en la Figura 19. De una muestra inicial de 4113 sujetos, seleccionados de forma aleatoria de una población de referencia de 18185 pacientes (CAP Vila Olímpica y Barceloneta), 1086 (26.4%) no pudieron ser contactados o no contestaron a las llamadas y 1368 (33.3%) no aceptaron participar en el programa de cribado. En total, fueron citados para ser valorados en el CAP de la Vila Olímpica 1659 pacientes, pero finalmente solo 1006 sujetos (24.5%) asistieron a la visita. Las características de la muestra están resumidas en la Tabla 14.

De los 1006 sujetos examinados en el CAP de la Vila Olímpica, la mayoría eran mujeres (523 vs 483 hombres) con una edad media de 67.0 ± 7.8 años. Aproximadamente un 40% tenía una edad comprendida entre 55 y 64 años, un 40% entre 65 y 74 años y un 20% (195 sujetos) tenía más de 74 años. La AV fue superior a 0.5 en el 77% de los sujetos examinados. Solamente el 6% presentaba una visión inferior a 0.2. Se identificaron 27 sujetos con PIO >21 mmHg (rango 22 a 27 mmHg) durante el examen en el CAP.

5.1.1 Antecedentes patológicos personales

De acuerdo con la información aportada por los pacientes y sus acompañantes, 150 sujetos (14.9%) eran fumadores activos, 516 (51.3%) tenían hipertensión sistémica, 46 (4.6%) habían padecido eventos cerebrovasculares en el pasado y 93 (9.2%) tenían antecedentes de infarto de miocardio.

5.1.2 Antecedentes oftalmológicos, familiares y personales, en la muestra (Tabla 14)

Un total de 102 sujetos (10.1%) referían antecedentes familiares de glaucoma y 61 (5.1%) habían sido previamente diagnosticados de glaucoma. En cuanto a los tratamientos láser y quirúrgicos,

11 pacientes (1.1%) habían recibido tratamiento láser para el glaucoma, 36 (3.6%) tratamiento láser por patologías retinianas, 19 (1.9%) cirugía de retina y 21 (2.1%) cirugía láser para corrección de defectos refractivos.

5.2 Resultados de la evaluación remota por telemedicina (DYSEO)

En la Tabla 14 se resumen las características y las diferencias encontradas entre los que fueron clasificados como positivos (sospecha de glaucoma) o negativos durante el programa de cribado.

Tabla 14. Características de los sujetos evaluados de forma remota por telemedicina.

Variable		Total 1006 (100%)	Sospecha glaucoma 201 (19.9%)	Sin sospecha glaucoma 799 (79.4%)	Valor p
Sexo	Mujeres	523 (51.9)	94 (46.8)	426 (52.9)	0.2503
	Hombres	483 (48.1)	107 (53.2)	373 (47.1)	
Edad	<65	425 (42.2)	64 (31.8)	360 (45.1)	<0.001
	65 – 74	386 (38.4)	81 (40.3)	305 (38.2)	
	> 74	195 (19.4)	56 (27.9)	134 (16.7)	
AV	Baja (<0.2)	63 (6.3)	31 (15.4)	33 (4.1)	<0.001
	Media ([0.2–0.5])	166 (16.5)	41 (20.4)	119 (14.8)	
	Buena (>0.5)	777 (77.2)	129 (64.2)	647 (80.9)	
PIO	≤21mmHg	979 (97.3)	178 (88.6)	795 (99.5)	<0.001
	> 21mmHg	27 (2.7)	23 (11.4)	4 (0.5)	
Fumadores	Activos	150 (14.9)	27 (13.4)	122 (15.3)	0.5077
	Ex-fumadores	338 (33.6)	74 (36.8)	261 (32.7)	
	Nunca	518 (51.5)	100 (49.8)	416 (52.0)	
HTA	Si	516 (51.3)	108 (53.7)	406 (50.8)	0.4594
	Insuficiente	21 (2.1)	3 (1.5)	18 (2.3)	
Control HTA	Suficiente	482 (47.9)	98 (48.8)	382 (47.8)	0.7893
	Sin control	503 (50.0)	100 (49.7)	399 (49.9)	
ACV	Si	46 (4.6)	11 (5.5)	35 (4.4)	0.5088
Infarto de miocardio	Si	93 (9.2)	24 (11.9)	69 (8.6)	0.1493
DLP	Si	421 (41.8)	79 (39.3)	340 (42.6)	0.4039
Antecedentes familiares de glaucoma	Si	102 (10.1)	13 (6.5)	89 (11.1)	0.0504
Diagnostico de glaucoma	Si	61 (5.1)	24 (11.9)	34 (4.3)	<0.001
HTO	Si	29 (2.9)	10 (4.9)	19 (2.4)	0.0498
Láser (glaucoma)	Si	11 (1.1)	2 (0.9)	9 (1.1)	0.8732
Láser (retina)	Si	36 (3.6)	7 (3.5)	29 (3.6)	0.5432
Cirugía retina	Si	19 (1.9)	12 (5.9)	7 (0.9)	0.0022
Cirugía refractiva	Si	21 (2.1)	3 (1.5)	18 (2.3)	0.5654

ACV: accidentes cardiovasculares; DLP: alteración de los lípidos en sangre; HTA: hipertensión arterial; HTO: hipertensión ocular. NOTA: Los datos sobre antecedentes se basan exclusivamente en la información que aportó el paciente o su acompañante en el momento de la exploración realizada en el CAP. El valor de p se refiere a la diferencia entre los casos que resultaron positivos y negativos en el cribado.

5.2.1 Calidad de las pruebas de imagen

Se realizaron un total de 2049 retinografías a los 1006 sujetos visitados en el CAP, obteniendo una calidad buena, suficiente, mala y no evaluable en, 1432 (69.0%), 441 (22.0%), 144 (7.0%), 32 (2.0%) imágenes, respectivamente. Se observó una tendencia a un mayor número de OCT de calidad suficiente o buena y útiles para la evaluación (97.2% y 94% respectivamente), comparado con las retinografías (95.5% y 92.1% respectivamente), pero esta tendencia no resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.09$). En el 89% de los sujetos (896/1006) se obtuvieron unas imágenes de calidad de suficiente a buena en ambas pruebas (retinografías y OCT).

En 38 casos (34.5%) las imágenes de mala calidad fueron tomadas a sujetos de más de 74 años, mientras que 31 (28.2%) correspondían a personas más jóvenes (65 a 74 años). La correlación entre la mayor frecuencia de imágenes de mala calidad y una mayor edad de los sujetos estudiados ha sido estadísticamente significativa ($p<0.0001$).

5.2.2 Resultados del cribado del glaucoma

De los 1006 participantes evaluados de forma remota, se identificaron 201 (19.9%) sujetos positivos con signos de sospecha de glaucoma. En 6 casos, tanto la retinografía como la OCT, resultaron ser de calidad insuficiente para el diagnóstico. Los factores relacionados estadísticamente con el resultado positivo de sospecha de glaucoma, de acuerdo con el análisis univariante, fueron la edad avanzada, una mayor presión intraocular, una peor agudeza visual y los antecedentes personales de hipertensión intraocular y de cirugía de retina.

Entre los sujetos sospechosos de glaucoma, 41 (20.4%) fueron identificados solamente por los hallazgos encontrados en la retinografía, 24 (11.9%) únicamente por las alteraciones en el OCT y 93 (46.3%) gracias a las alteraciones encontradas en ambas pruebas. En 43 casos (21.4%), los evaluadores no marcaron la presencia de signos de glaucoma, ni en la retinografía ni en el OCT, pero DYSEO los clasificó como positivos, debido a la presencia de asimetría en el índice E/P >0.3 entre los dos ojos y/o la presencia de una PIO mayor a 21 mmHg.

5.2.3 Detección de otras patologías oftalmológicas

Los evaluadores revisaron las pruebas de imagen e identificaron la presencia de alteraciones típicas de la RD y de la DMAE. Entre los pacientes diabéticos se identificaron 31 (3.1% de la muestra completa) casos de RD, 18 de los cuales tenían también signos de sospecha de glaucoma. El 15.4% de la muestra (155 sujetos) tenía signos compatibles con DMAE en las pruebas de imagen y, entre ellos, 34 fueron también clasificados como sospechosos de glaucoma. Dos sujetos tenían signos de las tres patologías (RD, DMAE y glaucoma) simultáneamente.

5.3 Resultados de la visita presencial en consulta de glaucoma

De los 1006 evaluados en DYSEO, 481 (47.8%) aceptaron ser visitados en las consultas especializadas de oftalmología del Hospital de la Esperanza. Entre ellos, solamente 345 pacientes (71.7%) consiguieron realizar un CV fiable y reproducible. Entre los sujetos no visitados, 158 no contestaron a las llamadas, 325 no aceptaron, 26 finalmente no se presentaron a la visita y 16 sujetos fallecieron antes de ser contactados.

El resultado final de la visita especializada en glaucoma confirmó la presencia de 58 sujetos (12.1%) con glaucoma, 76 (15.8%) con sospecha de glaucoma, 10 (2.1%) con HTO y 337 (70.0%) sin signos de sospecha de glaucoma, tanto en la exploración como en las pruebas realizadas. De estos últimos, 105 sujetos (21.8%) tenían otras patologías diferentes del glaucoma (Tabla 15).

Tabla 15. Diagnósticos confirmados en la visita presencial.

Diagnóstico	N (%)
Glaucoma confirmado	58 (12.1)
Posible glaucoma	76 (15.8)
HTO	10 (2.1)
Sin signos de patología	232 (48.2)
Otras patologías	105 (21.8)
Total pacientes visitados	481 (100)

HTO: hipertensión ocular.

La prevalencia del glaucoma en la muestra examinada (sujetos mayores de 55 años), según las tres definiciones de patología utilizadas en el estudio, se describe en la Tabla 16.

Tabla 16. Prevalencia de la patología según la definición diagnóstica empleada.

Definición	Criterio de agrupación	Prevalencia
1	- glaucoma	58 (12.1%)
2	- glaucoma - sospecha de glaucoma	134 (27.9%)
3	- glaucoma - sospecha de glaucoma - sospecha de glaucoma con HTO	144 (29.9%)

HTO: hipertensión ocular.

5.3.1 Factores relacionados con la presencia de glaucoma

La presencia de glaucoma en los pacientes visitados se ha asociado de manera significativa con una mayor edad, tanto para la definición 1 ($P=0.02$) como para la definición 2 ($P=0.03$), mientras que, esta asociación no fue estadísticamente significativa para la definición 3. No se encontraron asociaciones significativas entre el género y los antecedentes familiares con el diagnóstico del glaucoma.

Se identificaron 3 casos de síndrome de pseudoexfoliación y 17 casos con un ángulo ocluíble (sospecha de glaucoma de ángulo cerrado), 7 de ellos con una amplitud grado I y 10 con amplitud grado II según la clasificación de Shaffer. Entre los sujetos con síndrome de pseudoexfoliación, un paciente tenía además glaucoma confirmado. Entre los casos de ángulo ocluíble, 2 casos fueron diagnosticados de glaucoma y 7 de sospecha de glaucoma, no encontrándose asociaciones significativas entre los resultados de la gonioscopia y el diagnóstico de glaucoma, aunque los pacientes con un grado I tenían PIO más elevadas ($P=0.0002$).

Entre los 481 sujetos visitados, 113 habían sido clasificados como positivos en la campaña de cribado (evaluación remota), mientras que 368 fueron clasificados como negativos.

5.3.2 Clasificación en la consulta especializada de los sujetos que habían resultado positivos en el programa de cribado por telemedicina

En las consultas especializadas en el hospital se visitaron 113 sujetos positivos en la evaluación remota. En 50 de ellos (44.2%) se confirmó la presencia de glaucoma, 43 (38.1%) tenían signos de sospecha de glaucoma y 8 (7.1%) eran hipertensos oculares. En 12 sujetos (10.6%) no se confirmaron signos de glaucoma o sospecha de glaucoma, 6 de ellos no consiguieron una campimetría fiable y reproducible.

La tasa de detección del glaucoma fue del 4.9% si se usa la definición 1 (glaucoma) y del 9.2% si se usa la definición 2 (glaucoma y sospecha de glaucoma). Según los resultados de las campimetrías realizadas a los 93 sujetos sospechosos y con glaucoma confirmado, 10 (10.7%) tenían grado avanzado, 15 (16.1%) moderado, 58 (62.3%) inicial, y finalmente en 10 casos (10.7%) no se pudo obtener una campimetría fiable y reproducible (Tabla 17).

Tabla 17. Grado del glaucoma según el resultado de la campimetría.

Grado del glaucoma	Defecto Medio del CV (dB)	Sujetos n
Inicial	>-6	58 (62.3%)
Moderado	-12 hasta -6	15 (16.1%)
Avanzado	<-12	10 (10.8%)
Campimetría no fiable	-	10 (10.8%)
Total		93 (100%)

5.3.3 Clasificación en la consulta especializada de los sujetos que habían resultado negativos en el programa de cribado por telemedicina.

Entre los sujetos que fueron clasificados como negativos (n=799), 368 fueron finalmente visitados en consulta especializada, solamente 8 fueron diagnosticados de glaucoma, 31 de sospecha de glaucoma y, en ningún caso, padecían una forma avanzada de la enfermedad. De estos 39 sujetos, 33 (84.6%) tenían un daño campimétrico de grado inicial y 6 (15.4%) medio.

5.3.4 Precisión diagnóstica de la evaluación por telemedicina

El análisis de precisión diagnóstica del rastreo por telemedicina se ha realizado para las 3 definiciones de patología, y por los subgrupos de edad y grado del glaucoma (Tabla 18).

Tabla 18. Precisión diagnóstica de la evaluación por telemedicina.

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Definición 1				
Muestra	86.2	82.1	46.7	97.0
<64 años	68.4	87.4	44.8	94.9
[65-74] años	89.5	77.3	36.2	98.1
>74 años	100	81.4	61.4	97.5
Gl. Inicial	81.3	83.4	38.2	97.2
Gl. Moderado	85.7	80.0	75.0	88.8
Gl. Avanzado	100	88.8	81.5	87.4
Definición 2				
Muestra	69.4	94.2	86.9	84.8
<64 años	58.7	98.0	93.1	83.8
[65-74] años	72.0	89.1	76.5	86.5
>74 años	78.9	97.6	96.8	83.3
Gl. Inicial	67.3	94.8	85.3	84.8
Gl. Moderado	71.4	92.3	93.8	66.7
Gl. Avanzado	100	100	89.8	86.8
Definición 3				
Muestra	70.1	97.4	94.4	84.0
<64 años	57.1	99.0	96.6	82.1
[65-74] años	75.4	95.7	91.5	86.5
>74 años	78.9	97.6	96.8	83.3
Gl. Inicial	64.3	97.3	92.6	83.9
Gl. Moderado	72.7	100	93.3	62.5
Gl. Avanzado	100	100	89.8	86.8

Se: sensibilidad; Sp: Especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

El cribado por telemedicina identificó correctamente los sujetos con glaucoma (definición 1) con una sensibilidad del 86.2% y una especificidad del 82.1%; los sujetos con glaucoma o sospecha de glaucoma (definición 2) con una sensibilidad del 69.4% y especificidad del 94.2% y, finalmente, los sujetos con glaucoma o sospecha de glaucoma o HTO (definición 3) con una sensibilidad del 70.1% y una especificidad del 97.4%.

Para la definición 1, la sensibilidad es máxima en los sujetos de mayor edad y en los glaucomas de grado avanzado (100%), ofreciendo una especificidad superior al 80% (81.4% y 88.8% respectivamente). Lo mismo ocurre para la definición diagnóstica 2, siendo la sensibilidad del 78.9% para los sujetos mayores de 74 años y del 100% para los glaucomas avanzados, con valores de especificidad del 97.6% y 100%, respectivamente. A medida que se amplía la definición de glaucoma, incluyendo casos más incipientes o sólo con riesgo de desarrollar la enfermedad, la sensibilidad disminuye a la vez que aumenta la especificidad.

La Tabla 19 muestra los resultados de precisión diagnóstica obtenidos en la evaluación remota según el grado de experiencia y formación de los evaluadores (expertos, no expertos, especialistas de glaucoma y no especialistas). Se consideraron expertos los oftalmólogos con más de 10 años de experiencia, independientemente de si eran especialistas en glaucoma, mientras que se definieron como especialistas en glaucoma a los oftalmólogos que visitan y operan habitualmente a los pacientes con glaucoma, independientemente de los años de experiencia profesional.

Tabla 19. Precisión diagnóstica de la evaluación remota según el grado de experiencia y formación de los evaluadores.

Evaluadores (oftalmólogos)	n	Definición 1				Definición 2			
		(%)				(%)			
		Se	Sp	VPP	VPN	Se	Sp	VPP	VPN
todos	8	63.8	83.3	41.1	92.7	54.5	93.0	81.1	78.7
no expertos	2	52.6	85.7	41.7	90.3	43.6	91.0	70.8	76.3
expertos	6	69.2	82.3	40.9	93.8	58.9	93.9	84.8	79.8
no especialistas	5	48.6	85.8	36.7	90.8	45.5	94.6	81.6	76.8
especialistas	3	90.5	77.8	46.3	97.5	71.7	89.2	80.5	83.5

Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Los resultados muestran globalmente unos valores de precisión diagnóstica más elevados, y con diferencias estadísticamente significativas, tanto para los evaluadores expertos frente a los no expertos, como para los especialistas de glaucoma frente a los que se dedican a otras subespecialidades. El VPN fue bastante elevado para todas las definiciones diagnósticas, mientras que el VPP fue bajo (41.1%) para la definición 1, observándose un valor mucho más elevado, y útil, con la definición 2 (81.1%) y, sobre todo, para la definición 3 (94%).

5.3.5 Sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen por separado

Los valores de sensibilidad de cualquiera de las pruebas por separado son bajos (Tabla 20). La combinación de retinografía y OCT mejora algo la sensibilidad, pero sobre todo ofrece valores de especificidad y valor predictivo positivo elevados, algo muy conveniente en campañas de cribado.

Tabla 20. Precisión diagnóstica de las pruebas de imagen.

Prueba	Definición	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Retinografía	1	44.8	92.5	52.0	90.2
	2	31.3	96.7	84.0	71.8
	3	29.2	96.6	84.0	68.7
CFN media	1	37.0	92.6	47.7	89.0
	2	27.6	96.6	81.9	70.7
	3	26.7	96.6	84.4	68.8
Retinografía	1	53.4	87.7	44.3	91.2
+	2	43.3	95.5	82.9	75.2
CFN media	3	41.0	95.3	84.3	72.2

Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CFN media: espesor medio de la capa de fibras nerviosas peripapilares. NOTA: estos valores no están basados en ningún parámetro concreto si no en la valoración global que los evaluadores realizaron en el programa DYSEO. Algunos parámetros concretos ofrecen mejor precisión diagnóstica como puede verse en el apartado dedicado a las curvas ROC.

5.3.6 Área bajo la curva ROC (AUC)

El parámetro con la mejor precisión diagnóstica entre las pruebas realizadas, según los resultados de la AUC, fue el espesor medio de la CFN del OCT, con una AUC de 86.5%, 73.1% y 71.6%, respectivamente para las definiciones diagnósticas 1, 2 y 3. Los valores de AUC de la retinografía fueron inferiores a los del OCT para las definiciones diagnósticas 1 y 2 (74.4%, 76.2%) y mayores para la definición diagnóstica 3 (74.6%) (Figura 20).

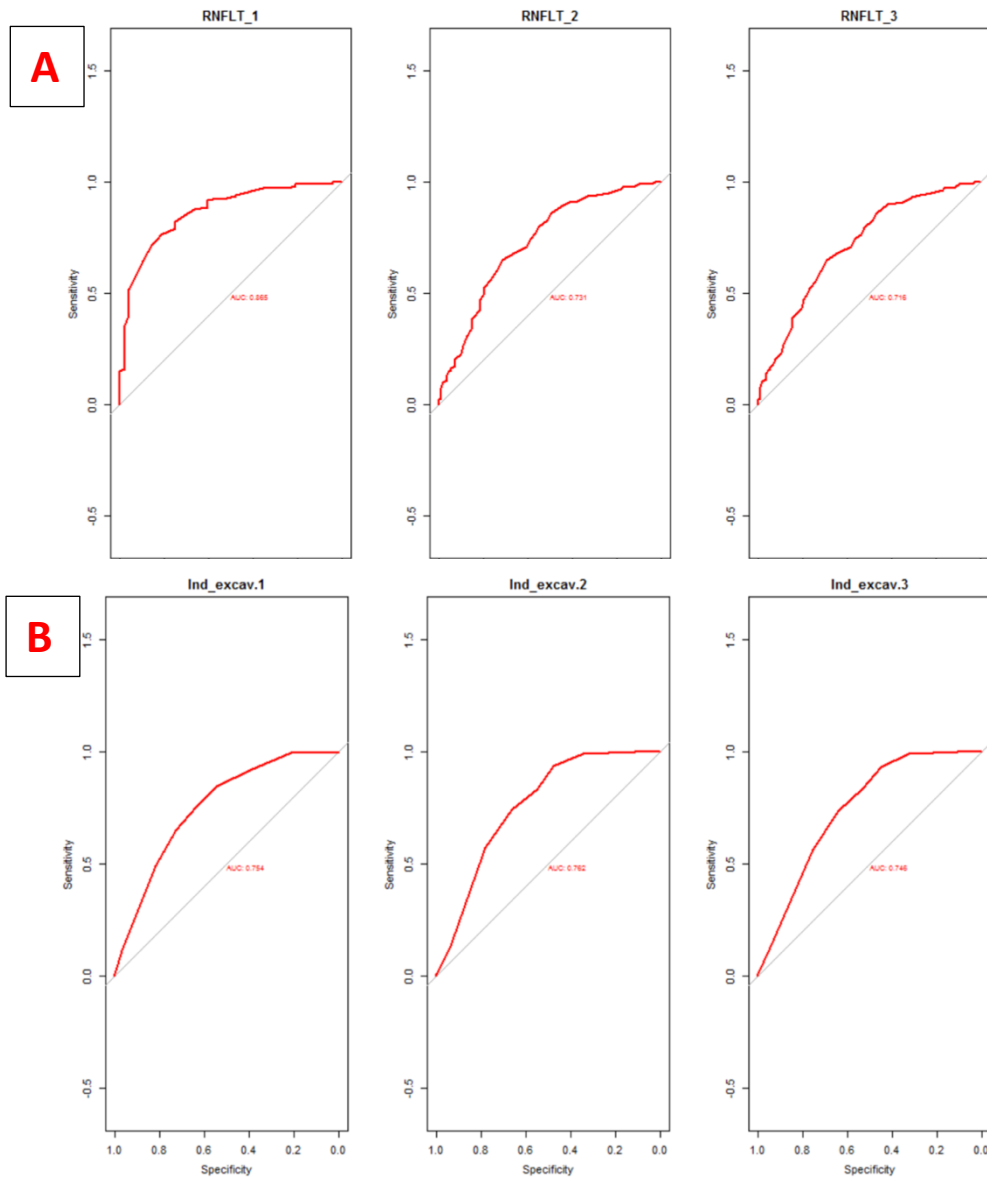


Figura 20. AUC de la CFN peripapilar media (A) y de la retinografía (B) para las tres definiciones diagnósticas.

5.3.7 Resultados del análisis coste-efectividad

En comparación con la detección oportunista, el cribado por telemedicina se asoció con un mayor número de AVAC (12.017 vs 11.920) y también con mayores costes (3.670€ vs 2.483€). El ICER para el cribado, obtenido mediante el análisis incremental, fue de 12.214€ por AVAC adicional ganado (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados de los valores de coste, efectividad e incremento del cociente coste/efectividad.

	DO	CT	Diferencia
Costes (€/paciente)	2.483	3.670	1.187
Efectividad (AVAC)	11.920	12.017	0.097
ICER (€/AVAC)			12.214

DO: detección oportunista; CT: cribado por telemedicina; AVAC: años de vida ajustados por calidad de vida (QALY en inglés); ICER: Incremento en el cociente coste-efectividad.

En el análisis de sensibilidad univariante, representado mediante un diagrama Tornado (Figura 21), las variables con mayor impacto sobre el ICER fueron la edad al momento de empezar el cribado, la capacidad del tratamiento para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de glaucoma, el descuento aplicado en los AVAC y el costo medio asociado al cribado.

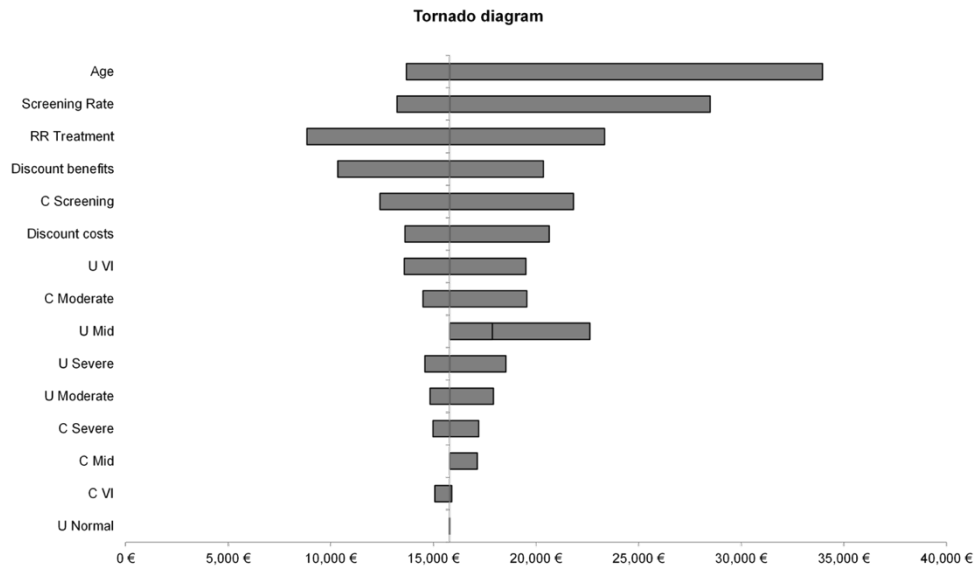


Figura 21. Análisis de sensibilidad unidireccional. Diagrama Tornado. Las barras horizontales muestran el rango en ICER al modificar el valor de cada variable, manteniendo todas las demás variables en sus valores iniciales (nominales).

En el análisis de sensibilidad probabilístico (Figura 22) aproximadamente el 45% de las simulaciones estuvieron por debajo de la cantidad máxima que se esté dispuesto a pagar por AVAC ganado. En España ese valor es de 25.000€ por AVAC ganado, valor confirmado por la curva de aceptabilidad, siendo la probabilidad de que el cribado fuera más eficaz que la detección oportunista del 45% (Figura 23).

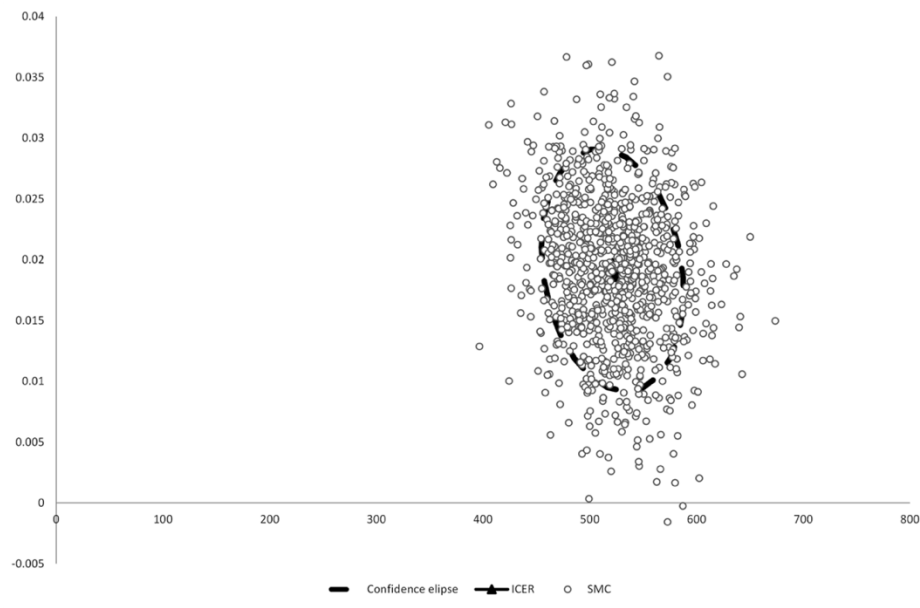


Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico y diagrama de dispersión de coste-efectividad. Representa todos los ICER de 1.000 simulaciones de Monte Carlo.

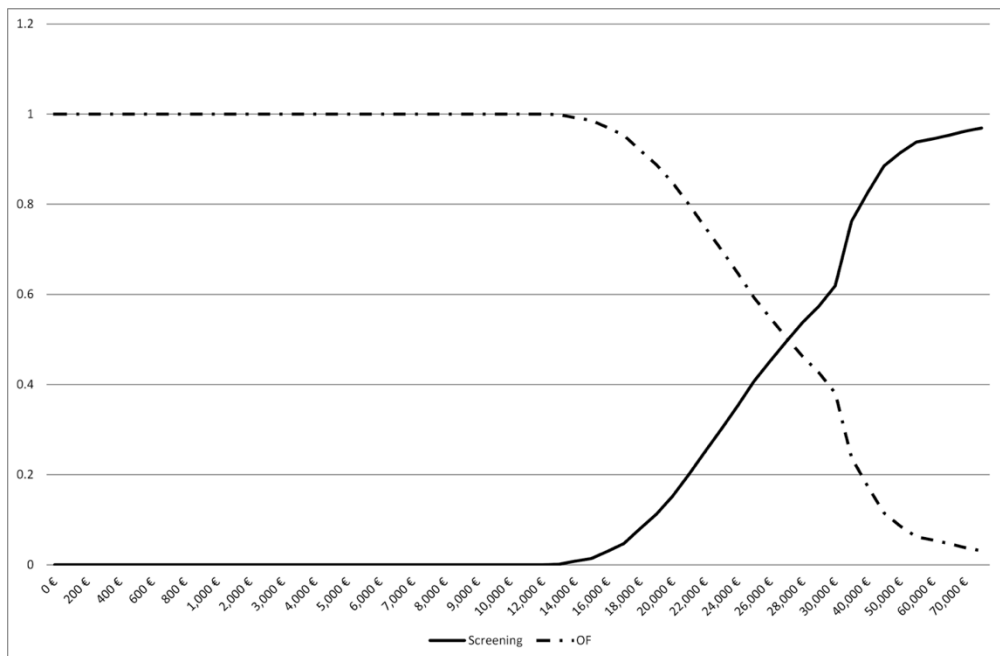


Figura 23. Análisis de sensibilidad probabilístico y curva de aceptabilidad. El punto de corte se produce en el 45% indicando que la probabilidad de que el cribado sea más eficaz que la detección oportunista era del 45%.

6 DISCUSIÓN

6.1 Introducción

El GPAA es una enfermedad progresiva que puede causar pérdida irreversible de la visión y, por ello, se recomienda que la población adulta realice una revisión oftalmológica para descartar su presencia, con cadencia bi o trianual a partir de los 40 años o, en presencia de factores de riesgo, de forma anual (219). Más de la mitad de los pacientes con glaucoma está sin diagnosticar debido a que se trata de una patología asintomática hasta su fase más avanzada. Los programas de cribado para identificar casos de glaucoma han demostrado que podrían evitar hasta el 50% de los casos de ceguera debidos a esta enfermedad.

En el presente estudio la prevalencia de glaucoma encontrada en la muestra examinada, mayor de 55 años, fue del 12% que es muy superior a la prevalencia encontrada en sujetos mayores de 40 años (13). Según los resultados de un estudio recientemente publicado, la combinación de pruebas de imagen que permitan el estudio cuantitativo y objetivo del daño estructural en el glaucoma podría aumentar la precisión y la coste-efectividad de la detección del glaucoma (220). Nuestro proyecto fue diseñado para evaluar la precisión diagnóstica, el coste y la efectividad de un programa de rastreo de glaucoma en una población con riesgo alto de padecer glaucoma. La originalidad del presente estudio consiste en el empleo exclusivo de métodos de imagen, la comparación de la detección del programa de cribado con la detección oportunista que es la que se realiza actualmente en el Sistema Nacional de Salud y, finalmente, la evaluación del coste y la efectividad de dicha detección. Los autores confían en haber aportado algún dato más al incompleto conocimiento actual sobre el cribado de glaucoma.

6.2 Precisión diagnóstica y tasa de detección del glaucoma mediante cribado con métodos de imagen por telemedicina

La tele-oftalmología se ha extendido considerablemente con la aplicación del rastreo sistemático de RD en los pacientes diabéticos. La utilización del tele-glaucoma, en las llamadas consultas virtuales se ha extendido en países como el Reino Unido (200), pero en nuestro entorno su aplicación sigue siendo muy limitada. La telemedicina podría ser útil para el cribado del glaucoma de acuerdo con un metaanálisis realizado hace unos años (205). Sin embargo, la evidencia científica acerca de esta técnica es todavía limitada y tampoco había sido evaluada hasta ahora en España dentro del Sistema Nacional de Salud, y menos aún en un estudio de base

poblacional. Adicionalmente, cabe destacar que en el siglo XXI aún no hay acuerdo sobre cuáles son las pruebas más adecuadas para realizar cribado de glaucoma. Actualmente, el diagnóstico del glaucoma se realiza combinando los resultados de las pruebas (estructurales y funcionales) con los datos obtenidos durante la visita del paciente en las consultas especializadas. Factores como la elevada variabilidad en los resultados de las pruebas, la variabilidad del tamaño y forma de la papila en la población, junto a los problemas de interpretación de las imágenes y de la campimetría, hacen que la experiencia del oftalmólogo siga jugando un papel fundamental en el proceso de diagnóstico del glaucoma (221). Es indudable que la introducción de pruebas de imagen estructurales como el OCT en la práctica clínica, ha permitido una evaluación más objetiva del daño glaucomatoso, sobre todo gracias al análisis automático de los resultados y a su comparación con bases de datos normativas. Sin embargo, una revisión sistemática de 2008 no encontró ninguna prueba o combinación de pruebas que fuera superior a las demás, o que tuviera suficiente precisión diagnóstica para el glaucoma (155).

En el presente estudio la combinación de OCT y retinografía en sujetos mayores de 55 años, junto con la aplicación de un programa de telemedicina, tuvo una tasa de detección de 4.9% para el glaucoma (definición 1) y del 9.2% para los sujetos con glaucoma o sospecha de glaucoma (definición 2). Nuestros resultados son similares a los obtenidos en Asia, donde se observaron tasas de detección de 5.1% (222) y de 5.6% (128), y algo inferiores, a los encontrados en un estudio poblacional realizado en el Reino Unido por Dabasia et al. (157), donde la tasa de detección fue 5.2% para el glaucoma y 11.5% para el glaucoma o sospecha de glaucoma. Estas leves diferencias podrían explicarse por la edad de la población diana, algo inferior en los estudios asiáticos y algo mayor en el estudio del Reino Unido.

Nuestro programa de cribado por telemedicina, empleando OCT, retinografía y datos clínicos, identificó correctamente los casos de glaucoma con una sensibilidad y especificidad de 86.2% y 82.1%, para la definición diagnóstica 1, y de 69.4% y 94.2%, respectivamente, para la definición diagnóstica 2. La precisión diagnóstica aumentó, como era esperable, con la edad y con el grado de glaucoma. Aunque son resultados aceptables, están lejos de conseguir una sensibilidad y especificidad superiores al 90-95% que serían probablemente óptimas para una campaña de detección. Los factores que pueden haber limitado la precisión diagnóstica, y que son comunes a otros estudios, son la baja prevalencia de la enfermedad, la limitada precisión diagnóstica de los instrumentos, la evaluación de los casos por evaluadores con distinto grado de experiencia

y el hecho de tratarse de un estudio de rastreo con base poblacional y no un estudio de casos y controles. Cuando los instrumentos diagnósticos se evalúan en estudios de casos y controles, la precisión diagnóstica es aparentemente más elevada debido a la clara separación entre los grupos (normales y glaucomas) (223)(102).

Un estudio publicado en 2016 (224) demostró la utilidad de aparatos como el OCT, GDx y HRT para la detección de casos de glaucoma, remitidos a las consultas hospitalarias por optometristas o médicos de familia, en la población general. La muestra de este estudio incluía un amplio espectro de casos, desde la sospecha hasta el glaucoma confirmado e incluía otras patologías diferentes al glaucoma. Los resultados demostraron una buena precisión diagnóstica del OCT, aunque con una sensibilidad inferior a la del HRT y una especificidad inferior a la del GDx (224). Sin embargo, como demuestran un reciente metaanálisis (102), una revisión sistemática de la literatura (112) y un estudio de detección del glaucoma en población general (128), el perfeccionamiento tecnológico del OCT y sus programas de análisis ha conseguido igualar la sensibilidad del HRT y al GDx, mejorando significativamente su especificidad.

En nuestro estudio, la AUC del espesor medio de la CFN con el OCT fue de 0.87 para los sujetos con glaucoma confirmado, junto a una especificidad de 81.3%. En un estudio poblacional Koh et al. (128) encontraron una AUC del espesor medio de la CFN media de 0.90 (especificidad del 85%) para el glaucoma confirmado. El hecho de haber excluido los sujetos con alteraciones retinianas de la muestra podría explicar, en parte, la mayor AUC encontrada en el estudio de Koh et al., ya que es un hecho conocido que la capacidad de segmentación y los resultados de precisión del OCT pueden empeorar a causa de la presencia de alteraciones u otras patologías de la retina.

6.3 Importancia del sistema de telemedicina y el diseño del cribado

Los investigadores están convencidos de que un buen diseño del programa de cribado y del sistema de telemedicina es muy importante de cara a obtener resultados satisfactorios. Hay distintas medidas que permitieron o permitirían, según el caso, mejorar los resultados.

En primer lugar, DYSEO, gracias a la implementación de un protocolo de diagnóstico específico para el glaucoma, era capaz de integrar de forma automática los datos clínicos recogidos en el CAP y los introducidos por los evaluadores en la visita remota. Además, proporcionaba una clasificación congruente con los signos observados por los evaluadores y con ciertos puntos de

corte predefinidos (PIO, asimetría excavación papila...) que hacían saltar la clasificación de positivo de forma automática. De esta forma, DYSEO identificó un 21.4% de los sujetos positivos en el cribado, que no habían sido considerados como tales por los evaluadores. La posibilidad de contar con el cumplimiento de protocolos predefinidos, junto con ciertos criterios de clasificación automática por parte del programa, DYSEO en este caso, podrían reducir la tasa de errores o de distracciones cometidas por los evaluadores.

En segundo lugar, los resultados han demostrado que la mayor experiencia de los evaluadores mejora la concordancia entre distintas evaluaciones. Por ello, es recomendable que participen evaluadores con experiencia o cuya formación haya sido reforzada antes de realizar la campaña de cribado.

En tercer lugar, la integración de algoritmos de inteligencia artificial a los programas de telemedicina podría mejorar los costes y la precisión de los programas de cribado de glaucoma. La posibilidad, de aplicar un primer filtro automático a las imágenes obtenidas en campañas de cribado se encuentra aún en estudio. Las imágenes obtenidas en este estudio fueron también evaluadas y clasificadas por una red neuronal convolucional, desarrollada por nuestro equipo investigador en colaboración con la Universidad Politécnica de Madrid. La red neuronal convolucional desarrollada pudo clasificar correctamente los casos patológicos con una AUC de 0.85 (225). Si varios centros y países unieran esfuerzos para acumular cientos de miles de casos de glaucoma, así como datos sobre sujetos normales, se podría plantear el desarrollo de un algoritmo basado en herramientas de inteligencia artificial. El algoritmo representaría una herramienta preciosa por abarcar la gran variabilidad anatómica y fenotípica del glaucoma en los distintos grupos poblacionales. Una herramienta así podría ser muy útil para realizar un filtrado inicial y automático de las imágenes obtenidas en campañas de rastreo, reduciendo incluso los recursos necesarios para el cribado.

Por diferentes motivos, disponemos de una vasta producción científica (226) que define varios métodos que emplean la inteligencia artificial y que son útiles para la clasificación de imágenes de fondos de ojo como glaucomatosos o no glaucomatosos y, sin embargo, no se ha implantado de forma extendida el uso de ninguno de ellos.

6.4 Importancia de la prevalencia del glaucoma en los cálculos de precisión diagnóstica

Actualmente, se considera que la prevalencia del glaucoma en la población general es demasiado baja para aconsejar un programa de detección precoz en toda la población. Sí existe cierta evidencia de que los programas de screening podrían llegar a ser coste-efectivos en subgrupos de sujetos de alto riesgo (148). La edad, el grupo étnico y la presencia de antecedentes de glaucoma son los factores que más se utilizan para preseleccionar a la población diana con un mayor riesgo de sufrir glaucoma. En la población española, según los resultados de un estudio de Antón et al. (13), realizado en la población de Segovia, la prevalencia del GPAA en los mayores de 40 años es de 2.1% y aumenta hasta el 3.7% en los sujetos de más de 70 años. Los familiares de primer grado de los pacientes con glaucoma tienen 9 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad (65) y los sujetos de descendencia africana e hispana tienen un riesgo de desarrollar el glaucoma significativamente mayor respecto a los caucásicos (7).

No sorprende entonces que en el *Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study* (227), que incluye sujetos de descendencia africana, hispánica o con antecedentes de glaucoma mayores de 40 años y caucásicos mayores de 65 años, encontraran un 28% de retinografías con signos de sospecha de glaucoma. Es una cifra algo superior al 19% de sujetos que resultaron positivos en nuestra campaña de rastreo, pero la diferencia es probablemente debida a la presencia de sujetos con ascendencia afroamericana, que no había en nuestra muestra, y a la menor edad (> 55 años) de los pacientes del presente estudio.

Un aspecto muy importante en las campañas de cribado es que una menor prevalencia de la enfermedad reduce el valor predictivo positivo de cualquier programa de detección, independientemente de si los resultados de sensibilidad y especificidad son aceptables o incluso buenos (149). Un programa de cribado cuyo VPP sea bajo provoca, inevitablemente, que un elevado número de sujetos clasificados como positivos en la campaña, deban ser evaluados de nuevo y resulten falsos positivos. Estos sujetos sanos, inicialmente identificados como positivos, representan un gasto innecesario de recursos sanitarios (161).

Con un VPP de 46.7% para la definición 1, más de la mitad de los sujetos positivos al programa de detección, no serían diagnosticados de glaucoma en la visita presencial. Pero, si empleamos la definición diagnóstica 2, más adecuada para el cribado, el VPP mejora hasta el 86.9%. En este caso, solamente un 13.1% de los positivos serían derivados sin necesidad a las consultas

especializadas. Probablemente la mayor prevalencia en la población de sujetos con glaucoma y sospecha de glaucoma determina la mejoría en el VPP.

Sin embargo, identificar los subgrupos con mayor riesgo de glaucoma sigue siendo un desafío y, entre las diferentes estrategias disponibles hoy en día, el mapeo de los genes que pueden predisponer al desarrollo de la enfermedad es sin duda una de las más prometedoras. Existen más de 100 variantes genéticas asociadas al desarrollo del glaucoma y, la combinación de estos genes permite crear unos modelos de predicción, llamados también puntuaciones de riesgo poligénico (*Polygenetic Risk Score* - PRS) y que han demostrado una buena precisión (AUC de 76%) para identificar subgrupos con un mayor riesgo de desarrollar glaucoma (228).

En un estudio (229) sobre población de ascendencia europea (Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos y Reino Unido), la aplicación del PRS ha permitido seleccionar un subgrupo de sujetos, correspondiente al 10% de la muestra, con un riesgo de GPAA avanzado 4.2 veces mayor respecto al resto de los sujetos. Esta novedosa técnica podría contribuir a optimizar la precisión diagnóstica y la efectividad del rastreo de glaucoma en el futuro.

6.5 Concordancia interobservador y entre las pruebas de imagen

La asociación de pruebas diagnósticas de imagen puede aportar información complementaria, dado que el 32% de los sujetos sospechosos o con glaucoma confirmado tras la campaña de cribado tenían hallazgos patológicos solamente en la OCT o la retinografía, pero no en ambas. Dicha asociación además puede facilitar la detección de otras enfermedades de alta prevalencia como la RD o la DMAE.

Una potencial limitación, que se confirmó parcialmente en el estudio, es la posibilidad de desacuerdo entre los resultados de las pruebas o el riesgo de desacuerdo entre los evaluadores cuando se evalúan dos distintos tipos de pruebas. Se realizó un análisis del grado de la concordancia que hubo entre evaluadores con diferentes niveles de experiencia y entre los dos tipos de pruebas de imagen, cuyos resultados han sido publicados en 2021 (230). En general, se observó que la concordancia inter-observador y entre las pruebas fue moderada.

La concordancia inter-observador fue, como se esperaba, mayor entre dos evaluadores experimentados, respecto a la observada entre un evaluador experto y otro con menor experiencia.

Este hecho recomienda que los evaluadores sean lo más experimentados posible, o que al menos se realice un entrenamiento adecuado previo a la campaña de detección. La concordancia observada para el OCT fue mayor que para la retinografía, y el máximo nivel de concordancia fue alcanzado en la evaluación del OCT por dos evaluadores experimentados. La diferencia encontrada en la concordancia entre los dos tipos de pruebas se explica, al menos en parte, por la clasificación objetiva que realiza el *software* de análisis del OCT que facilita su interpretación. Al contrario, la retinografía requiere una interpretación subjetiva, en la que la experiencia del evaluador juega un papel importante. Otro factor asociado con una menor concordancia inter-observador fue la mayor edad de los pacientes. Probablemente estuvo relacionada con la elevada frecuencia de opacidad de medios que se produce con la edad y que se asocia a una peor calidad final de las imágenes.

6.6 Calidad de las imágenes

El porcentaje de imágenes de buena calidad fue muy elevado, 97% para el OCT y 92% para las retinografías, algo muy importante en campañas de detección. La calidad de las imágenes obtenidas en una campaña de screening representa un factor fundamental, ya que ha sido demostrado que en cribado de glaucoma (222) y en telemedicina (231) la mayoría de los sujetos con retinografías no evaluables tiene por lo menos una patología ocular asociada. En un análisis de las retinografías no evaluables tomadas a los 906 sujetos del *Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study*, publicado por Hark et al. (231), el 65% fue diagnosticado de al menos una patología ocular. Aunque la mayoría de ellos tenía catarata, en hasta el 30% se encontraron signos de sospecha de glaucoma y en un 7.9% se confirmó la presencia de glaucoma en la visita presencial.

En nuestro estudio, se obtuvo una retinografía de calidad suficiente para permitir una correcta evaluación en el 92.1% de los sujetos, mientras que, en el 17.1% de los participantes del estudio de Hark et al. no fue posible obtener fotos evaluables. Esta diferencia con nuestros resultados se debe probablemente a que en ese estudio emplearon una cámara no midriática portátil, menos estable y con una calidad potencialmente inferior a la utilizada en nuestro estudio. Además, en el presente estudio si las pupilas eran excesivamente pequeñas, factor que se asocia a imágenes de mala calidad, se instilaba un colirio midriático. Esta medida, con un pequeño pero cierto riesgo de provocar hipertensión por cierre angular agudo podría ser inadecuada en otros

entornos de rastreo, pero nuestro estudio se desarrolló en un CAP donde hay personal de oftalmología disponible en horario de consulta que podría atender cualquier urgencia. A pesar de todo, solo en el 7.9% de nuestros pacientes se obtuvieron imágenes de mala calidad. Probablemente, los retinógrafos no midriáticos actuales permitirían porcentajes de imágenes de calidad aún mejores.

De hecho, el modelo de retinógrafo empleado y la miosis excesiva representan solamente unos de los factores que pueden influir en la calidad de las fotos. Otras causas de imágenes de pobre calidad son la mala colaboración del paciente, la habilidad y experiencia del operador o las características propias del ojo. Entre estas últimas, se incluyen la presencia de catarata u opacidades de la lente intraocular, la sequedad ocular y las opacidades corneales o vítreas (232)(233)(234).

Aunque en el presente estudio no se evaluaron las características oculares que se asociaron a una mala calidad de las imágenes sí se observó, al igual que en otros estudios (233)(232), una asociación significativa entre las imágenes de mala calidad y la edad más avanzada de los pacientes ($p < 0.0001$). Esta asociación no sorprende, considerando que la mayor edad está relacionada con una mayor prevalencia tanto de catarata como de sequedad ocular (235).

6.7 Resultados de la visita especializada en glaucoma

Entre los sujetos con cribado positivo que acudieron a la consulta especializada del hospital, un porcentaje considerable (82.3%) tenía glaucoma o sospecha de glaucoma. Este resultado es algo superior, pero en la misma línea, que el encontrado en el estudio de telemedicina de Hark et al. (208), donde el 78.1% de los sujetos con retinografía sospechosa fue diagnosticado de glaucoma o sospecha de glaucoma en la visita presencial. Esta diferencia podría explicarse en parte por una mayor prevalencia del glaucoma en la muestra de nuestro estudio ya que, a diferencia del estudio de Hark et al., se decidió incluir también a las personas que referían un diagnóstico previo de glaucoma o de HTO.

No se excluyeron del estudio los sujetos ya diagnosticados principalmente por dos razones. En primer lugar, no todas las personas que refieren tener glaucoma o HTO han sido adecuadamente diagnosticadas por un oftalmólogo y no hay garantías de que las informaciones aportadas por el paciente o su familia sean exactas. En segundo lugar, no quisimos excluirlos para no alterar la

distribución de sujetos en la muestra, intentando que fuera, en lo posible, representativa de la población general.

En el presente estudio dos pacientes fueron diagnosticados de glaucoma secundario a síndrome de pseudoexfoliación y 17 tenían criterios de ángulo ocluíble según la gonioscopía.

Además, 13 personas tuvieron presión intraocular superior a 21mmHg en al menos un ojo. De ellos, cuatro tenían glaucoma confirmado, uno fue clasificado de probable glaucoma y 8 de HTO. La mayoría de los sujetos diagnosticados en nuestro estudio no presentó PIO elevada (> 21mmHg) y, por ello, serían sospechosos de presentar glaucoma normotensivo. La baja prevalencia de casos con PIO alta encontrada en nuestro estudio con respecto a la descrita en estudios epidemiológicos puede deberse a varias razones. En primer lugar, es más frecuente que las personas con PIO alta, con o sin glaucoma, sean detectadas durante una visita oftalmológica oportunista, o incluso por optometristas, ya que los tonómetros se utilizan también en las ópticas y, en consecuencia, conociendo ya su condición, es menos probable que esas personas participen en este tipo de programas de detección. En segundo lugar, cabe la posibilidad de que algunas personas, identificadas como sospechosas o con PIO alta en la visita del CAP, puedan haber iniciado el tratamiento hipotensor antes de asistir a la visita presencial en el hospital, sobre todo si consideramos que esta tuvo lugar meses después de la campaña. Finalmente, dado que no se realizaron curvas diurnas de PIO, no es posible concluir con precisión cuántos casos de glaucoma eran realmente normotensivos entre los sujetos visitados.

6.8 Coste-eficacia del rastreo del glaucoma. Detección oportunista vs. detección con programa de cribado.

La estrategia que funciona actualmente en la práctica clínica, en nuestro entorno y particularmente en el Sistema Nacional de Salud, es la detección oportunista (DO). Se basa en que el paciente acuda de forma voluntaria a algún proveedor de cuidados de salud oftalmológica (ópticas, CAP, consultas especializadas...). En la mayoría de los casos, los sujetos acuden por otras causas o por antecedentes familiares de glaucoma y, aquellos en los que se identifiquen factores de riesgo o signos de sospecha, son remitidos a las consultas especializadas. El diagnóstico suele ser realizado por un especialista en oftalmología tras realizar la exploración y pruebas oportunas.

El presente estudio aporta dos características novedosas en el análisis coste-efectividad del rastreo de glaucoma. En primer lugar, el empleo exclusivo de métodos de imagen y PIO como pruebas de cribado, sin utilizar pruebas funcionales. En segundo lugar, se compara el cribado activo con la DO y los datos de campo de ambos se obtuvieron en dos CAP del mismo entorno en la ciudad de Barcelona. Los datos clínicos de campo relativos a la DO se obtuvieron en un proyecto llevado a cabo en una muestra de sujetos de edad mayor a 40 años, seleccionada del censo del CAP Larrard de la ciudad de Barcelona, en un entorno muy similar al del estudio actual (158). Se calculó entonces una tasa de detección del 3.1% con un coste de 1.435€ por caso detectado mediante DO.

Como es lógico, la implementación de un plan de rastreo implica unos costes añadidos a los cuidados de salud habituales, permitiendo detectar un mayor número de casos y ganar más años de buena calidad de vida. Los resultados de este estudio pueden parecer poco concluyentes o llamativos, pero los autores piensan que sí son sólidos y clínicamente significativos. Hay varios factores que podría haber sobre estimado los costes de la detección de nuevos casos con la campaña de rastreo. En primer lugar, en la cohorte de cribado algunos individuos fueron diagnosticados en fases iniciales de la enfermedad, seguidos y tratados a partir de entonces añadiendo costes a la detección por cribado. En cambio, en la DO los casos que permanecieron sin identificar no fueron tratados ni vigilados periódicamente. Seguramente, los casos diagnosticados por cribado, y tratados en consecuencia, tuvieron más probabilidades de conservar su función visual y su calidad de vida. En segundo lugar, un coste añadido fue el propio proceso de detección desarrollado durante la campaña. Se diseñó el modelo para repetir la campaña en la misma cohorte de individuos cada 3 años, de forma que el costo se imputó de nuevo cada 3 años a todos los sujetos sanos. En la cohorte destinada a la DO no se aplicaron los costes de revisiones periódicas no realizadas. De hecho, los resultados demuestran que los costes extra se compensaron, al menos en parte, por la detección en fases más precoces de la enfermedad. La detección precoz y tratamiento desde esas fases iniciales de la enfermedad previnieron que muchos casos pasaran a fases más avanzadas de glaucoma. Si se considerara otro escenario de cribado algo distinto con exámenes periódicos cada 5 años, en lugar de cada 3 años, el ICER se rebajaría a 10.866€/AVAC (QALY) y, entonces, las simulaciones de Monte Carlo realizadas serían coste-eficaces en un 80% de los casos.

Un tema siempre controvertido es si los AVAC son una medida adecuada para identificar los beneficios de la detección precoz del glaucoma. Es al menos cuestionable que los valores de utilidad publicados, y utilizados en este modelo y estudio, reflejen los cambios que se producen en los pacientes con glaucoma en la vida real. Al ser muy pequeña la diferencia entre los valores de utilidad en el estado de normalidad (0.87) y glaucoma leve (0.85), o entre glaucoma severo (0.58) y baja visión (0.40) es inevitable que el impacto de la detección precoz sea pequeño. Los valores de utilidad aplicados en el modelo se obtuvieron del estudio de Wolfram et al. (215) que empleó las herramientas Health Utility Index (HUI3) y el cuestionario de función visual 25 preguntas del National Eye Institute y (NEI-VFQ-25). El empleo de un cuestionario específicamente diseñado para evaluar calidad de vida en enfermedades visuales aumenta su precisión. Sin embargo, en el caso del glaucoma podrían no ser ideales porque el glaucoma no afecta a la parte central del CV hasta fases muy avanzadas de la enfermedad, al contrario que la opacidad de medios u otras enfermedades que afectan a la mácula. Por ello, quizá la evaluación de los valores de utilidad en el glaucoma podría beneficiarse de cuestionarios aún más específicos y diseñados para identificar los déficits funcionales propios de la enfermedad.

Cuando se aplica un modelo que permite estimar valores de coste y efectividad es importante, casi obligado, comprobar su robustez con análisis de sensibilidad. El análisis univariante de sensibilidad (*1-way sensitivity analysis*) realizado en nuestro estudio indicó que los valores de utilidad aplicados no tuvieron un impacto intenso sobre los cálculos finales. Se consideró también un escenario alternativo empleando los valores de utilidad publicados por Burr et al. (236). Con estos valores de utilidad, la diferencia en AVAC, entre la DO y el cribado, hubiera sido de 0.055 en lugar de los 0.097 obtenidos en el estudio con los datos de utilidad de Wolfram et al. (215).

El análisis de sensibilidad univariante (diagrama de Tornado, Figura 21) identificó como factores que tuvieron un mayor impacto en los resultados de ACE la edad de la población diana, la tasa de detección del programa de cribado y la reducción del riesgo de avanzar en la enfermedad por recibir el tratamiento. Los resultados refuerzan la importancia de un adecuado diseño del proceso de cribado sobre la coste-efectividad obtenida. En cualquier caso, en todos los supuestos evaluados, con distintos valores de esas variables, el ICER se encontró por debajo de la cantidad de euros que se desean pagar por mejorar la calidad de vida, y que en España es de 25.000€/AVAC (QALY) (218).

La tasa de detección resultó ser una variable de gran influencia debido a que una diferencia grande en dicha tasa, superior en cribado que en DO, implica la identificación de un gran número de pacientes que requerirían seguimiento y tratamiento en la cohorte de rastreo. Costes que no se añadirían en la cohorte de la detección por DO. En el análisis de sensibilidad se aplicaron valores de tasa de detección entre 0.041 y 0.191 que resultaron en ICER estimados entre 10.150 y 22.138€, respectivamente. Estos valores deben ser considerados a la hora de definir y diseñar los programas de cribado.

Una revisión muy completa sobre cribado de glaucoma (148) concluyó hace unos años que sólo podía ser coste-eficaz si se dirigía a población de riesgo de padecer la enfermedad. Unos años más tarde, y empleando métodos de imagen, otro grupo del Reino Unido (224) confirmó en su revisión que el cribado con métodos de imagen podría ser coste eficaz si se aplicaba en mayores de 60 años. En dicho estudio (224), publicado en 2016, la OCT aun no era tan precisa como el HRT o el GDx, pero en la actualidad el OCT supera en precisión diagnóstica a cualquier otro instrumento de imagen, como se ha explicado en la introducción. Nuestros resultados confirman los hallazgos de estas revisiones, pues gracias a que la prevalencia de la enfermedad resultó elevada, el programa fue coste eficaz, y la única condición aplicada para elevar la prevalencia en la población diana fue una edad superior a 55 años.

A pesar de los datos publicados, siguen existiendo algunas dudas sobre la conveniencia de realizar cribado de glaucoma. El *US Preventive Services Task Force*, en su informe de 2022 (150), concluye recomendando no realizar cribado por la insuficiente evidencia científica que evalúe el coste y beneficio del mismo. Análogamente, el *UK National Screening Committee* recomendó en 2022 (237) no realizar cribado de glaucoma en población general por el limitado conocimiento sobre la precisión de las pruebas diagnósticas o el beneficio que el cribado pueda inducir en la evolución de la enfermedad. Los autores están de acuerdo en la necesidad de mayor evidencia científica sobre el cribado de glaucoma y confían en que los datos que se presentan hoy, y nuevos estudios, aporten conocimiento útil y sólido sobre el tema.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, aplicando la estrategia de cribado empleada, es posible obtener un ICER de 12.214€/AVAC y, las estimaciones de sensibilidad indicaron que, aunque el valor puede ser sujeto a cambios en base ciertas variables (i.e. edad, tasa de detección...), el ICER obtenido es robusto y se mantiene siempre por debajo del valor que se desea pagar por AVAC ganado (25.000€) (218). Estas cifras fueron algo inferiores a los

27.460\$/AVAC calculados por Thomas et al. (205), cuando compararon detección presencial vs. telemedicina, pero están claramente por encima del coste incrementado de 9.023€/AVAC reportado por Vaahtoranta et al. (238) en Finlandia o los 1.280\$/AVAC observados por Tang et al. (239) en China. Las diferencias encontradas en distintos entornos pueden deberse a diferencias en el coste de los exámenes, las estimaciones de costes, el diseño del cribado o el entorno de aplicación de la campaña de rastreo.

6.9 Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene ciertas limitaciones que, sin embargo, pensamos no comprometen la obtención de los objetivos planteados y la aportación de datos sólidos sobre detección de glaucoma en nuestro entorno.

En primer lugar, un elevado número de sujetos visitados en el CAP no pudieron ser contactados por teléfono o rechazaron participar a la revisión presencial en las consultas del hospital, pudiendo causar diferencias en las muestras de los dos grupos. Sin embargo, si comparamos la distribución por edad y género de los sujetos evaluados en las consultas con los evaluados en el CAP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Además, es posible que los sujetos con antecedentes familiares o personales de glaucoma se ofrecieran para participar en el estudio con una frecuencia mayor, y que también tuvieran una mayor tendencia a participar a la visita de confirmación. Esto puede explicar porque observamos, en los sujetos examinados en la consulta especializada, una prevalencia del glaucoma (12%) algo mayor a la esperada.

En segundo lugar, se incluyeron los casos con antecedentes de diagnóstico previo de glaucoma. El inconveniente podría ser sobrevalorar la tasa de detección del programa de cribado. Sin embargo, el grupo de Dabasia et al. (157), que realizaron un estudio poblacional de detección del glaucoma con pruebas de imagen, obtuvieron una tasa de detección del glaucoma y sospecha de glaucoma (5.1% y 6.4%) parecidas a las nuestras (4.9% y 4.3%).

En tercer lugar, los resultados de precisión diagnóstica de nuestro programa de rastreo con OCT, retinografías y telemedicina podrían no ser generalizables a otras poblaciones que tuvieran distinta frecuencia de los factores de riesgo (grupos étnicos, edad, antecedentes...) o diferente prevalencia de la enfermedad en la población diana. Asimismo, tampoco serían extrapolables a

otros programas que utilizaran otros métodos de imagen diferentes o que aplicaran pruebas funcionales.

En cuarto lugar, el empleo de AVAC o QALY como medida de efectividad podría no reflejar adecuadamente el beneficio de la detección precoz de glaucoma. Los valores de utilidad empleados, aplicados a distintos estados de salud, podrían infravalorar los cambios reales en personas con mala calidad de vida. De hecho, en enfermedades como el glaucoma, que no acortan la expectativa de vida, los cuestionarios deberían centrarse en una adecuada valoración de la calidad de vida. A pesar de ello, el empleo de valores de utilidad es muy práctico para comparar dos métodos de detección como se ha hecho en el presente estudio, ya que los resultados son del todo similares a los de otros estudios disponibles.

En quinto lugar, los costes secundarios a la ausencia de tratamiento en los casos no diagnosticados podrían estar infravalorados en el presente estudio dado que, si bien los costes del tratamiento sí fueron imputados a los casos diagnosticados por cribado, los efectos adversos o la potencial pérdida de calidad de vida, que probablemente se asocian a la falta de tratamiento (150), no se contabilizaron en la cohorte de la DO.

Finalmente, el presente estudio se realizó en el entorno del Sistema Nacional de Salud y en la ciudad de Barcelona y parte de sus resultados podrían no ser extrapolables a otros sistemas y localizaciones. Al contrario que el cribado, con una participación homogénea de profesionales específicamente entrenados para esa tarea, la DO fue realizada espontáneamente por optómetras o médicos sin entrenamiento específico previo ni protocolo concreto que cumplir. Este método podría tener un sesgo implícito debido al heterogéneo criterio del personal sobre la detección de glaucoma. Sin embargo, ése era precisamente el objetivo del estudio, o sea reflejar lo mejor posible la situación clínica real de la DO de glaucoma en nuestro entorno.

A pesar de estas limitaciones, consideramos que el estudio aporta datos sólidos sobre el coste y la efectividad de la detección de glaucoma con métodos de imagen aplicables a la clínica.

Los resultados de este estudio se han publicado en tres artículos independientes que se adjuntan como Anexos 9.3, 9.4 y 9.5.

7 CONCLUSIONES

- 1 Un programa de rastreo de glaucoma con telemedicina y que utilizó OCT, retinografía y presión intraocular, obtuvo una precisión diagnóstica moderadamente buena. Se consiguió una sensibilidad del 82% y una especificidad del 94% con la definición 2.
- 2 La precisión diagnóstica del programa de rastreo aumentó con la mayor edad de los sujetos y el grado de glaucoma presente en los pacientes afectados.
- 3 Dos factores que limitaron la precisión diagnóstica del programa de rastreo fueron la propia precisión diagnóstica de las pruebas utilizadas y la baja prevalencia de la enfermedad.
- 4 Profesionales adecuadamente entrenados, mediante el uso de equipos utilizados habitualmente en la práctica clínica (retinógrafo no midriático y OCT), han capturado imágenes de calidad suficientemente buena y útiles para el diagnóstico de glaucoma en la gran mayoría de los pacientes examinados.
- 5 La retinografía y las imágenes de OCT, utilizados de forma combinada, resultan ser pruebas complementarias que aumentan la capacidad de detección del glaucoma y permiten, además, la detección de otras patologías prevalentes como la retinopatía diabética o la degeneración macular asociada a la edad.
- 6 La mayor experiencia de los evaluadores y el análisis automático de los resultados, realizado por el software del OCT, son factores que aumentan la concordancia en la interpretación de las imágenes obtenidas en el programa de cribado.
- 7 El programa de cribado del glaucoma, diseñado con telemedicina y métodos de imagen, puede ser una estrategia coste-efectiva en población mayor de 55 años.
- 8 La coste-efectividad del programa de rastreo mejoraría si se espaciaran las campañas para ser realizadas cada 5 años, en lugar de cada 3 años, como se estableció inicialmente.
- 9 El coste de cada AVAC, o año de vida ajustado para la calidad de vida (12.214€), no superó el coste que se desea pagar en el entorno de España y que se cifra en 25.000€/AVAC.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. Vol. 311, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2014. p. 1901–11.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Philip Miller J, 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(6):701–13.
3. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SWM. Under Pressure: Cellular and Molecular Responses During Glaucoma, a Common Neurodegeneration with Axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 2012 Jul 21;35(1):153–79.
4. Barkan O. Glaucoma: Classification, causes, and surgical control. Results of microgonioscopic research. *Am J Ophthalmol*. 1938 Oct 1;21(10):1099–117.
5. Casson RJ, Chidlow G, Wood JPM, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. Vol. 40, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2012. p. 341–9.
6. Spaeth GL. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. Vol. 105, *British Journal of Ophthalmology*. 2021. p. 1–169.
7. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov 1;121(11):2081–90.
8. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2014 Dec 1;158(6):1121-1129.e1.
9. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1641–8.
10. Wang YX, Xu L, Yang H, Jonas JB. Prevalence of glaucoma in North China: The Beijing eye study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):917–24.
11. Höhn R, Nickels S, Schuster AK, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, et al. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep 1;256(9):1695–702.
12. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetri S, et al. Prevalence

- of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: The Egna-Neumarkt study. *Ophthalmology*. 1998;105(2):209–15.
13. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: The Segovia study. *J Glaucoma*. 2004 Oct;13(5):371–6.
 14. Zhao J, Solano MM, Oldenburg CE, Liu T, Wang Y, Wang N, et al. Prevalence of Normal-Tension Glaucoma in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:101–10.
 15. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial Variations in the Prevalence of Primary Open-angle Glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *JAMA J Am Med Assoc*. 1991 Jul 17;266(3):369–74.
 16. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of Glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(10):1499–504.
 17. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: A population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(4):471–8.
 18. Quigley H, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Vol. 90, *British Journal of Ophthalmology*. 2006. p. 262–7.
 19. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: A systematic review. Vol. 96, *British Journal of Ophthalmology*. 2012. p. 1162–7.
 20. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Der intraokular Druck gesunder menschlicher Augen [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild*. 1958 Feb;133(5):662–70.
 21. Leske MC, Wu SY, Honkanen R, Nemesure B, Schachat A, Hyman L, et al. Nine-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2007 Jun;114(6):1058–64.
 22. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, De Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1487–93.
 23. Sommer A. Glaucoma risk factors observed in the Baltimore Eye Survey. Vol. 7, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 1996. p. 93–8.

24. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: The visual impairment project. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Sep 1;44(9):3783–9.
25. Kass MA, Gordon MO, Gao F, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. Delaying treatment of ocular hypertension: The ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Mar;128(3):276–87.
26. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Parrish RK, Khanna CL, Brandt JD, et al. Assessment of cumulative incidence and severity of primary open-angle glaucoma among participants in the ocular hypertension treatment study after 20 years of follow-up. *JAMA Ophthalmol*. 2021 May 1;139(5):558–66.
27. Gaasterland DE, Ederer F, Beck A, Costarides A, Leef D, Closek J, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429–40.
28. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan 1;121(1):48–56.
29. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9(2):134–42.
30. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2004 Sep;111(9):1627–35.
31. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):205–9.
32. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular Pressure Fluctuation. A Risk Factor for Visual Field Progression at Low Intraocular Pressures in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*. 2008;115(7).
33. Cudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, De Jong PTVM, Vingerling JR, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: A ten-year follow-up from the Rotterdam study. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1705–12.

34. Varma R, Wang D, Wu C, Francis BA, Nguyen BBT, Chopra V, et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(2):315-325.e1.
35. Ng WS, Agarwal PK, Sidiki S, McKay L, Townend J, Azuara-Blanco A. The effect of socio-economic deprivation on severity of glaucoma at presentation. *Br J Ophthalmol.* 2010 Jan 1;94(1):85–7.
36. Deva NC, Insull E, Gamble G, Danesh-Meyer H V. Risk factors for first presentation of glaucoma with significant visual field loss. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Apr 1 [;36(3):217–21.
37. Stewart WC, Kolker AE, Sharpe ED, Day DG, Holmes KT, Leech JN, et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000 Sep;130(3):274–9.
38. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943–53.
39. Drange S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(6):699–708.
40. Budenz DL, Barton K, Whiteside-De Vos J, Schiffman J, Bandi J, Nolan W, et al. Prevalence of Glaucoma in an Urban West African Population: The Tema Eye Survey. *JAMA Ophthalmol.* 2013 May;131(5):651.
41. Khachatryan N, Pistilli M, Maguire MG, Salowe RJ, Fertig RM, Moore T, et al. Primary open-angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) study: Gender and risk of POAG in African Americans. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8).
42. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. Vol. 188, *Experimental Eye Research.* NIH Public Access; 2019. p. 107795.
43. Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, Floriani I, Miller JP, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2007 Jan 1;114(1):10-19.e2.
44. Sehi M, Bhardwaj N, Chung YS, Greenfield DS. Evaluation of baseline structural factors for predicting glaucomatous visual-field progression using optical coherence

- tomography, scanning laser polarimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Eye*. 2012 Oct 12;26(12):1527–35.
45. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, Beiser JA, Schiffman J, Parrish RK, et al. Detection and Prognostic Significance of Optic Disc Hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2137–43.
 46. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. Vol. 44, *Survey of Ophthalmology*. *Surv Ophthalmol*; 2000. p. 367–408.
 47. Foster PJ, Baasanhu J, Alsbirk PH, Munkhbayar D, Uranchimeg D, Johnson GJ. Central corneal thickness and intraocular pressure in a Mongolian population. *Ophthalmology*. 1998 Jun 1;105(6):969–73.
 48. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*; 2020. p. S72–81.
 49. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology*. 2004 Dec;111(12):2211–9.
 50. Elsheikh A, Wang D, Kotecha A, Brown M, Garway-Heath D. Evaluation of goldmann applanation tonometry using a nonlinear finite element ocular model. *Ann Biomed Eng*. 2006 Oct;34(10):1628–40.
 51. Brandt JD. CJO Lecture 2007: Central corneal thickness, tonometry, and glaucoma risk - a guide for the perplexed. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(4):562–6.
 52. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714–20.
 53. Marcus MW, De Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.e2.
 54. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High Myopia and Glaucoma Susceptibility. *Ophthalmology*. 2007 Feb 1;114(2):216–20.
 55. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: The Los Angeles Latino

- eye study. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2245–53.
56. Harris A, Werne A, Cantor LB. Vascular Abnormalities in Glaucoma: From Population-Based Studies to the Clinic?. Vol. 145, *American Journal of Ophthalmology*. *Am J Ophthalmol*; 2008. p. 595–7.
 57. Lee AJ, Wang JJ, Kifley A, Mitchell P. Open-Angle Glaucoma and Cardiovascular Mortality. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Jul 1;113(7):1069–76.
 58. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*. 1997;104(4):712–8.
 59. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, Intraocular Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1995 Jan 1;102(1):48–53.
 60. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1977 Jul 1;106(1):33–41.
 61. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma: A Population-Based Assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995 Feb 1;113(2):216–21.
 62. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. *Survey of Ophthalmology*. *Surv Ophthalmol*; 1999.
 63. Choi J, Kyung HK, Jeong J, Cho HS, Chang HL, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan 1;48(1):104–11.
 64. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48(4):380–5.
 65. Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PTVM. Genetic risk of primary open-angle glaucoma: Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 Dec 1;116(12):1640–5.
 66. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-

- angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. 2001 Jun 1;108(6):1015–22.
67. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-angle Glaucoma. The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan 1;115(1):85–93.
 68. Choquet H, Wiggs JL, Khawaja AP. Clinical implications of recent advances in primary open-angle glaucoma genetics. *Eye*. 2020 Jan 1;34(1):29–39.
 69. Taylor KD, Guo X, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Feldman RM, et al. Genetic Architecture of Primary Open-Angle Glaucoma in Individuals of African Descent: The African Descent and Glaucoma Evaluation Study III. *Ophthalmology*. 2019 Jan 1;126(1):38–48.
 70. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. Elsevier; 2011. p. 1367–77.
 71. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: The singapore malay eye study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul 1;51(7):3399–404.
 72. Bakalash S, Shlomo G Ben, Aloni E, Shaked I, Wheeler L, Ofri R, et al. T-cell-based vaccination for morphological and functional neuroprotection in a rat model of chronically elevated intraocular pressure. *J Mol Med*. 2005 Nov;83(11):904–16.
 73. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):39–73.
 74. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, Grimm JL, Burgoyne CF, Demirel S, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: Independent or related? *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov;52(12):9023–32.
 75. Hare W, WoldeMussie E, Lai R, Ton H, Ruiz G, Feldmann B, et al. Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(6).
 76. García-Bermúdez MY, Freude KK, Mouhammad ZA, van Wijngaarden P, Martin KK, Kolko M. Glial Cells in Glaucoma: Friends, Foes, and Potential Therapeutic Targets. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. 2021. p. 624983.
 77. Libby RT, Li Y, Savinova O V., Barter J, Smith RS, Nickells RW, et al. Susceptibility to

- neurodegeneration in a glaucoma is modified by bax gene dosage. *PLoS Genet.* 2005 Jul;1(1):0017–26.
78. Martin KRG, Quigley HA, Zack DJ, Levkovitch-Verbin H, Kielczewski J, Valenta D, et al. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: Retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Oct 1;44(10):4357–65.
 79. Pease ME, Zack DJ, Berlinicke C, Bloom K, Cone F, Wang Y, et al. Effect of cntf on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2194–200.
 80. Chen TC, Hogue A, Junk AK, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Takusagawa HL, et al. Spectral-Domain OCT: Helping the Clinician Diagnose Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2018;125(11):1817–27.
 81. Greenfield DS. Glaucomatous versus nonglaucomatous optic disc cupping: Clinical differentiation. Vol. 14, *Seminars in Ophthalmology.* Semin Ophthalmol; 1999. p. 95–108.
 82. Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Relationship between cup-disc ratio and optic disc diameter: The blue mountains eye study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1997;25(SUPPL. 1).
 83. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1988 ;29(7):1151–8.
 84. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. _Pattern of Glaucomatous Neuroretinal Rim Loss. *Ophthalmology.* 1993;100(1):63–8.
 85. Heijl A, Mölder H. Optic disc diameter influences the ability to detect glaucomatous disc damage. *Acta Ophthalmol.* 1993;71(1):122–9.
 86. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: Its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol.* 1998 Oct 1;82(10):1118–24.
 87. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Oct 1;32(11):2942–7.
 88. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Vol. 390, *The Lancet.* 2017. p. 2183–93.
 89. Chan MPY, Grossi CM, Khawaja AP, Yip JLY, Khaw KT, Patel PJ, et al. Associations with

- intraocular pressure in a large cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology*. 2016 Apr 1;123(4):771–82.
90. Tonnu PA, Ho T, Sharma K, White E, Bunce C, Garway-Heath DF. A comparison of four methods of tonometry: Method agreement and interobserver variability. Vol. 89, *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group; 2005. p. 847–50.
 91. Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *J Glaucoma*. 2005 Aug;14(4):288–92.
 92. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central Corneal Thickness and Corneal Hysteresis Associated With Glaucoma Damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):868–75.
 93. Park JH, Jun RM, Choi KR. Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jun 1;99(6):746–51.
 94. García-Resúa C, González-Meijome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci*. 2006 Feb;83(2):102–7.
 95. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol*. 1969;68(4):626–9.
 96. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, et al. Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy Precedes the Onset of Glaucomatous Field Loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(1):77–83.
 97. Muñoz-Negrete FJ, Contreras I, Oblanca N, Pinazo-Durán MD, Rebolleda G. Diagnostic accuracy of nonmydriatic fundus photography for the detection of glaucoma in diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2015
 98. Reus NJ, De Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):313–8.
 99. Iester M, Mikelberg FS, Courtright P, Burk ROW, Caprioli J, Jonas JB, et al. Interobserver variability of optic disk variables measured by confocal scanning laser tomography. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):57–62.
 100. Swindale N V, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and

- glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun;41(7):1730–42.
101. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, Becerra LM, Dirkes K, Piltz-Seymour JR, et al. Predicting the onset of glaucoma: The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology.* 2010 Sep;117(9):1674–83.
 102. Fallon M, Valero O, Pazos M, Antón A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. Vol. 62, *Survey of Ophthalmology.* Elsevier USA; 2017. p. 446–61.
 103. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Mar 1;47(3):1008–15.
 104. Oddone F, Centofanti M, Rossetti L, Iester M, Fogagnolo P, Capris E, et al. Exploring the Heidelberg Retinal Tomograph 3 Diagnostic Accuracy across Disc Sizes and Glaucoma Stages. A Multicenter Study. *Ophthalmology.* 2008;115(8).
 105. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN. Comparison of Scanning Laser Polarimetry Using Variable Corneal Compensation and Retinal Nerve Fiber Layer Photography for Detection of Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004 May;122(5):698–704.
 106. Reus NJ, Lemij HG. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Mar 1;45(3):840–5.
 107. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic Tools for Glaucoma Detection and Management. *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov;53.
 108. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178–81.
 109. Kishi S. Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology. Vol. 6, *Taiwan Journal of Ophthalmology.* 2016. p. 58–68.
 110. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1889–98.
 111. Seibold LK, Mandava N, Kahook MY. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in normal eyes using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6).

112. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
113. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the spectralis, cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011 Jul;118(7):1334–9.
114. Leung CK shun, Ye C, Weinreb RN, Cheung CYL, Qiu Q, Liu S, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. A Study on Diagnostic Agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010 Feb 1;117(2):267–74.
115. Girkin CA, Liebmann J, Fingeret M, Greenfield DS, Medeiros F. The effects of race, optic disc area, age, and disease severity on the diagnostic performance of spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug;52(9):6148–53.
116. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Sample PA, et al. Effect of disease severity on the performance of cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Aug;51(8):4104–9.
117. Gmeiner JMD, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. Comparison of bruch’s membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):575–84.
118. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan;139(1):39–43.
119. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2005 Jan 1;139(1):44–55.
120. Melo GB, Libera RD, Barbosa AS, Pereira LMG, Doi LM, Melo LAS. Comparison of Optic Disk and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Nonglaucomatous and Glaucomatous Patients With High Myopia. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov;142(5):858–60.
121. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous

- damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: A pilot study. *Ophthalmology*. 1998 Feb 1;105(2):224–31.
122. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5–25.
 123. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989 May 15;107(5):453–64.
 124. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Mar 15;41(3):741–8.
 125. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, Bowd C, Sample PA, Susanna R, et al. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Dec;50(12):5741–8.
 126. Ohkubo S, Higashide T, Udagawa S, Sugiyama K, Hangai M, Yoshimura N, et al. Focal relationship between structure and function within the central 10 degrees in glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Aug 1;55(8):5269–77.
 127. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG V., Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. Vol. 32, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013. p. 1–21.
 128. Koh V, Tham YC, Cheung CY, Mani B, Wong TY, Aung T, et al. Diagnostic accuracy of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness for glaucoma detection in a population-based study: Comparison with optic nerve head imaging parameters. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
 129. Wang G, Qiu KL, Lu XH, Sun LX, Liao XJ, Chen HL, et al. The effect of myopia on retinal nerve fibre layer measurement: A comparative study of spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol*. 2011 Feb;95(2):255–60.
 130. Nakano N, Hangai M, Noma H, Nukada M, Mori S, Morooka S, et al. Macular imaging in highly myopic eyes with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3).
 131. Shoji T, Nagaoka Y, Sato H, Chihara E. Impact of high myopia on the performance of SD-OCT parameters to detect glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Dec;250(12):1843–9.

132. Strasburger H, Rentschler I, Jüttner M. Peripheral vision and pattern recognition: A review. *J Vis.* 2011 May 1;11(5):13–13.
133. Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on the visual fields of normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 1986 Feb 15;101(2):199–203.
134. Stewart WC, Hunt HH. Threshold variation in automated perimetry. *Surv Ophthalmol.* 1993 Mar 1;37(5):353–61.
135. Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Salvetat ML. Pulsar Perimetry in the Diagnosis of Early Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010 Jan 1;149(1):102-112.
136. Horn FK, Brenning A, Jünemann AG, Lausen B. Glaucoma detection with frequency doubling perimetry and short-wavelength perimetry. *J Glaucoma.* 2007;16(4):363–71.
137. Delgado MF, Nguyen NTA, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, et al. Automated perimetry: A report by the American Academy of Ophthalmology. Vol. 109, *Ophthalmology.* 2002. p. 2362–74.
138. Sample PA, Medeiros FA, Racette L, Pascual JP, Boden C, Zangwill LM, et al. Identifying glaucomatous vision loss with visual-function-specific perimetry in the diagnostic innovations in glaucoma study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Aug 1;47(8):3381–9.
139. Liu S, Lam S, Weinreb RN, Ye C, Cheung CY, Lai G, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Sep 1;52(10):7325–31.
140. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(2):165–9.
141. Heijl A, Patella VM, Chong LX, Iwase A, Leung CK, Tuulonen A, et al. A New SITA Perimetric Threshold Testing Algorithm: Construction and a Multicenter Clinical Study. *Am J Ophthalmol.* 2019 Feb 1;198:154–65.
142. Flammer J, Drance SM, Fankhauser F, Augustiny L. Differential Light Threshold in Automated Static Perimetry: Factors Influencing Short-Term Fluctuation. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(6):876–9.
143. E. Hodapp, R. Parrish DRA. *Clinical Decisions in Glaucoma.* Mosby, Maryl Height. 1993;
144. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol.* 2006

- Jan;141(1):24–30.
145. Bourne RRA, Steinmetz JD, Saylan M, Mersha AM, Weldemariam AH, Wondmeneh TG, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal*. 2021 Feb 1;9(2):e144.
 146. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014 Aug 1;92(5):421–5.
 147. Forsman E, Kivelä T, Vesti E. Lifetime visual disability in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2007 May;16(3):313–9.
 148. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, Siddiqui MAR, Cook J, Lourenco T, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: A systematic review and economic evaluation. Vol. 11, Health Technology Assessment. National Co-ordinating Centre for HTA; 2007.
 149. Hamid S, Desai P, Hysi P, Burr JM, Khawaja AP. Population screening for glaucoma in UK: current recommendations and future directions. *Eye*. 2021;36(3):504–9.
 150. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Screening for Primary Open-Angle Glaucoma: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):1992–7.
 151. Wilson JMG JF. Principles and practice of screening for disease. Geneva World Heal Organ. 1986;(34).
 152. Public Health England. Criteria for a population screening programme. 2022. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>
 153. Chou R, Selph S, Blazina I, Bougatsos C, Jungbauer R, Fu R, et al. Screening for Glaucoma in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Vol. 327, *JAMA*. 2022. p. 1998–2012.
 154. Burr JM, Campbell MK, Campbell SE, Francis JJ, Greene A, Hernández R, et al. Developing the clinical components of a complex intervention for a glaucoma screening trial: A mixed methods study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:54.
 155. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Rehman Siddiqui MA, Ramsay C, Fraser C, et al. Screening

- tests for detecting open-angle glaucoma: Systematic review and meta-analysis. Vol. 49, Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2008. p. 5373–85.
156. Bengtsson B, Andersson S, Heijl A. Performance of time-domain and spectral-domain Optical Coherence Tomography for glaucoma screening. *Acta Ophthalmol.* 2012 Jun;90(4):310–5.
 157. Dabasia PL, Fidalgo BR, Edgar DF, Garway-Heath DF, Lawrenson JG. Diagnostic accuracy of technologies for glaucoma case-finding in a community setting. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2407–15.
 158. Anton A, Fallon M, Cots F, Sebastian MA, Morilla-Grasa A, Mojal S, et al. Cost and detection rate of glaucoma screening with imaging devices in a primary care center. *Clin Ophthalmol.* 2017 Feb;11:337–46.
 159. Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. A comparison of glaucoma patients identified through mass screening and in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Dec;80(6):627–31.
 160. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002 Oct 1;120(10):1268–79.
 161. Torjesen I. Glaucoma report: patients' sight is put at risk by treatment delays. *BMJ.* 2020 Jan 10;368:m103.
 162. Ernest PJG, Busch MJWM, Webers CAB, Beckers HJM, Hendrikse F, Prins MH, et al. Prevalence of end-of-life visual impairment in patients followed for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2013 Dec 1;91(8):738–43.
 163. Aspberg J, Heijl A, Bengtsson B. Screening for Open-Angle Glaucoma and Its Effect on Blindness. *Am J Ophthalmol.* 2021 Aug 1;228:106–16.
 164. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. Vol. 358, *Lancet.* 2001. p. 993–8.
 165. Johnston K, Buxton MJ, Jones DR, Fitzpatrick R. Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. *Health Technol Assess.* 1999 Sep 4;3(6):1–76.
 166. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The rand 36-item health survey 1.0. *Health Econ.* 1993;2(3):217–27.
 167. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann*

- Med; 2001. p. 337–43.
168. Moreno Montañes J, Sainz Gomez C, Moya Molina D, Vasques Lopez G. Utilidad del test VF-14. Valoración en nuestros pacientes como test preoperatorio de la catarata. Arch la Soc Española Oftalmol. 1998;LXXIII(5):249–54.
 169. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). Arch Ophthalmol. 1998;116(11):1496–504.
 170. Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD. The Health Utilities Index (HUI®) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. Ann Med; 2001. p. 375–84.
 171. Goldberg I, Clement CI, Chiang TH, Walt JG, Lee LJ, Graham S, et al. Assessing quality of life in patients with glaucoma using the glaucoma quality of life-15 (GQL-15) questionnaire. J Glaucoma. 2009 Jan;18(1):6–12.
 172. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Supported by the EGS Foundation. 2014; Available from: www.eugs.org<http://bjournal.bmj.com/>
 173. Skalicky S, Goldberg I. Depression and quality of life in patients with glaucoma: A cross-sectional analysis using the geriatric depression scale-15, assessment of function related to vision, and the glaucoma quality of life-15. J Glaucoma. 2008 Oct;17(7):546–51.
 174. Coleman AL, Stone K, Ewing SK, Nevitt M, Cummings S, Cauley JA, et al. Higher risk of multiple falls among elderly women who lose visual acuity. Ophthalmology. 2004 May;111(5):857–62.
 175. Wu P, Xi S, Xia H, Lu H, Guo W. Survey on vision-related quality of life and self-management among patients with glaucoma. J Glaucoma. 2014 Feb;23(2):75–80.
 176. Hyman L, Komaroff E, Heijl A, Bengtsson B, Leske MC, Hussein M. Vision-Related Quality of Life in Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) Patients. Vol. 44, Iovs. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2003. p. ARVO E-abstract 1275.
 177. Peters D, Heijl A, Brenner L, Bengtsson B. Visual impairment and vision-related quality of life in the Early Manifest Glaucoma Trial after 20 years of follow-up. Acta Ophthalmol. 2015 Dec 1;93(8):745–52.
 178. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: The collaborative initial glaucoma treatment study.

- Ophthalmology. 2001;108(5):887–97.
179. Ramulu P. Glaucoma and disability: Which tasks are affected, and at what stage of disease?. Vol. 20, *Current Opinion in Ophthalmology*. NIH Public Access; 2009. p. 92–8.
 180. Van Gestel A, Webers CAB, Beckers HJM, Van Dongen MCJM, Severens JL, Hendrikse F, et al. The relationship between visual field loss in glaucoma and health-related quality-of-life. *Eye*. 2010 Nov 5;24(12):1759–69.
 181. Pujol Carreras O, Anton A, Mora C, Pastor L, Gudiña S, Maull R, et al. Relación entre la calidad de vida y la severidad del daño funcional en pacientes con glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017 Nov 1;92(11):521–7.
 182. Iester M, Zingirian M. Quality of life in patients with early, moderate and advanced glaucoma. *Eye*. 2002 Apr 5;16(1):44–9.
 183. Medeiros FA, Gracitelli CPB, Boer ER, Weinreb RN, Zangwill LM, Rosen PN. Longitudinal changes in quality of life and rates of progressive visual field loss in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2015 Feb 1;122(2):293–301.
 184. Cheng HC, Guo CY, Chen MJ, Ko YC, Huang N, Liu CJL. Patient-reported vision-related quality of life differences between superior and inferior hemifield visual field defects in primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Mar 1;133(3):269–75.
 185. Black AA, Wood JM, Lovie-Kitchin JE. Inferior field loss increases rate of falls in older adults with glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2011 Nov;88(11):1275–82.
 186. Ramulu PY, West SK, Munoz B, Jampel HD, Friedman DS. Driving Cessation and Driving Limitation in Glaucoma. The Salisbury Eye Evaluation Project. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1846–53.
 187. Van Landingham SW, Hochberg C, Massof RW, Chan E, Friedman DS, Ramulu PY. Driving patterns in older adults with glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2013 Feb 21;13(1):1–7.
 188. Agorastos A, Skevas C, Matthaei M, Otte C, Klemm M, Richard G, et al. Depression, anxiety, and disturbed sleep in glaucoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(3):205–13.
 189. Mabuchi F, Yoshimura K, Kashiwagi K, Yamagata Z, Kanba S, Iijima H, et al. Risk factors for anxiety and depression in patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jun;96(6):821–5.
 190. Janz NK, Wren PA, Guire KE, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR. Fear of Blindness in the

- Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Patterns and Correlates over Time. *Ophthalmology*. 2007 Dec 1;114(12):2213–20.
191. Hugues FC, Le Jeunne C. Systemic and Local Tolerability of Ophthalmic Drug Formulations: An Update. Vol. 8, Drug Safety. Springer; 1993. p. 365–80.
 192. Guldvog B. Can patient satisfaction improve health among patients with angina pectoris? *Int J Qual Heal Care*. 1999 Jun 1;11(3):233–40.
 193. Telemedicine I of M (US) C on ECA of. Telemedicine A Guide to Assessing Telecommunications in Health Care. Washington, D.C.: National Academies Press (US); 1996 Oct.
 194. Kumar S, Yogesan K. Internet-based eye care: VISION 2020. Vol. 366, *Lancet*. 2005. p. 1244–5.
 195. Arntz A, Khaliliyeh D, Cruzat A, Rao X, Rocha G, Grau A, et al. Open-care telemedicine in ophthalmology during the COVID-19 pandemic: a pilot study. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2020 Dec 1;95(12):586–90.
 196. Labiris G, Panagiotopoulou EK, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. Vol. 11. *Int J Ophthalmol*; 2018. p. 314–25.
 197. Rathi S, Tsui E, Mehta N, Zahid S, Schuman JS. The Current State of Teleophthalmology in the United States. Vol. 124, *Ophthalmology*. 2017. p. 1729–34.
 198. Fatehi F, Jahedi F, Tay-Kearney ML, Kanagasingam Y. Teleophthalmology for the elderly population: A review of the literature. Vol. 136, *International Journal of Medical Informatics*. 2020.
 199. Tan IJ, Dobson LP, Bartnik S, Muir J, Turner AW. Real-time teleophthalmology versus face-to-face consultation: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 2017 Jul 20;23(7):629–38.
 200. Clarke J, Puertas R, Kotecha A, Foster PJ, Barton K. Virtual clinics in glaucoma care: Face-to-face versus remote decision-making. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jul 1;101(7):892–5.
 201. Holekamp NM. Moving From Clinic to Home: What the Future Holds for Ophthalmic Telemedicine. *Am J Ophthalmol*. 2018 Mar 1;187:xxviii–xxxv.
 202. Kumar S, Giubilato A, Morgan W, Jitskaia L, Barry C, Bulsara M, et al. Glaucoma screening: Analysis of conventional and telemedicine-friendly devices. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Apr;35(3):237–43.
 203. Roberts HW, Rughani K, Syam P, Dhingra S, Ramirez-Florez S. The peterborough scheme

- for community specialist optometrists in glaucoma: Results of 4 years of a two-tiered community-based assessment and follow-up service. Vol. 40, *Current Eye Research*. Informa Healthcare; 2015. p. 690–6.
204. Keenan J, Shahid H, Bourne RR, White AJ, Martin KR. Cambridge community Optometry Glaucoma Scheme. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Apr 1;43(3):221–7.
 205. Thomas SM, Jeyaraman M, Hodge WG, Hutnik C, Costella J, Malvankar-Mehta MS. The effectiveness of Teleglaucoma versus in-patient examination for Glaucoma screening: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 5;9(12).
 206. Tuulonen A, Ohinmaa A, Alanko HI, Hyytinen P, Juutinen A, Toppinen E. The application of teleophthalmology in examining patients with glaucoma: A pilot study. *J Glaucoma*. 1999 Dec;8(6):367–73.
 207. Verma S, Arora S, Kassam F, Edwards MC, Damji KF. Northern Alberta remote teleglaucoma program: Clinical outcomes and patient disposition. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(2):135–40.
 208. Hark LA, Myers JS, Ines A, Jiang A, Rahmatnejad K, Zhan T, et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: confirmation between eye screening and comprehensive eye examination diagnoses. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec 1;103(12):1820–6.
 209. Thomas S, Hodge W, Malvankar-Mehta M. The cost-effectiveness analysis of teleglaucoma screening device. *PLoS One*. 2015;10(9).
 210. Li Z, He Y, Keel S, Meng W, Chang RT, He M. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018 Aug 1;125(8):1199–206.
 211. Kim SJ, Cho KJ, Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLoS One*. 2017 May 1;12(5):e0177726.
 212. Shuldiner SR, Boland M V., Ramulu PY, Gustavo De Moraes C, Elze T, Myers J, et al. Predicting eyes at risk for rapid glaucoma progression based on an initial visual field test using machine learning. *PLoS One*. 2021 Apr 1;16(4 April).
 213. Hanley JA, McNeil BJ. A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases'. *Radiology*. 1983;148((3)):839–43.
 214. Hernández R, Rabindranath K, Fraser C, Vale L, Blanco AA, Burr JM. Screening for open

- angle glaucoma: Systematic review of cost-effectiveness studies. *J Glaucoma*. 2008 Apr;17(3):159–68.
215. Wolfram C, Lorenz K, Breitscheidel L, Verboven Y, Pfeiffer N. Health- and vision-related quality of life in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2013 May;229(4):227–34.
 216. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct;152(4):515–22.
 217. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010 Mar 1;24(2):154–70.
 218. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2018 Apr 1;27(4):746–61.
 219. Chuck RS, Dunn SP, Flaxel CJ, Gedde SJ, Mah FS, Miller KM, et al. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2021;128(1):P1–29.
 220. Banister K, Boachie C, Bourne R, Cook J, Burr JM, Ramsay C, et al. Can Automated Imaging for Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis Aid Glaucoma Detection? *Ophthalmology*. 2016;123(5):930–8.
 221. Prum BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016 Jan 1;123(1):P41–111.
 222. Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, Sasaki T, Sugiyama K. A pilot study to detect glaucoma with confocal scanning laser ophthalmoscopy compared with nonmydriatic stereoscopic photography in a community health screening. *J Glaucoma*. 2007 Sep;16(6):531–8.
 223. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM, Sample PA, Bowd C, Weinreb RN. The effects of study design and spectrum bias on the evaluation of diagnostic accuracy of confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan 1;48(1):214–22.
 224. Azuara-Blanco A, Banister K, Boachie C, McMeeKin P, Gray J, Burr J, et al. Automated imaging technologies for the diagnosis of glaucoma: A comparative diagnostic study for the evaluation of the diagnostic accuracy, performance as triage tests and cost-effectiveness (GATE study). *Health Technol Assess*. 2016 Jan 1;20(8):1–168.
 225. Gómez-Valverde JJ, Antón A, Fatti G, Liefers B, Herranz A, Santos A, et al. Automatic

- glaucoma classification using color fundus images based on convolutional neural networks and transfer learning. *Biomed Opt Express*. 2019 Feb 1;10(2):892.
226. Coan LJ, Williams BM, Krishna Adithya V, Upadhyaya S, Alkafri A, Czanner S, et al. Automatic detection of glaucoma via fundus imaging and artificial intelligence: A review. *Vol. 68, Surv Ophthalmol*; 2023. p. 17–41.
227. Hark LA, Katz LJ, Myers JS, Waisbourd M, Johnson D, Pizzi LT, et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: Methods and Screening Results. *Am J Ophthalmol*. 2017 Sep 1;181:114–24.
228. Khawaja AP, Cooke Bailey JN, Wareham NJ, Scott RA, Simcoe M, Igo RP, et al. Genome-wide analyses identify 68 new loci associated with intraocular pressure and improve risk prediction for primary open-angle glaucoma. *Nat Genet*. 2018 Jun 1;50(6):778–82.
229. Craig JE, Han X, Qassim A, Hassall M, Cooke Bailey JN, Kinzy TG, et al. Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression. *Nat Genet*. 2020 Feb 1;52(2):160–6.
230. Anton A, Nolivos K, Pazos M, Fatti G, Herranz A, Ayala-Fuentes ME, et al. Interobserver and Intertest Agreement in Telemedicine Glaucoma Screening with Optic Disk Photos and Optical Coherence Tomography. *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 3337;10(15):3337.
231. Hark LA, Myers JS, Rahmatnejad K, Wang Q, Zhan T, Hegarty SE, et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: Analysis of Unreadable Fundus Images. *J Glaucoma*. 2018 Nov 1;27(11):999–1008.
232. Murgatroyd H, Cox A, Ellingford A, Ellis JD, MacEwen CJ, Leese GP. Can we predict which patients are at risk of having an ungradeable digital image for screening for diabetic retinopathy? *Eye*. 2008 Oct 6;22(3):344–8.
233. Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. Can we predict which patients are at risk of having an ungradeable digital image for screening for diabetic retinopathy? *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2448–53.
234. Ng MC, Nathoo N, Rudnisky CJ, Tennant MTS. Improving access to eye care: Teleophthalmology in Alberta, Canada. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(2):289–96.
235. De Paiva CS. Effects of aging in dry eye. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(2):47–64.
236. Burr JM, Kilonzo M, Vale L, Ryan M. Developing a preference-based glaucoma utility index using a discrete choice experiment. *Optom Vis Sci*. 2007 Aug;84(8):797–808.

237. T. U. N. S. Committee. Screening for Glaucoma External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. UK National Screening Committee. 2019.
238. Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuulonen A, Aronen P, Sintonen H, Suoranta L, Kovanen N, et al. Cost effectiveness and cost utility of an organized screening programme for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Aug;85(5):508–18.
239. Tang J, Liang Y, O'Neill C, Kee F, Jiang J, Congdon N. Cost-effectiveness and cost-utility of population-based glaucoma screening in China: a decision-analytic Markov model. *Lancet Glob Heal*. 2019 Jul 1;7(7):e968–78.

9 ANEXOS

9.1 Cuestionario anamnesis familiar y personal



Antecedentes familiares. En mi familia ha habido casos de:		
<input type="checkbox"/> Retinopatía diabética	<input type="checkbox"/> Glaucoma	<input type="checkbox"/> Degeneración macular

Ponga una x en la columna izquierda si tiene o ha padecido alguno de los siguientes		Año de inicio o suceso	
<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/> Tratada con dieta	Desde cuando _____
		<input type="checkbox"/> Tratada con fármacos	Desde cuando _____
		<input type="checkbox"/> Tratada con insulina	Desde cuando _____
<input type="checkbox"/>	Hipertensión arterial o fármacos para la tensión	<input type="checkbox"/> Actualmente con buen control de la tensión	Desde cuando _____
<input type="checkbox"/>	Ictus o Infarto cerebral	Cuantas veces _____	En qué año _____
<input type="checkbox"/>	Angina o infarto corazón	Cuantas veces _____	En qué año _____
<input type="checkbox"/>	Colesterol alto o fármacos para colesterol		Desde cuando _____

<input type="checkbox"/>	Fumador	De cuantos cigarrillos al día _____	Cuantos años tenía cuando empezó? _____
<input type="checkbox"/>	Ex fumador	De cuantos cigarrillos al día _____	Durante cuantos años? _____
<input type="checkbox"/>	Tratamiento con CORTISONA	Durante cuantos años? _____	

Patología oftalmológica y tratamientos recibidos		
Marque con una X la casilla pequeña e indique el año en que ocurrió en la casilla derecha y en cada ojo		
	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
<input type="checkbox"/> Glaucoma	¿En qué año? _____	¿En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Presión alta en los ojos sin tratamiento	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Láser para el glaucoma	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Diabetes en la retina	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Degeneración macular	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Láser para la retina	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Cirugía de retina	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Operación de cataratas	¿En qué año? _____	En qué año? _____
<input type="checkbox"/> Cirugía para quitarme las gafas	¿En qué año? _____	En qué año? _____

9.2 Consentimiento Informado



D./Dña. _____

con DNI _____ habiendo leído y comprendido la hoja informativa y habiendo sido informado por los miembros del equipo del Dr. Antón y Dr Fatti acerca de la naturaleza del estudio, y preguntado cualquier duda que surgiese al respecto, entiendo que:

1. Puedo participar **de forma VOLUNTARIA** en esta campaña cuyos resultados clínicos será utilizados en un estudio. En ella se utilizarán varias pruebas inocuas para evaluar el nervio óptico y/o el daño que el glaucoma puede provocar en mis ojos. **Puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica futura.** El estudio sólo requiere que yo (el paciente) acuda a consulta cuando sea citado por alguno de los miembros del equipo responsable, y me someta a las exploraciones y/o pruebas habituales de la consulta de glaucoma:

- Agudeza visual.
- Toma de Presión intraocular.
- Retinografía (fotografía del fondo de ojo)
- Tomografía óptica de coherencia (OCT, imagen del fondo de ojo con obtenida con un láser de baja intensidad).

2. En el presente estudio **no se está probando ningún medicamento.** Su objetivo es evaluar la precisión diagnóstica, el coste y la utilidad de un método para el diagnóstico que incluye las pruebas ya mencionadas.

Entiendo las características del estudio y acepto libremente participar en él, autorizando al médico y/o a sus colaboradores del Servicio de Glaucoma del H Esperanza, el CAP Barceloneta y el CAP Villa Olímpica a realizar las pruebas que se consideren necesarias. Asimismo, **autorizo a los responsables del estudio a utilizar los datos** resultantes de las pruebas y de los **datos demográficos** correspondientes a mi persona (**edad, sexo, ...**) para su tratamiento informático encaminado a la obtención de las conclusiones que el estudio persigue y su posible publicación posterior.

Fecha _____

Firma del Paciente

Firma Médico

9.3 Artículo 1

Anton A, Nolivos K, Pazos M, Fatti G, Herranz A, Ayala-Fuentes ME, Martínez-Prats E, Peral O, Vega-Lopez Z, Monleon-Getino A, Morilla-Grasa A, Comas M, Castells X. Interobserver and Intertest Agreement in Telemedicine Glaucoma Screening with Optic Disk Photos and Optical Coherence Tomography. *J Clin Med*. 2021 Jul 28;10(15):3337. doi: 10.3390/jcm10153337. PMID: 34362120; PMCID: PMC8347319.



Article

Interobserver and Intertest Agreement in Telemedicine Glaucoma Screening with Optic Disk Photos and Optical Coherence Tomography

Alfonso Anton ^{1,2,3,*}, Karen Nolivos ^{4,5}, Marta Pazos ⁶ , Gianluca Fatti ⁷, Alejandra Herranz ¹ ,
Miriam Eleonora Ayala-Fuentes ³, Elena Martínez-Prats ⁸, Oscar Peral ⁹, Zaida Vega-Lopez ¹,
Antoni Monleon-Getino ^{10,11} , Antonio Morilla-Grasa ³, Merce Comas ^{4,12} and Xavier Castells ^{4,12}

- ¹ Ophthalmology Department, Esperanza Hospital-Parc de Salut Mar, 08003 Barcelona, Spain; alejandra.herranz.cabarcos@gmail.com (A.H.); zaidaoptica@gmail.com (Z.V.-L.)
 - ² International University of Catalonia (UIC), 08017 Barcelona, Spain
 - ³ Institut Català de la Retina (ICR), 08017 Barcelona, Spain; frutalito@hotmail.com (M.E.A.-F.); amorilla@ioba.med.uva.es (A.M.-G.)
 - ⁴ Department of Epidemiology and Evaluation, Hospital del Mar Institute for Medical Research, 08003 Barcelona, Spain; karenolivos@yahoo.es (K.N.); 93887@parcdesalutmar.cat (M.C.); XCastells@parcdesalutmar.cat (X.C.)
 - ⁵ Department of Genetics, Microbiology, and Statistics, University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
 - ⁶ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona, and Institut d'Investigacions Mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain; martapazoslopez@gmail.com
 - ⁷ Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; gianlucafatti@hotmail.com
 - ⁸ Barceloneta Primary Care Center, 08005 Barcelona, Spain; emartinez@perevirgili.cat
 - ⁹ Villa Olímpica Primary Care Center, 08005 Barcelona, Spain; operal@capvilaolimpica.net
 - ¹⁰ Section of Statistics (Department of Genetics, Microbiology, and Statistics), University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; amonleong@ub.edu
 - ¹¹ BIOST3 GRBIO (Research Group in Biostatistics and Bioinformatics), 08034 Barcelona, Spain
 - ¹² Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: aanton@uic.es; Tel.: +34-93-254-0565 (ext. 4000–4002); Fax: +34-93-254-0567



Citation: Anton, A.; Nolivos, K.; Pazos, M.; Fatti, G.; Herranz, A.; Ayala-Fuentes, M.E.; Martínez-Prats, E.; Peral, O.; Vega-Lopez, Z.; Monleon-Getino, A.; et al. Interobserver and Intertest Agreement in Telemedicine Glaucoma Screening with Optic Disk Photos and Optical Coherence Tomography. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3337. <https://doi.org/10.3390/jcm10153337>

Academic Editor: Anna Maria Bassi

Received: 25 June 2021
Accepted: 26 July 2021
Published: 28 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Purpose:* To evaluate interobserver and intertest agreement between optical coherence tomography (OCT) and retinography in the detection of glaucoma through a telemedicine program. *Methods:* A stratified sample of 4113 individuals was randomly selected, and those who accepted underwent examination including visual acuity, intraocular pressure (IOP), non-mydratic retinography, and imaging using a portable OCT device. Participants' data and images were uploaded and assessed by 16 ophthalmologists on a deferred basis. Two independent evaluations were performed for all participants. Agreement between methods was assessed using the kappa coefficient and the prevalence-adjusted bias-adjusted kappa (PABAK). We analyzed potential factors possibly influencing the level of agreement. *Results:* The final sample comprised 1006 participants. Of all suspected glaucoma cases ($n = 201$), 20.4% were identified in retinographs only, 11.9% in OCT images only, 46.3% in both, and 21.4% were diagnosed based on other data. Overall interobserver agreement outcomes were moderate to good with a kappa coefficient of 0.37 and a PABAK index of 0.58. Higher values were obtained by experienced evaluators (kappa = 0.61; PABAK = 0.82). Kappa and PABAK values between OCT and photographs were 0.52 and 0.82 for the first evaluation. *Conclusion:* In a telemedicine screening setting, interobserver agreement on diagnosis was moderate but improved with greater evaluator expertise.

Keywords: screening; agreement; glaucoma; optical coherence tomography; retinographs; telemedicine

1. Introduction

The World Health Organization (WHO) reports that glaucoma is the second leading cause of blindness globally, after cataracts [1]. It is estimated that this disease affects

60 million people worldwide and it is expected to affect more than 80 million people in 2020 [2]. The prevalence of glaucoma in Spain is 2.1% in individuals older than 40 years of age [3]. In addition, the prevalence of glaucoma increases with age from 2.2% (50–59 years), 2.4% (60–69 years) to 3.7% in people older than 70 years. Moreover, because glaucoma is usually asymptomatic until advanced stages, the rate of undetected cases is very high, with reports of 67% in the UK [4] and 71% in Spain [3].

Glaucoma meets some of the criteria recommended by the WHO for consideration of useful and cost-effective screening programs. A previous study predicted that screening could be cost-effective in a 50-year-old cohort at a prevalence of 4% with a screening interval of at least two years [4]. The question of which tests should be used to screen for glaucoma has no definite, scientifically proven, or even consensus-based answer [5]. Intraocular pressure (IOP) is usually included in screening protocols in combination with other tests to identify the most important risk factor, even though it has little value as a diagnostic test for glaucoma. Short functional tests of various kinds have proven useful for glaucoma screening, but they all have substantial disadvantages, including a relatively long testing time (one to several minutes) and the learning effect. These are particularly important for screening programs targeting a perimetrically-inexperienced population. All functional tests require the active participation by the individual being tested and repeat examinations [6] to overcome the learning effect. Additionally, they frequently have high false positive classification rates [6–8]. For these reasons [5–8], the acquisition of optic nerve and/or retinal nerve fiber layer photographs or images has become an increasingly used option for glaucoma screening. Additionally, many studies have demonstrated the capabilities of OCT to identify glaucomatous damage from early stages of the disease before functional tests can detect but OCT should not substitute visual fields in glaucoma management because the information given by functional and structural tests is additive [9]. Moreover, the use of OCT images together with visual fields in glaucoma follow up increases the chances to detect progression earlier [10]. Recently, a meta-analysis demonstrated that automated imaging is an effective aid to glaucoma diagnosis, and some imaging tests have been found to be adequate for cost-effective triage classification in the population at risk [11].

Additionally, glaucoma is especially suited for telemedicine (teleglaucoma) since tonometry, functional and/or structural tests can be performed at satellite sites and sent to the appropriate professionals for assessment with the purpose of screening in the population at risk or for patient follow-up over time [12]. In a systematic review evaluating the effectiveness of teleglaucoma for glaucoma screening, telemedicine was found to be advantageous in detecting true positive cases of glaucoma but had a higher rate of false positives than in-person examination [13]. Nevertheless, telemedicine for glaucoma screening has a demonstrated ability to detect glaucoma cases that may have been missed during in-person examination or at an earlier stage [14].

Finally, an instrument or procedure is accurate and reproducible if its results are consistent when applied more than once to the same individuals and under the same circumstances. The current study also focused on assessing interobserver agreement of image assessment in a screening setting using a customized telemedicine tool. The agreement between diagnostic tests and between two separate remote evaluations was analyzed during the process of classifying glaucoma suspects (binary scale). We also analyzed some potential factors influencing such agreement, such as participant age and physician experience.

The objectives of the present study were, first, to assess and compare the glaucoma detection rate of OCT and fundus photographs in a screening setting through a telemedicine program and, second, to evaluate the intertest and interobserver agreement.

2. Methods

2.1. Telemedicine Platform

The web-based telemedicine platform (DYSEO) was used and customized for this study. DYSEO is a cloud-based, store-and-forward tele-screening tool. It covers all the steps typically included in a screening program: patient recruitment, uploading of tests, remote evaluation of the studies, generation of diagnostic reports, integration of the reports with the medical record of the hospital, and monitoring with subsequent examinations in the hospital or in future campaigns. The tool allows secure storage of the images, tests and reports involved in the campaign in a remote cloud environment. DYSEO was designed following the model/controller/view (MVC) design pattern and was implemented using a web-based PHP open software framework. The views of the tool were built using modern web standards (HTML5, JavaScript and CSS technologies) and can be accessed in any tablet/desktop web browser with proper size configurations. The database was based in the open-source relational database management system MySQL and was deployed in a Linux server. The tool only allows access to previously authorized users with a login and password. All data transmission was encrypted bidirectionally with SSL (secure sockets layer) and the tool enforces integrity, confidentiality, availability, and resilience measures to protect the personal data stored in the application.

The remote center where examination and data collection took place was located at a primary care center (PCC). The activities carried out in the screening process included the generation of the agenda, examinations by optometrists, data and image upload, random assignment of images to ophthalmologists, and remote image evaluation and grading. Finally, DYSEO automatically generated a report based on the signs identified and ratings performed by the evaluators. The report was automatically sent to patients' charts at the PCC and was notified to participants by surface mail.

2.2. Sample

The screening program was carried out in a population living along Barcelona's coastline and included in the catchment area covered by two PCC, namely Barceloneta and Vila Olímpica. The sample size was calculated, for an overall evaluation of the screening method, and for 5% significance, 80% power, and a 1/2 ratio of individuals classified as positive/negative at screening, to detect a statistically significant difference in the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.08 above 0.84 (that is, an area under the curve of 0.92). We estimated that 222 patients were needed, 74 screened as positive and 148 screened as negative. The reference value of 0.84 was obtained from the literature and, given that published studies were performed in selected populations and ours in the general population, we chose the lowest published accuracy value [15,16].

In this population-based study, the reference population included 18,185 men and women aged 55 to 85 years. A previous study performed in a similar setting obtained a low participation rate (25.5%) and a high percentage of losses for several reasons (incomplete or erroneous census information, inability to contact participants, deaths, and refusal to participate) [14]. Therefore, we estimated that it was necessary to randomly select over 4000 patients from the census to obtain a sample of 1000 examinations, of which we expected 7.7% to be identified as positive based on a previous population-based prevalence study performed in Spain [14]. The number of expected positive cases at screening was 77 and would cover the 74 estimated as the minimum sample needed (see above).

2.3. Examinations at Primary Care Centers

All individuals agreeing to participate were scheduled for an examination at their PCC, signed an informed consent before entering the study and completed a health questionnaire. Measures of visual acuity (with and without pinhole) and IOP with an air-puff tonometer (Topcon CT80, Itabashi-ku, Tokyo, Japan) were obtained. The study used the mean of two pressure measurements. Images of the optic disk, nerve fiber layer, ganglion cell complex at the macula, and standard macula images were obtained with a portable SD-OCT (iVue,

Optovue, CA, USA). Additionally, a fundus photograph including the optic disk and the macula was obtained with a non-mydratic retinograph (Topcon TRC, Itabashi-ku, Tokyo, Japan). Data and images were uploaded in DYSEO and a request for evaluation was created in the “to do” list of one of the evaluators selected at random.

2.4. Image Evaluation and Grading

The images acquired at the PCC were remotely evaluated by a group of 16 evaluators, of whom nine were experienced physicians (over 10 years of practice) and six were young ophthalmologists or residents, and the DYSEO platform randomly assigned the cases among them. All evaluators classified the quality of each image as non-evaluable, poor, fair, or good. They were also required to assess the status of each image as non-useful, pathological, suspicious or with no signs of abnormality. Additionally, evaluators had to look for, and click on if found, any of the following signs: neuroretinal rim thinning, RNFL defect (RNFLD), peripapillary atrophy (PPA), and disk hemorrhage; they also had to estimate the vertical cup/disk ratio (C/D). An OCT or a photograph were considered as non-evaluable if the image was not uploaded or if the optic disk was not visible. Photographs were assigned one of quality degrees at evaluator’s criteria. An OCT was classified as poor if artifacts were present or quality index was under 45, as fair if quality index was between 46 and 60 and was qualified as having good quality if the mentioned index was over 60. Criteria to classify an OCT as suspicious was the presence of one of the following: RNFLD in thickness map, or global RNFL classification outside 99% normal limits, or at least one 90° RNFL sector outside 99% normal limits, or at least two 90° sectors were outside 95% normal limits. DYSEO tagged the case as “glaucoma suspect” if any image was classified as suspicious or pathological, and/or any glaucomatous sign was marked by the evaluator, and/or there was C/D asymmetry of more than 0.3 between the two eyes and/or the IOP was higher than 21 mmHg. Glaucoma suspects were recommended to undergo an ophthalmic examination.

For the analysis of interobserver agreement, all images were independently assessed by two different ophthalmologists and at a minimum interval of 1 month apart. If the two evaluators disagreed, a consensus evaluation was performed by two glaucoma experts (AA, EA). For patient classification purposes, the information from both eyes and all data and images (OCT and photographs) was considered, so when at least one eye was suspicious for glaucoma, the patient was considered a glaucoma suspect.

2.5. Statistical Analysis

Data from DYSEO was exported to an Excel sheet and all statistical analyses were performed with the free software R version 3.4.2 developed by the R Foundation for Statistical Computing (Vienna, Austria).

Descriptive statistics were applied to the data. The quality of images and detection rate of OCT and the fundus photograph were compared using the chi-squared test. Univariate analysis was performed to assess risk factors for being a glaucoma suspect. Kappa and PABAK were used to assess intertest and interobserver agreement on a binary scale (presence or absence of suspicion of the disease). The confidence intervals for each index were also reported as measures of statistical uncertainty. For comparative purposes, we tested the hypothesis that independent kappa estimates were equal, and the chi-squared test was used as defined by Fleiss [17]. Finally, Bland-Altman (B&A) analysis was used to assess interobserver agreement with quantitative measurements.

The kappa coefficient is a chance-corrected statistic widely used for measuring the level of agreement between raters for discrete outcomes (binary and categorical). Kappa ranges from −1 (perfect disagreement) to 1 (perfect agreement). A kappa coefficient of zero indicates no agreement better than simply applying chance to classify the cases. Kappa values were interpreted following the Landis classification [18]. Since kappa index can be significantly influenced by disease prevalence and glaucoma has a relatively low prevalence, PABAK was also used to adjust kappa values to the prevalence of case finding.

PABAK also ranges from -1 to 1 and assumes an average of the prevalence of each category of the two raters. B&A plotting is a widely used method to assess interobserver agreement on a nominal scale. In the scatter plot, the average of two paired measurements can be visualized in the x -axis and the differences between these measurements in the y axis. The plot includes the average difference and the limits of agreement. B&A recommend that 95% of the data points should lie within ± 2 standard deviations of the mean difference, under the assumption of normal distribution of the differences.

2.6. Ethics

This research study followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the ethics committee of Parc Salut Mar.

3. Results

3.1. Study Sample

Of the initial sample of 4113 individuals, 1086 (26.4%) could not be reached and 1368 (33.3%) did not agree to participate in the screening program. In total, 1659 were scheduled for examination but only 1006 (24.5%) attended the visit and were examined at the PCC (Figure 1). Finally, 1006 participants (523 women and 483 men) with a mean age of 67 ± 7.8 years were included. Of them, 195 participants were older than 74 years. The characteristics of the sample are shown in Table 1. One hundred fifty participants (14.9%) were active smokers, 516 (51.3%) had systemic hypertension, 102 (10.1%) reported a family history of glaucoma, and 61 (5.1%) reported a prior diagnosis of glaucoma. Twenty-seven participants (2.7%) had IOPs greater than 21 mmHg, ranging from 22 to 27 mm Hg.

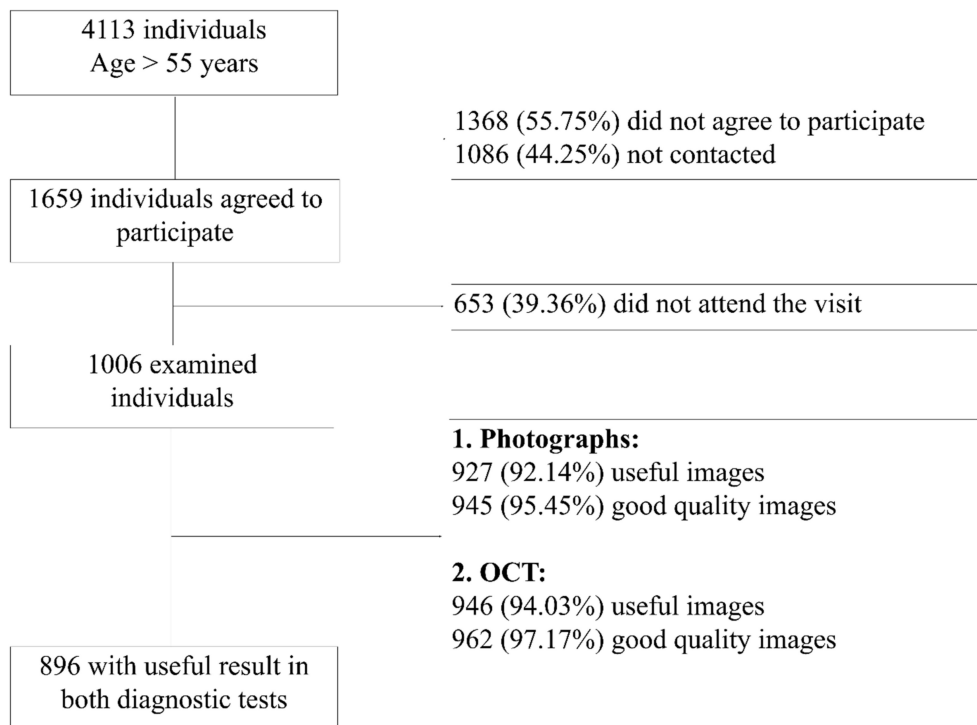


Figure 1. Distribution of sample through the screening process and the selection of sample subsets for agreement analysis.

Table 1. Sample characteristics.

Categorical Variable	Categories	Total Group (n = 1006)	Suspects (n = 201) (19.9%)	Non-Suspects (n = 799) (79.4%)	p-Value
Gender	Female	523 (51.9)	94 (46.8)	426 (52.9)	0.2503
	Male	483 (48.1)	107 (53.2)	373 (47.1)	
Age	<65	425 (42.2)	64 (31.8)	360 (45.1)	<0.001
	65–74	386 (38.4)	81 (40.3)	305 (38.2)	
	>74	195 (19.4)	56 (27.9)	134 (16.7)	
Visual acuity	Low (<0.2)	63 (6.3)	31 (15.4)	31 (15.4)	<0.001
	Medium ([0.2–0.5])	166 (16.5)	41 (20.4)	41 (20.4)	
	High (>0.5)	777 (77.2)	129 (64.2)	129 (64.2)	
Intraocular pressure	(0–21)	979 (97.3)	178 (88.6)	795 (99.5)	< 0.001
	>21	27 (2.7)	23 (11.4)	4 (0.5)	
Smoker type	Active	150 (14.9)	27 (13.4)	122 (15.3)	0.5077
	Former	338 (33.6)	74 (36.8)	261 (32.7)	
	Never	518 (51.5)	100 (49.8)	416 (52.0)	
Hypertension	yes	516 (51.3)	108 (53.7)	406 (50.8)	0.4594
	no	490 (48.7)	93 (46.3)	397 (49.2)	
Hypertension control	Inadequate control	21 (2.1)	3 (1.5)	18 (2.3)	0.7893
	Adequate control	482 (47.9)	98 (48.8)	382 (47.8)	
	Not under follow up	503 (50.0)	100 (49.7)	399 (49.9)	
Stroke	yes	46 (4.6)	11 (5.5)	35 (4.4)	0.5088
Myocardial infarction	yes	93 (9.24)	24 (11.9)	69 (8.6)	0.1493
Hyperlipidemia	yes	421 (41.8)	79 (39.3)	340 (42.6)	0.4039
Family history of glaucoma	yes	102 (10.1)	13 (6.5)	89 (11.1)	0.0504
Personal record of glaucoma	yes	61 (5.1)	24 (11.9)	34 (4.3)	<0.001
Personal history of ocular hypertension	yes	29 (2.9)	10 (4.9)	19 (2.4)	0.0498
Glaucoma laser therapy	yes	11 (1.1)	2 (0.9)	9 (1.1)	0.8732
Retina laser therapy	yes	36 (3.6)	7 (3.5)	29 (3.6)	0.5432
Retina surgery	yes	19 (1.9)	12 (5.9)	7 (0.9)	0.0022
Refractive surgery	yes	21 (2.1)	3 (1.5)	18 (2.3)	0.5654

The screening program identified 201 (19.9%) cases with suspicion of glaucoma and 6 could not be assessed due to absence of useful images. According to a univariate analysis, the significant baseline risk factors for glaucoma suspicion were older age, higher IOP, low acuity visual, a personal history of ocular hypertension or glaucoma, and previous retinal surgery.

3.2. Image Quality

A non-significant tendency ($p = 0.09$) to a higher percentage of fair-good quality images and useful images was obtained with OCT (962 (97.2%) and 946 (94%), respectively) compared with fundus photographs (945 (95.5%) and 927 (92.1%), respectively). A total of 38 (34.5%) poor-quality images corresponded to participants over 74 years, while 31 (28.2%) were from the younger individuals (Figure 1). The frequency of poor-quality images increased significantly with increasing participant age ($p < 0.0001$).

3.3. Screening Results

Considering the consensus classification as the final screening result, the screening program identified 201 (19.9%) cases with suspicion of glaucoma and six could not be assessed due to the absence of useful images. On univariate analysis, the significant

baseline risk factors for glaucoma suspicion were older age, higher IOP, low visual acuity, a personal history of ocular hypertension, and retinal surgery (Table 1). Of all participants identified as glaucoma suspects, 41 (20.4%) were identified in photographs only, 24 (11.9%) were identified in OCT images only, 93 cases (46.3%) in both type of images and 43 (21.4%) participants, despite being finally diagnosed with glaucoma, were not suspects in either of the two tests individually.

3.4. Interobserver Agreement Analysis

Of the sample, 436 (43%) participants were evaluated by two experienced ophthalmologists (experts) and 570 (57%) by an experienced and a younger ophthalmologist or resident (non-expert). The two classifications differed or disagreed in 238 (24%) cases. In those cases, the final classification was decided by consensus between two glaucoma experts (AA, MEA). For this agreement analysis, a subset sample was created with all persons with both good quality and useful images in OCT and photographs ($n = 896$). In total, 110 cases (10.9%) were excluded due to poor quality or not useful image of any type. Sixty-three patients were excluded from this analysis because of useful but poor-quality photographs, 31 because of useful but poor-quality OCT images, and 13 participants had no OCT images. The overall proportion of agreement in the final screening classification was 0.79. The kappa coefficient was 0.37 (CI: 0.29–0.44), but the PABAK index, corrected for prevalence, was 0.58 (CI: 0.52–0.64). The results of interobserver agreement in relation to evaluator experience and type of test are shown in Table 2. In general, agreement was approximately 0.6 or less. In terms of the overall classification, there was a tendency for greater agreement between two experienced evaluators (the kappa coefficient was 0.39 (CI: 0.28; 0.51) and PABAK index was 0.66 (CI: 0.56; 0.75)) than when one less experienced evaluator participated (with a kappa of 0.35 (0.26; 0.45) and PABAK index of 0.52 (CI: 0.43; 0.61)). The interobserver agreement in OCT evaluation showed a kappa coefficient of 0.51 (CI: 0.43; 0.60) and a PABAK index of 0.78 (CI: 0.72; 0.83), which tended to be greater than the kappa 0.37 (CI: 0.29–0.44) and PABAK index 0.58 (CI: 0.52; 0.64) obtained with photographs. The highest agreement value was obtained when OCT was assessed by two experienced ophthalmologists with a kappa coefficient of 0.61 (CI: 0.49; 0.73) and a PABAK of 0.82 (CI: 0.74; 0.89).

Figure 2 (expert vs. expert) and Figure 3 (expert vs. non-expert) show the degree of agreement according to evaluator expertise in each age group. Among the 394 participants younger than 65 years old, the overall proportion of agreement was 0.81 and the proportion of positive cases was 7%. The kappa coefficient obtained for the final screening decision was 0.34 (CI: 0.22; 0.46), while PABAK was 0.62 (CI: 0.57; 0.67). Forty two percent of participants in the youngest group (55 to 64 years) was assessed by two experienced ophthalmologists and, in them, the agreement obtained was slightly higher, with a kappa coefficient of 0.39 (CI: 0.19; 0.58) and a PABAK index of 0.70 (CI: 0.45; 0.95). The remaining 58% of participants, in the youngest group, were assessed by two ophthalmologists with different levels of expertise and the kappa coefficient was 0.31 (CI: 0.16; 0.46). If the interpretation of the two diagnostic tests was considered separately, photographs and OCT, the degree of agreement tended to be greater than the agreement in the overall screening classification. The highest kappa value reached was 0.65 (CI: 0.46; 0.84) in the assessment of OCT tests by two expert ophthalmologists (Figure 3).

In the 345 participants aged 65–74 years old, interobserver agreement showed a kappa coefficient of 0.43 (CI: 0.32; 0.55). Again, 43% of cases were assessed by two expert ophthalmologists. Nevertheless, independently of the level of expertise, the agreement estimated by kappa did not change across diagnostic tests (OCT vs. photos) and remained around 0.43. However, with the PABAK index, the agreement tended to be lower when a non-expert evaluator intervened in the process.

Finally, and as expected, the overall proportion of global classification agreement was lower, and the proportion of positive cases was higher in the group with the oldest participants (≥ 75 years). Analysis of the evaluations in the 157 oldest subjects revealed

that the kappa coefficient was the lowest with a value of 0.28 (CI: 0.08; 0.45) and increased to 0.40 (CI: 0.28; 0.52) if the PABAK index was calculated. Of this group of participants, 72 (45.8%) were assessed by two experts and the agreement between them was 0.31 (CI: 0.08; 0.55), the lowest among the three age groups. Finally, the degree of agreement tended to be higher in the evaluation of OCT images with a kappa of 0.51 (CI: 0.19; 0.72) and PABAK index of 0.88 (CI: 0.73, 1.00). In accordance with all these findings, agreement decreased with increasing participant age in the evaluation of both tests, photographs ($p < 0.0001$), and OCT images ($p < 0.0001$). This last significant tendency was also observed even when the assessment was carried out by two expert evaluators ($p < 0.0001$).

Table 2. Agreement in test evaluation and medical findings (overall and by experience).

Overall Level	Tests				Medical Findings		
	Final Decision	Photos	OCT	Rim Thinning	RNFL Defect	Disc Hemorrhage	Parapapillary Atrophy
p_o	0.79	0.86	0.89	0.90	0.93	0.99	0.87
κ	0.37	0.41	0.51	0.30	0.12	0.61	0.18
κ_{pb}	0.58	0.72	0.78	0.80	0.86	0.98	0.74
Expert-Expert							
p_o	0.83	0.88	0.91	0.93	0.95	0.99	0.87
κ	0.39	0.39	0.61	0.46	0.20	0.66	0.13
κ_{pb}	0.66	0.76	0.82	0.86	0.90	0.98	0.74
Expert-Non-expert							
p_o	0.76	0.85	0.87	0.88	0.93	0.99	0.87
κ	0.35	0.42	0.45	0.18	0.07	0.57	0.21
κ_{pb}	0.52	0.70	0.74	0.76	0.86	0.98	0.74

RNFL: retinal nerve fiber layer; p_o is the overall proportion of agreement; κ is the kappa coefficient; κ_{pb} is the prevalence-adjusted bias-adjusted kappa (PABAK). Legend Table 2. There was a tendency for greater agreement between two experienced evaluators than when one less experienced evaluator participated. The interobserver agreement in OCT evaluation tended to be greater than that obtained with photographs. The highest agreement was obtained when OCT was assessed by two experienced ophthalmologists.

3.5. Intertest Classification Agreement

During the first evaluation, the classification of photographs and OCTs agreed in 814 cases (90.8%), of which 7% were classified with glaucoma suspicion and 93% were classified as normal. For this first evaluation, the kappa coefficient was 0.52 (CI: 0.43; 0.61) and the PABAK was 0.82 (0.77; 0.87). During the second evaluation round, the evaluation of photographs and OCTs agreed in 778 (86.8%) cases, of which 11% were classified with glaucoma suspicion and the remaining cases (89%) were classified as normal; the kappa index was 0.51 (CI: 0.43; 0.59) and the PABAK index was 0.72 (CI: 0.66; 0.78).

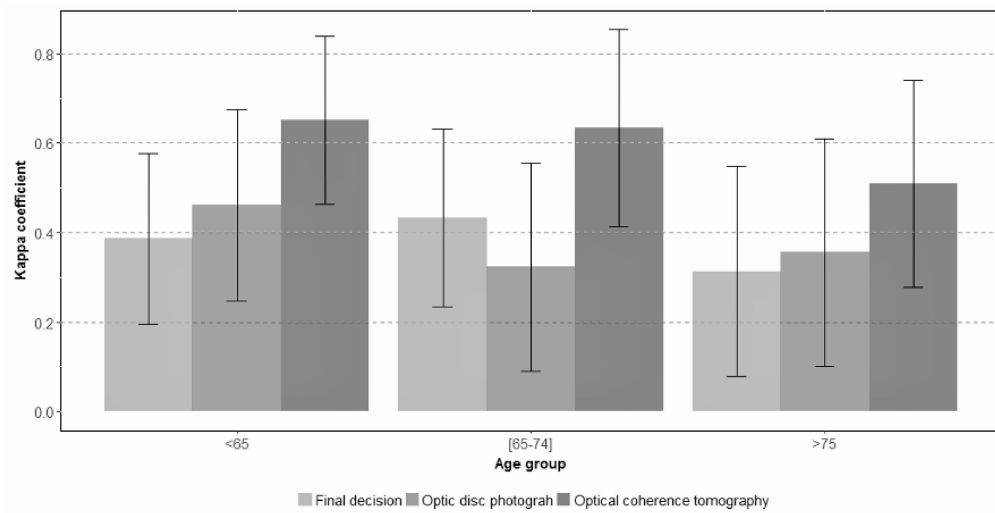


Figure 2. Interobserver agreement between two expert evaluators in each age group. The y axis shows kappa coefficient estimates and their respective confidence intervals. The x-axis shows the three age groups: under 65 years, 65 to 74 years, and over 74 years. Kappa values tend to be greater with younger participant age and on evaluation of OCT images vs. photographs.

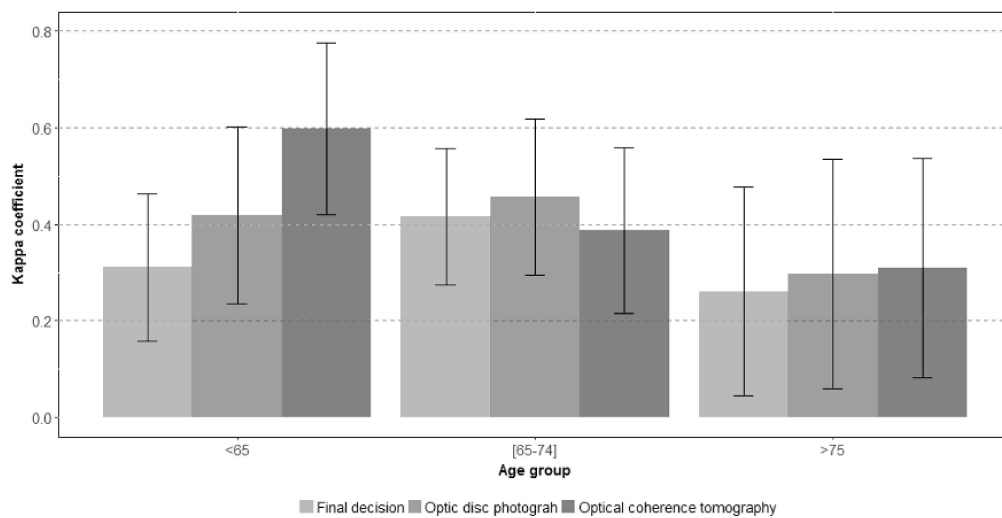


Figure 3. Interobserver agreement between expert and non-expert evaluators in each age group. The y axis depicts the kappa coefficient estimates and their respective confidence intervals. The x-axis shows the three age groups: under 65 years, 65 to 74 years, and over 74 years. Kappa values are highest on evaluation of OCT images from the youngest participants and decrease with increasing age. The lowest agreement values were found within the oldest group of participants for overall, OCT and photograph evaluation.

4. Discussion

Telemedicine has now been used for decades in ophthalmology, especially in the detection of diabetic retinopathy. However, its use in glaucoma is far from widespread, despite its potential benefits for screening and follow-up. A meta-analysis evaluating the effectiveness of teleglaucoma for screening concluded that it could detect more cases of glaucoma than in-person examination [13]. The most frequent screening tests are optic nerve photographs, IOP, and visual fields. Undoubtedly, the use of imaging devices, specifically OCT, has progressively increased in the last two decades. However, there is no ideal single test for the purpose of glaucoma screening [5] and the combination of tests used depends on organizational resources, target goals, and populations.

The present study assessed tests and evaluator agreement during glaucoma screening in a population-based sample. A telemedicine program with OCT, fundus photographs and intraocular pressure was implemented without the use of functional tests. In this setting, the detection rate was 19%, which is lower than the 28% of suspicious retinographs found in the Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up study [19]. This is likely because their screening targeted an even higher risk population with greater chances of having glaucoma than the population aged over 55 years chosen for this study. We specifically evaluated the interobserver and intertest agreement and the influence of image quality, evaluator experience and population age on such agreement. Being a population-based study offers the chance to evaluate tests and evaluator abilities in the environment and setting where these activities are most likely to be performed. The authors decided to include persons with history of glaucoma or ocular hypertension for three reasons. First, the source of that information was the patient or the family and this may be inaccurate. Second, preserving them in the sample helps to maintain the population-based condition of the sample. Finally, not all persons who think to have glaucoma have been adequately tested and diagnosed. The only drawback of including cases with personal positive history is the potential bias of over-assessing the detection rate results, but this seems unlikely since family or personal history were not considered by image evaluators.

There are several statistical indices for the assessment of agreement. The kappa coefficient is the most popular index for measuring agreement between discrete outcomes, due to its simplicity, applicability, and intuitive explanation. Nevertheless, several limitations of this coefficient have been published in the literature [20,21], the most important being the significant influence of low disease prevalence on kappa values [22,23]. For this reason, in the present study we also calculated the prevalence-adjusted bias-adjusted kappa index (PABAK). Overall interobserver agreement outcomes were a kappa coefficient of 0.37 and a PABAK index of 0.58. As expected, because the prevalence of positive screening cases was relatively low, PABAK values were higher than kappa values for almost all parameters. On comparison of interobserver agreement among different age groups of participants, PABAK provided significant adjustments, with the exception of the older groups in which both kappa and PABAK values were similar, probably due to the increase in prevalence that occurs with age.

We also analyzed the various factors influencing agreement and found that older participant age and lower evaluator experience were significantly associated with worse kappa estimates. These findings emphasize two important issues. First, the single-reader approach of many screening programs should probably be reconsidered to optimize the classification results. Possibly, with non-expert evaluators, a double reading would be recommended, especially in older patients, who have a higher risk of evaluator disagreement. Second, evaluation is more difficult and less reproducible in elderly patients probably because they more often have lens opacities and high-quality images are harder to obtain.

As a further demonstration of the undoubtedly present interobserver variability, there were some mild agreement differences between the results obtained in the first and the second assessment rounds. This was expected both in general and in particular because the cases were randomly distributed among the evaluators. Regarding OCT and retinograph intertest agreement, kappa coefficient and PABAK estimates between OCT

and photographs were 0.52 and 0.82 for the first evaluation and 0.51 and 0.72 after the second, respectively.

On comparison of the two tests involved in this screening program, OCT showed a greater degree of agreement between evaluators, while retinographs demonstrated a higher variability in the results and lower agreement. This was an unsurprising finding since OCT offers an objective classification and color-coded maps, while optic disc photograph assessment is probably a more demanding activity depending completely on the evaluator's knowledge and experience. During our study, a guide showing evaluation criteria was available for evaluators, who were encouraged to follow it; nevertheless, inter-observer agreement was only moderate. In our study, the highest agreement values were obtained when OCT was assessed by two experienced ophthalmologists ($\kappa = 0.61$; PABAK = 0.82).

Previous studies have shown that including OCT in telemedicine equipment may improve classification [13] and the reproducibility of assessments. Our results support a greater agreement among evaluations when OCT is used, compared with photographs, which would probably favor a higher reproducibility of glaucoma screening classifications. Results on the cost-effectiveness of using OCT for glaucoma screening vary. One study found it not to be cost-effective when used as a triage test [11], while another study including OCT demonstrated that implementing teleglaucoma was cost-effective in a rural population at risk of glaucoma [2]. Since portable and cheaper OCTs are currently available, new, and more complete cost-effectiveness studies on glaucoma screening with OCT are needed. OCT has nevertheless some limitations that explain, at least in part, why sensitivity and specificity to detect glaucomatous damage is not 100%. Firstly, results are dependent and can be significantly influenced by image quality and the presence of artifacts. Secondly, retinal anatomy is considerably heterogeneous. Thirdly, normative databases are limited in number, and have difficulty in including adequate representation of all heterogeneous forms and sizes of disks, ethnical groups, or retinal anatomies. It is very difficult to obtain good quality OCT image in high myopic eyes, and almost impossible to obtain a reliable automatic classification even using the recently developed minimum rim width parameter [24] since OCT databases do not include those cases and their RNFL (thinner and with more distance between humps) and optic disc anatomy (peripapillary atrophy, greater disk size . . .) are very different from that of emmetropic eyes.

The use of two or more different tests for glaucoma screening in the same population increases the chances to identify glaucomatous damage but also increases the chances for disagreement among the tests used. As explained in the introduction, there are objective reasons to use imaging devices added to tonometry and to exclude functional tests for screening purposes. The later are very useful for glaucoma diagnosis and follow up but quite unpractical in a screening setting due to test time and learning effect. Whatever tests are used, their characteristics will directly influence the sensitivity and specificity to detect cases, as well as the reproducibility of the results. In our study, the addition of OCT to fundus photographs seems to allow the detection of a significant number of cases that would not have been identified if only one test had been used. In this particular setting and sample the authors would recommend, and so was done during the study, to consider suspect any eye with signs of glaucoma in fundus photographs and/or in OCT images.

Nowadays the task of image evaluation is being progressively transferred to automatic, artificially intelligence (IA)-based, algorithms. Nevertheless, very few of them have being widely implemented and, to the best of our knowledge, no IA algorithm for identifying glaucomatous damage has been approved for clinical use. For this reason, characterizing the precision and limitations of subjective evaluation of photographs and OCT images is of undoubtful clinical interest. The same images obtained in this study were evaluated by our own convolutional neural network, which was able to classify cases with an area under the ROC curve of 0.85 (Figure 9 from Gomez-Valverde et al., 2019) [25].

This study has some limitations, which did not preclude it from achieving its objectives. First, the evaluators participating in the study were assigned cases randomly and

in a competitive manner, so the distribution of cases per evaluator was not necessarily homogeneous, with half of all cases being assigned to only five of 16 evaluators. The authors believe that the random distribution of cases to evaluators adds robustness to the method. Second, the percentage of patients who could not be reached by telephone and the patient drop-out rate were high. Although not surprising for a population-based study, this could have affected the characteristics of the randomly selected sample. However, when we compared the age and gender distribution of the final sample obtained to that of the original population, we found no statistically significant differences. Third, the sample calculation was performed to identify small classification differences, because this is part of a larger study evaluating the accuracy and cost of different screening methods for glaucoma. Nevertheless, over 1000 randomly selected cases appeared to be a solid source of data for the purposes of this study.

In summary, the screening program identified glaucoma suspects in 19.9% of the cases examined. Interobserver agreement was moderate (0.41–0.60) to substantial (0.61–0.80) in most cases but only fair in some specific subgroups. Agreement between photographs and OCT images was moderate but seemed to provide additional information. Participant age and evaluator expertise can significantly influence screening results. Even though the question of which tests should be used to screen for glaucoma has no definite, scientifically proven, or even consensus-based answer [5], a study like ours shows some evidence about the usefulness and limitations of screening for glaucoma using imaging devices.

Author Contributions: Conceptualization, A.A., K.N., M.C. and X.C.; methodology, A.A., K.N., M.C., A.M.-G. (Antoni Monleon-Getino) and X.C.; formal analysis; investigation, A.A., K.N., G.F., A.H., M.E.A.-F., E.M.-P., O.P., Z.V.-L. and A.M.-G. (Antonio Morilla-Grasa); resources, A.A., K.N., M.C., A.M.-G. (Antoni Monleon-Getino) and X.C.; data curation, E.M.-P., M.C. and X.C.; writing—original draft preparation, A.A.; writing—review and editing, A.A., M.P. and X.C.; supervision, X.C.; project administration, A.A.; funding acquisition, A.A., K.N., M.C. and X.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The study has been funded by the Fondo de Investigaciones Sanitarias of the Spanish Ministry of Health (PI15/00412).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Parc de Salut Mar with protocol code 2015/6180/I on 28 January 2016.

Informed Consent Statement: All persons entering the study signed an informed consent before entering the study.

Data Availability Statement: Data are safely kept and anonymized but have not been made available.

Acknowledgments: We acknowledge the effort and good work of all evaluators, nurses, optometrists, and other personal participating in the study including Ana Martínez Palmer, Isaac Alarcón, Josep-Tuñí, Olivia Pujol, Saideh Khaoly, Vladimir Poposki, José Manuel Navero, Laura Beltrán, Laura Pinilla, Nathalie Gutiérrez, Nura Najari, Clara Moramor, Laura Cáceres, and Rosa Chancó.

Conflicts of Interest: All authors declare no conflict of interest.

References

1. Resnikoff, S.; Pascolini, D.; Etya'ale, D.; Kocur, I.; Pararajasegaram, R.; Pokharel, G.P.; Mariotti, S.P. Global Data on Visual Impairment in the Year 2002. *Bull. World Health Organ.* **2004**, *82*, 844–851.
2. Thomas, S.; Hodge, W.; Malvankar-Mehta, M. The Cost-Effectiveness Analysis of Teleglaucoma Screening Device. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0137913. [[CrossRef](#)]
3. Antón, A.; Andradá, M.T.; Mujica, V.; Calle, M.A.; Portela, J.; Mayo, A. Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in a Spanish Population: The Segovia Study. *J. Glaucoma* **2004**, *13*, 371–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Burr, J.; Mowatt, G.; Hernández, R.; Siddiqui, M.; Cook, J.; Lourenco, T.; Ramsay, C.; Vale, L.; Fraser, C.; Azuara-Blanco, A.; et al. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol. Assess. (Rockv)* **2007**, *11*, 8–14. [[CrossRef](#)]

5. Mowatt, G.; Burr, J.M.; Cook, J.A.; Siddiqui, M.A.R.; Ramsay, C.; Fraser, C.; Azuara-Blanco, A.; Deeks, J.J. Screening Tests for Detecting Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. KamdeuFansi, A.A.; Li, G.; Harasymowycz, P.J. The Validity of Screening For Open-Angle Glaucoma in High-Risk Populations With Single-Test Screening Mode Frequency Doubling Technology Perimetry (FDT). *J. Glaucoma* **2011**, *20*, 167–171. [[CrossRef](#)]
7. Wessels, I.F.; Randhawa, R.S. Improving the Sensitivity of the OKP Visual Field Screening Test with a Blue Stimulus on a Dark Background. *Eye* **1996**, *10*, 620–625. [[CrossRef](#)]
8. De Tarso Ponte Pierre-Filho, P.; Schimiti, R.B.; De Vasconcellos, J.P.C.; Costa, V.P. Sensitivity and Specificity of Frequency-Doubling Technology, Tendency-Oriented Perimetry, SITA Standard and SITA Fast Perimetry in Perimetrically Inexperienced Individuals. *Acta Ophthalmol. Scand.* **2006**, *84*, 345–350. [[CrossRef](#)]
9. Gray, J.; McMeekin, P.; Hernández, R.; Cook, J.; Burr, J.M.; Ramsay, C.; Garway-Heath, D.; Gray, J.; McMeekin, P.; Hernández, R.; et al. Can Automated Imaging for Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis Aid Glaucoma Detection? *Ophthalmology* **2016**, *123*, 930–938. [[CrossRef](#)]
10. Garway-Heath, D.F.; Zhu, H.; Cheng, Q.; Morgan, K.; Frost, C.; Crabb, D.P.; Ho, T.-A.; Agiomyrgiannakis, Y. Combining Optical Coherence Tomography with Visual Field Data to Rapidly Detect Disease Progression in Glaucoma: A Diagnostic Accuracy Study. *Health Technol. Assess. (Rockv)* **2018**, *22*. [[CrossRef](#)]
11. Azuara-Blanco, A.; Banister, K.; Boachie, C.; Mcmeekin, P.; Gray, J.; Burr, J.; Bourne, R.; Garway-Heath, D.; Batterbury, M.; Hernández, R.; et al. Automated Imaging Technologies for the Diagnosis of Glaucoma: A Comparative Diagnostic Study for the Evaluation of the Diagnostic Accuracy, Performance as Triage Tests and Cost-Effectiveness (GATE Study). *Health Technol. Assess. (Rockv)* **2016**, *20*. [[CrossRef](#)]
12. Keenan, J.; Shahid, H.; Bourne, R.R.; White, A.J.; Martin, K.R. Cambridge Community Optometry Glaucoma Scheme. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **2015**, *43*, 221–227. [[CrossRef](#)]
13. Thomas, S.M.; Jeyaraman, M.; Hodge, W.G.; Hutnik, C.; Costella, J.; Malvankar-Mehta, M.S. The Effectiveness of Teleglaucoma versus In-Patient Examination for Glaucoma Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9*, 1–24. [[CrossRef](#)]
14. Anton, A.; Fallon, M.; Cots, F.; Sebastian, M.A.; Morilla-Grasa, A.; Mojal, S.; Castells, X. Cost and Detection Rate of Glaucoma Screening with Imaging Devices in a Primary Care Center. *Clin. Ophthalmol.* **2017**, *11*, 337–346. [[CrossRef](#)]
15. Fallon, M.; Valero, O.; Pazos, M.; Antón, A. Diagnostic Accuracy of Imaging Devices in Glaucoma: A Meta-Analysis. *Surv. Ophthalmol.* **2017**, *62*, 446–461. [[CrossRef](#)]
16. Michelessi, M.; Lucenteforte, E.; Oddone, F.; Brazzelli, M.; Parravano, M.; Franchi, S.; Ng, S.M.; Virgili, G. Optic Nerve Head and Fibre Layer Imaging for Diagnosing Glaucoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**. [[CrossRef](#)]
17. Fleiss, J.L. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 2d ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1981.
18. Landis, J.R.; Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159. [[CrossRef](#)]
19. Hark, L.A.; Katz, L.J.; Myers, J.S.; Waisbourd, M.; Johnson, D.; Pizzi, L.T.; Leiby, B.E.; Fudenberg, S.J.; Mantravadi, A.V.; Henderer, J.D.; et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: Methods and Screening Results. *Am. J. Ophthalmol.* **2017**, *181*, 114–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Banerjee, M.; Capozzoli, M.; McSweeney, L.; Sinha, D. Beyond Kappa: A Review of Interrater Agreement Measures. *Can. J. Stat.* **1999**, *27*, 3–23. [[CrossRef](#)]
21. Shoukri, M.M. *Measures of Interobserver Agreement*; Chapman and Hall: Boca Raton, FL, USA, 2004.
22. Feinstein, A.R.; Cicchetti, D. V High Agreement but Low Kappa: I. the Problems of Two Paradoxes. *J. Clin. Epidemiol.* **1990**, *43*, 543–549. [[CrossRef](#)]
23. Byrt, T.; Bishop, J.; Carlin, J.B. Bias, Prevalence and Kappa. *J. Clin. Epidemiol.* **1993**, *46*, 423–429. [[CrossRef](#)]
24. Chauhan, B.C.; O’Leary, N.; Almobarak, F.A.; Reis, A.S.C.; Yang, H.; Sharpe, G.P.; Hutchison, D.M.; Nicoletta, M.T.; Burgoyne, C.F. Enhanced Detection of Open-Angle Glaucoma with an Anatomically Accurate Optical Coherence Tomography-Derived Neuroretinal Rim Parameter. *Ophthalmology* **2013**, *120*, 535–543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gómez-Valverde, J.J.; Antón, A.; Fatti, G.; Liefers, B.; Herranz, A.; Santos, A.; Sánchez, C.I.; Ledesma-Carbayo, M.J. Automatic Glaucoma Classification Using Color Fundus Images Based on Convolutional Neural Networks and Transfer Learning. *Biomed. Opt. Express* **2019**, *10*, 892. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9.4 Artículo 2

Anton A, Nolivos K, Pazos M, Fatti G, Ayala ME, Martínez-Prats E, Peral O, Poposki V, Tsiroukis E, Morilla-Grasa A, Comas M, Castells X. Diagnostic Accuracy and Detection Rate of Glaucoma Screening with Optic Disk Photos, Optical Coherence Tomography Images, and Telemedicine. *J Clin Med*. 2021 Dec 31;11(1):216. doi: 10.3390/jcm11010216. PMID: 35011957; PMCID: PMC8746039.

Article

Diagnostic Accuracy and Detection Rate of Glaucoma Screening with Optic Disk Photos, Optical Coherence Tomography Images, and Telemedicine

Alfonso Anton ^{1,2,3,*}, Karen Nolivos ^{4,5}, Marta Pazos ⁶, Gianluca Fatti ³, Miriam Eleonora Ayala ¹, Elena Martínez-Prats ⁷, Oscar Peral ⁸, Vladimir Poposki ^{1,3}, Evangelos Tsiroukis ¹, Antonio Morilla-Grasa ¹, Merce Comas ^{5,9} and Xavier Castells ^{5,9}

- ¹ Research Department, Institut Català de la Retina (ICR), 08017 Barcelona, Spain; frutalito@hotmail.com (M.E.A.); 96535@parcdesalutmar.cat (V.P.); vagakos@hotmail.com (E.T.); amorilla@icrcat.com (A.M.-G.)
 - ² Medical School, Universitat Internacional de Catalunya, 08017 Barcelona, Spain
 - ³ Ophthalmology Service, Parc de Salut Mar, 08005 Barcelona, Spain; gianlucafatt@hotmail.com
 - ⁴ Department of Medicine, Institut Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), 08005 Barcelona, Spain; karenolivos@yahoo.es
 - ⁵ Epidemiology and Evaluation Department, Parc Salut Mar, 08005 Barcelona, Spain; 93887@parcdesalutmar.cat (M.C.); XCastells@parcdesalutmar.cat (X.C.)
 - ⁶ Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Mèdiques, 08036 Barcelona, Spain; martapazoslopez@gmail.com
 - ⁷ Cap Barceloneta, 08005 Barcelona, Spain; emartinez@perevirgili.cat
 - ⁸ Cap Villa Olímpica, 08005 Barcelona, Spain; operal@capvilaolimpica.net
 - ⁹ Health Services Research on Chronic Patients Network (REDISSEC), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: aanton@uic.es; Tel.: +34-93-254-0565 (ext. 4000-4002); Fax: +34-93-254-0567



Citation: Anton, A.; Nolivos, K.; Pazos, M.; Fatti, G.; Ayala, M.E.; Martínez-Prats, E.; Peral, O.; Poposki, V.; Tsiroukis, E.; Morilla-Grasa, A.; et al. Diagnostic Accuracy and Detection Rate of Glaucoma Screening with Optic Disk Photos, Optical Coherence Tomography Images, and Telemedicine. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 216. <https://doi.org/10.3390/jcm11010216>

Academic Editors: Anna Maria Bassi and Stefania Vernazza

Received: 29 November 2021

Accepted: 28 December 2021

Published: 31 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Purpose: The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of optical coherence tomography (OCT) and retinography in the detection of glaucoma through a telemedicine program. Methods: A population-based sample of 4113 persons was randomly selected. The screening examination included a fundus photograph and OCT images. Images were evaluated on a deferred basis. All participants were then invited to a complete glaucoma examination, including gonioscopy, visual field, and dilated fundus examination. The detection rate, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated. Results: We screened 1006 persons. Of these, 201 (19.9%) were classified as glaucoma suspects; 20.4% were identified only by retinographs, 11.9% only by OCT images, and 46.3% by both. On ophthalmic examination at the hospital ($n = 481$), confirmed glaucoma was found in 58 (12.1%), probable glaucoma in 76 (15.8%), and ocular hypertension in 10 (2.1%), and no evidence of glaucoma was found in 337 (70.0%). The detection rate for confirmed or probable glaucoma was 9.2%. Sensitivity ranged from 69.4% to 86.2% and specificity from 82.1% to 97.4%, depending on the definition applied. Conclusions: The combination of OCT images and fundus photographs yielded a detection rate of 9.2% in a population-based screening program with moderate sensitivity, high specificity, and predictive values of 84–96%.

Keywords: glaucoma; optical coherence tomography; retinography; telemedicine; screening

1. Introduction

Glaucoma is among the first causes of blindness, and it is estimated that it will affect 111 million people by 2040 [1]. The prevalence of glaucoma in Spain is 2.1% in individuals older than 40 years [2], which is similar to that in other Caucasian populations [3,4]. Glaucoma screening may be cost effective if performed in high-risk populations [5]. The ideal choice or combination of tests for glaucoma screening is still unknown [6]. Tonometry

would miss all normal pressure glaucomas, while short functional tests have limited sensitivity and require repetition to rule out a learning effect. Optic nerve digital images have been increasingly used in the last few decades and may be acquired in a few seconds with less need for patient cooperation than functional tests.

Recent meta-analyses have demonstrated the high classification accuracy of imaging devices for identifying glaucoma [7,8], and some have been shown to be cost effective for glaucoma screening [9–11]. Nevertheless, there is limited information on telemedicine screening based on the combination of two imaging technologies and no added functional test.

Additionally, the COVID-19 pandemic has emphasized that telemedicine for detecting and following glaucoma could be particularly useful to facilitate ophthalmic care without in-person examinations, as well as the need for protecting both patients and healthcare professionals, with barriers and continuous cleaning of instruments, the usefulness of imaging devices [12,13], and the difficulties of performing functional tests while wearing a face mask [14].

The objective of the present study was therefore to assess the accuracy of glaucoma screening with optical coherence tomography (OCT) and fundus photography in an at-risk population through a telemedicine program.

2. Methods

2.1. Telemedicine Platform

A telemedicine web-based platform designed by our team, named DYSEO and not commercially available, was customized for ophthalmic screening and implemented in an urban health area of Barcelona (Figure 1). The platform was developed with the open-source relational database management system, MySQL; was deployed in a Linux server; and complies with data protection regulations. Data were bidirectionally encrypted with secure socket layers.

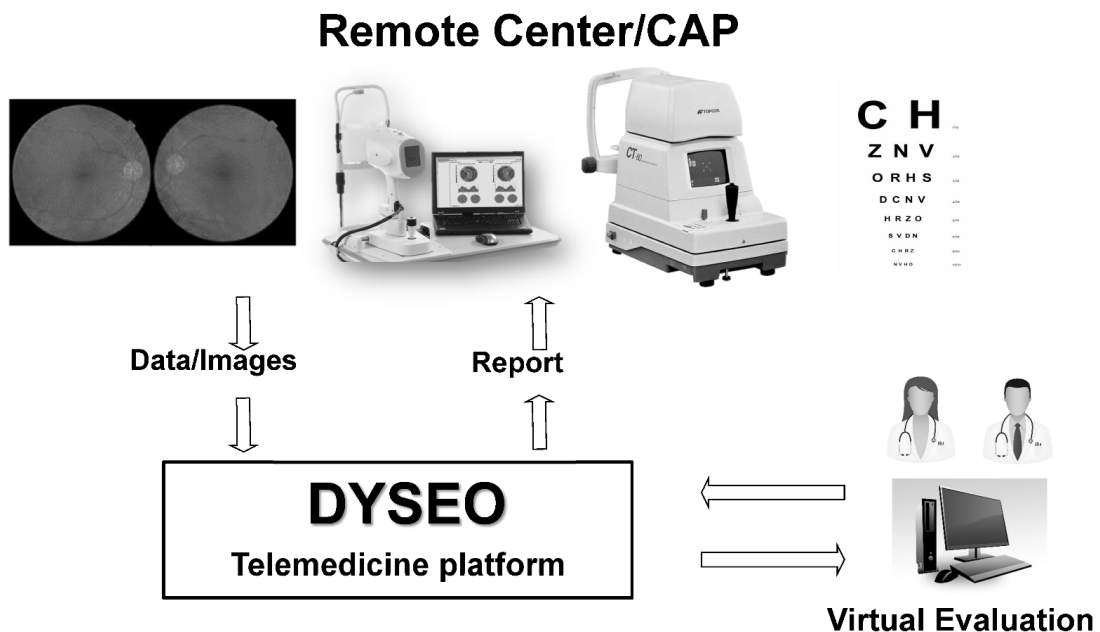


Figure 1. Telemedicine scheme. At the primary care center (remote center), patients were examined, and data were uploaded to the DYSEO platform. Images and data were remotely evaluated and reported on a deferred basis.

2.2. Sample

Screening targeted the population living in two of Barcelona's health areas: Barceloneta and Vila Olímpica. Specifically, this population-based study targeted 18,185 males and females aged 55–85 years. A previous study conducted by our group in a similar setting encountered a low participation rate (25.5%) for several reasons [10], and, consequently, we considered a random selection of more than 4000 persons from the census necessary to obtain a sample of 1000 examinations. A detailed description of the sample calculation for the global study is described elsewhere [15]. A sample of 222 persons was estimated to be adequate, 74 screened as positive and 148 individuals screened as negative, to evaluate the diagnostic accuracy of the screening program.

2.3. Examinations at the Primary Care Center

All persons who agreed to participate were scheduled for an examination at the primary care center (PCC). Participants signed an informed consent form before entering the study and completed a health questionnaire. The details of the screening program are described in a previous publication [15]. Visual acuity and intraocular pressure (IOP) with an air-puff tonometer (Topcon CT80, Topcon Corporation, Oakland, NJ, USA) were also measured. The mean of two pressure measurements was used in the study. Spectrum domain OCT (SD-OCT) images of the optic disk, nerve fiber layer (NFL), and ganglion cell complex at the macula were obtained with a portable instrument (iVue, Optovue, Fremont, CA, USA). A fundus camera (Topcon TRC, Topcon Corporation, Oakland, NJ, USA) was used to image the optic disk and the macula. Examination results were uploaded to the telemedicine platform and sent for remote evaluation.

2.4. Remote Image Evaluation and Grading

A group of 16 trained ophthalmologists was asked to evaluate the quality of each image (non-evaluable, poor, fair, or good) and the presence or absence of pathological signs, globally specifying the signs identified, on easy-to-complete forms on the DYSEO platform. The specific fields to be defined by evaluators and classification methods have been previously described [15].

2.5. Examination at the Glaucoma Clinic of the Hospital

All participants in the screening exam performed at the PCC were invited telephonically to attend a complete ophthalmic examination at the hospital. All participants underwent anterior and posterior pole examination, visual field test, OCT images and gonioscopy.

Visual field test was performed with Humphrey field analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) using the SITA Standard 24-2 test. A minimum of two reliable fields with reproducible results in the pattern deviation plot were required for global classification. Fields were repeated for up to a maximum of four exams until reproducible results were obtained. A field was considered reliable if there were less than 30% false positive responses and no artifacts. Two fields were considered reproducible if no significant improvement was present; both were normal or abnormal; or, if a significant defect was present, it was located in the same hemifield in both fields. A visual field defect was considered significant if there was a minimum of three adjacent locations outside the 95% normal limits. Finally, the visual field was considered abnormal if two adjacent fields had a significant defect and were reproducible.

OCT images of the optic nerve head and the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) were obtained with OCT Cirrus 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) using the imaging protocol Optic disc cube 200×200 . Images were only considered for classification if signal strength was 6 or above and artifacts could be ruled out after checking for image centering and delineation of retinal layers. An OCT image was considered abnormal if one or more of the following was outside 99% normal limits: average RNFL thickness, rim area, C/D ratio, or at least one RNFL 90° sector.

Gonioscopy was evaluated with a Sussman four-mirror gonio lens and using the Shaffer classification from 0 (closed) to 4 (completely open). All examinations were performed by experienced operators.

All examinations, photographs, and test results were examined by a glaucoma specialist (AA, EA). Visual field and OCT were classified as unavailable/unreliable, normal, or abnormal in accordance with the above definitions. If the evaluator considered the test to be abnormal but not glaucomatous, the image or the field was not considered for global glaucomatous classification in this study.

The final classification was decided by the specialist in view of all the available information and with the following definitions: Persons without glaucoma had no evidence of glaucoma or ocular hypertension. Ocular hypertensives had pressure above 21 mmHg with no signs of structural or functional damage. Persons with probable glaucoma had structural or functional abnormalities compatible with glaucoma and/or occludable angle. Confirmed glaucoma patients had both functional and structural damage compatible with the disease, independently of the value of pressure or state of the angle.

2.6. Statistical Analysis

Data analysis was performed with free software R (version 3.4.2, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive statistics were applied. The chi-square test was used to compare image quality between the groups, and univariate analysis was performed to assess risk factors for glaucoma in the sample. The global classification assigned by the glaucoma specialist at the hospital was used as the gold standard to calculate the detection rate, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the screening classification with remote evaluation of tests. The results of diagnostic accuracy were calculated for the three different definitions of positive diagnosis: confirmed glaucoma (definition 1); confirmed or probable glaucoma (definition 2); and, finally, confirmed or probable glaucoma or OHT (definition 3).

2.7. Ethics

This study was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the ethics committee of Parc Salut Mar, and all participants signed an informed consent form before entering the study.

3. Results

3.1. Study Sample

The random selection resulted in a list of 4113 individuals, but only 1006 (24.5%) were finally examined at the screening center (Figure 1). The demographic characteristics of the sample are summarized in Table 1 and described in more detail elsewhere [15]. The distribution between genders reflected the slightly larger number of females than males in the population, and approximately 40% were aged 55–64 years and 65–74 years, respectively, while 20% of the sample was older than 74 years. A total of 61 (5.1%) persons had been previously diagnosed with glaucoma, and 102 (10.1%) had a family history of glaucoma (Figure 2).

3.2. Image Quality

A non-significant tendency ($p = 0.09$) toward a greater percentage of fair/good quality images and useful images was obtained with OCT, 962 (97.2%) and 946 (94%), respectively, than with fundus photographs, 945 (95.5%) and 927 (92.1%), respectively. A total of 38 (34.5%) poor quality images corresponded to participants aged more than 74 years, while 31 (28.2%) were from younger participants. The frequency of poor-quality images increased significantly with increasing participant age ($p < 0.0001$).

Table 1. Sample characteristics.

Categorical Variable	Categories	Total Group (n = 1006)	Suspects (n = 201) (19.9%)	Non-Suspects (n = 799) (79.4%)	p-Value
Gender	Female	523 (51.9)	94 (46.8)	426 (52.9)	0.2503
	Male	483 (48.1)	107 (53.2)	373 (47.1)	
Age	<65	425 (42.2)	64 (31.8)	360 (45.1)	<0.001
	65–74	386 (38.4)	81 (40.3)	305 (38.2)	
	>74	195 (19.4)	56 (27.9)	134 (16.7)	
Visual acuity	Low (<0.2)	63 (6.3)	31 (15.4)	33 (4.1)	<0.001
	Medium ([0.2–0.5])	166 (16.5)	41 (20.4)	119 (14.8)	
	High (>0.5)	777 (77.2)	129 (64.2)	647 (81.1)	
Intraocular pressure	[0–21]	979 (97.3)	178 (88.6)	795 (99.5)	<0.001
	>21	27 (2.7)	23 (11.4)	4 (0.5)	
Family history of glaucoma	yes	102 (10.1)	13 (6.5)	89 (11.1)	0.0504
Personal record of glaucoma	yes	61 (5.1)	24 (11.9)	34 (4.3)	<0.001

The screening program identified 201 (19.9%) persons with suspicion of glaucoma during the screening process. Six persons could not be assessed due to absence of useful images. Glaucoma suspects were older; had lower visual acuity; and, as expected, more frequently had a personal history of ocular hypertension or glaucoma.

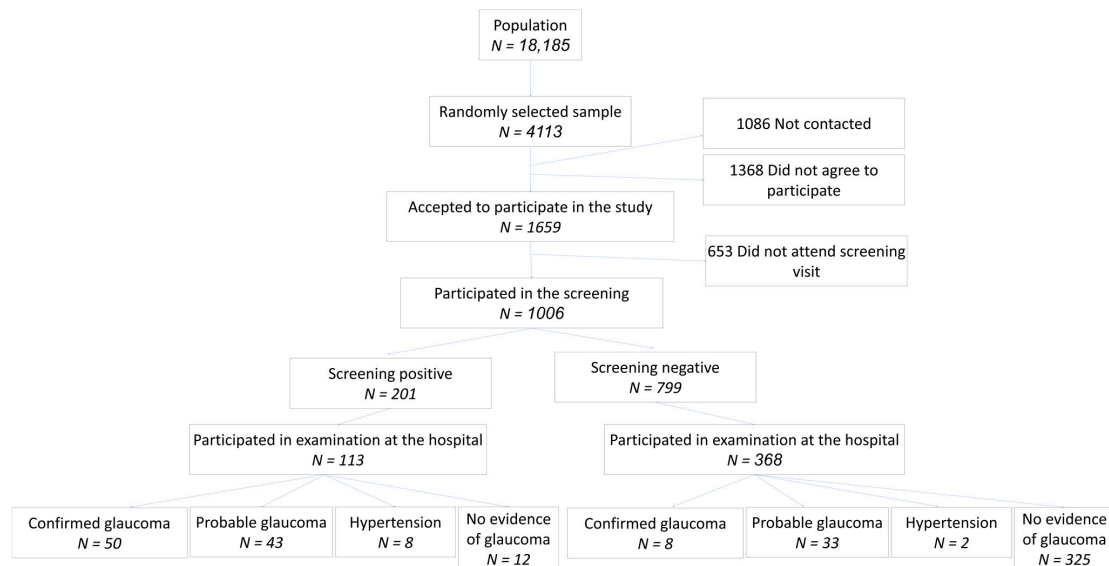


Figure 2. Distribution of the sample through the screening process. Flowchart with distribution of the sample through the screening process and the glaucoma consultation.

3.3. Screening Results

The screening program identified 201 (19.9%) patients with suspicion of glaucoma, and 6 could not be assessed due to insufficient image quality. According to the univariate analysis, the significant baseline risk factors for glaucoma suspicion were older age, higher intraocular pressure (IOP), low visual acuity, and a personal record of ocular hypertension and retinal surgery (Table 1). Of all the patients identified as glaucoma suspects, 41 (20.4%) were identified in photographs only, 24 (11.9%) were identified in OCT images only, and 93 cases (46.3%) were identified in both types of images. In 43 (21.4%) participants, both tests were classified individually as normal by the evaluators, but DYSEO tagged them as “glaucoma suspects”. This occurred if any single glaucomatous sign was marked

as present by the evaluator, and/or there was a C/D asymmetry of more than 0.3 between the two eyes, and/or the IOP was higher than 21 mmHg.

3.4. Detection of Other Diseases

Evaluators also identified 31 patients (3.1%) with signs of diabetic retinopathy (DR) and 155 patients (15.4%) with signs compatible with age-related macular degeneration (ARMD). Overall, 2 patients were suspected to have all three diseases, 11 were suspected to have glaucoma and DR simultaneously, 34 had signs of glaucoma and ARMD, and 7 were glaucoma suspects with signs of DR.

3.5. Examination at Glaucoma Clinic

All participants attending the screening phase of the study ($n = 1006$) were invited to participate in the study. A total of 481 (47.8%) accepted and were examined at the glaucoma clinic. Among these, reliable and reproducible visual fields could only be performed in 345 (71.7%). Confirmed glaucoma was detected in 58 (12.1%), possible glaucoma in 76 (15.8%), OHT in 10 (2.1%), findings other than glaucoma in 105 (21.8%), and no abnormalities in 232 (48.2%). (Figure 2) The stage of glaucoma in patients who were classified as negative at screening, but identified glaucoma or probable glaucoma at the glaucoma clinic, was initial ($MD > -6$ dB) in 80.5% (33 patients) and moderate ($MD -11.9$ to -6 dB) in 18.2% (6 patients). No advanced cases ($MD < -11.9$ dB) were identified among those negative at screening. The degree of glaucoma in all cases of confirmed glaucoma and probable glaucoma, among those who were positive at screening, is detailed in Table 2.

Table 2. Degree of glaucoma according to mean visual field defect.

Degree of Visual Field Damage	Cases of Confirmed or Probable Glaucoma
Advanced ($MD < -11.9$ dB)	10 (10.7%)
Moderate ($MD -11.9$ to -6 dB)	15 (16.1%)
Initial ($MD > -6$ dB)	58 (62.3%)
No reliable visual field available	10 (10.7%)
Total	93

Degree of glaucoma based on mean defect (MD) of the visual field. For this calculation, only cases of confirmed glaucoma and probable glaucoma were included. Most of glaucomas identified by the screening program had initial glaucomatous damage. VF: visual field, dB: decibels.

The anterior segment exam identified 3 cases with pseudoexfoliation (two syndromes and one glaucoma) and 17 cases with occludable angle ($n = 7$ with grade 1 in Shaffer’s classification and $n = 10$ with grade 2) and no cases with a completely closed angle. Among those persons with occludable angles, two had confirmed glaucoma, seven were classified as probable glaucoma, and eight had no signs of glaucoma.

Of the 481 persons who agreed to participate in the glaucoma consultation, 113 had been classified as positive at screening and 368 as negative. Of those with a positive screening result, 50 were finally classified as having glaucoma, 43 as having probable glaucoma, and 8 as having OHT. Accordingly, the detection rate was 4.9% if definition 1 was used and 9.2% if definition 2 was applied. Among patients classified as positive at screening, no evidence of glaucoma was found in only 12, tests were of insufficient quality in 6, and the results of the examination were normal in 6. In contrast, among persons with a negative screening result, the final classification was confirmed glaucoma in only eight, and none of them had advanced disease.

3.6. Classification Accuracy

The diagnostic accuracy of the screening classification is detailed in Table 3. Sensitivity ranged from 69.4% to 86.2% and specificity from 82.1% to 97.4%. As expected, a broader diagnostic definition increased sensitivity but decreased specificity, which was nevertheless good for all definitions (Table 3). The negative predictive value was high for all definitions,

while the positive predictive value was low for the detection of confirmed glaucoma with both structural and functional damage, but was 86% for the detection of glaucoma with functional or structural damage, and was above 94% for glaucoma patients and glaucoma suspects globally.

Table 3. Diagnostic accuracy of screening program for detecting glaucoma.

	Sensitivity	Specificity	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
Definition 1				
Sample	0.862	0.821	0.970	0.467
<64 Years	0.684	0.874	0.949	0.448
65–74 Years	0.895	0.773	0.981	0.362
>74 Years	1.000	0.814	0.975	0.614
Initial glaucoma	0.813	0.834	0.972	0.382
Moderate glaucoma	0.857	0.800	0.888	0.750
Advanced glaucoma	1.000	0.888	0.874	0.815
Definition 2				
Sample	0.694	0.942	0.848	0.869
<64 years	0.587	0.980	0.838	0.931
65–74 years	0.720	0.891	0.865	0.765
>74 years	0.789	0.976	0.833	0.968
Initial glaucoma	0.673	0.948	0.848	0.853
Moderate glaucoma	0.714	0.923	0.667	0.938
Advanced glaucoma	1.000	1.000	0.868	0.898
Definition 3				
Sample	0.701	0.974	0.840	0.944
<64 years	0.571	0.990	0.821	0.966
65–74 years	0.754	0.957	0.865	0.915
>74 years	0.789	0.976	0.833	0.968
Initial glaucoma	0.643	0.973	0.839	0.926
Moderate glaucoma	0.727	1.000	0.625	0.933
Advanced glaucoma	1.000	1.000	0.868	0.898

Three global definitions of diagnosis were applied: confirmed glaucoma (definition 1); confirmed glaucoma or glaucoma suspect (definition 2), and confirmed glaucoma or glaucoma suspect or OHT (definition 3). As expected, sensitivity and specificity were higher with greater glaucomatous damage.

3.7. Predisposing Factors for Glaucoma

The diagnosis of glaucoma was significantly associated with greater age for both definitions 1 ($p = 0.02$) and 2 ($p = 0.03$) but was not statistically significant for definition 3. Neither gender nor family history were associated with glaucoma diagnosis. Gonioscopy was not associated with diagnosis when we used definition 1 or 2, but an angle of 1 (Shaeffer’s classification) was associated with a greater chance of high IOP ($p = 0.0002$).

4. Discussion

A discussion on the optimal tests for glaucoma screening is ongoing. A 2008 systematic review and meta-analysis on different screening tests for glaucoma found no single test or combination of tests that was significantly superior to the others [6]. A Delphi analysis on glaucoma screening performed in 2012 suggested that six different combinations of IOP measurements plus a functional test and a structural test seemed to be a good pairing for glaucoma screening, but none of them had optimal results [5]. More recently, a health technology assessment [9] confirmed the accuracy of imaging devices when used for identifying glaucoma cases in the community, together with tonometry and visual acuity, among persons referred to a specialized ophthalmic facility from community optometrists

or general practitioners due to the possibility of glaucoma. In that study, Heidelberg retina tomograph (HRT) and glaucoma diagnostics (GDx) still seemed slightly more precise than OCT, but a meta-analysis performed by our group some years later, which included more recent versions of OCT, found that the sensitivity of OCT was similar to that of the other two imaging instruments but that specificity was significantly higher [8]. The superiority of OCT over other imaging devices was also found in a systematic review [7] and in a population-based study [16]. This was not surprising since the development of HRT and GDx was stopped some years ago, whereas OCT has been continuously improving in the last few years from time domain to spectral domain and swept source.

During the screening process using OCT iVue, images of the NFL and the GCC were obtained and considered by the evaluators; nevertheless, ganglion cell layer data were not obtained during the glaucoma evaluation at the hospital for several reasons. First, the available Cirrus OCT did not measure GCC but only ganglion cell layer thickness. Second, two thorough studies, one systematic review [7] and one meta-analysis [8], have demonstrated that ganglion cell layer measurements do not improve the sensitivity of NFL measurements for glaucoma detection. Although GCC images were taken during the screening program because of the ease of use of OCT iVue and the novelty of the usage of those parameters at the time when the study was designed some years ago, the evidence available does not recommend adding these measurements to NFL thickness for detection purposes.

Among people older than 55 years, the combination of OCT images and fundus photographs yielded a detection rate of 9.2% among those with either confirmed glaucoma or probable glaucoma (definition 2) and a rate of 4.9% if only confirmed glaucoma (definition 1) was used. These values are somewhat higher than those obtained in similar conditions by our own group with HRT and GDx (4.1%) among people older than 40 years [10] Ohkubo et al. [17] with HRT (3.9%) or Mul et al. [18] with GDx (4.6%).

More recently, a study evaluating the diagnostic accuracy of OCT for glaucoma detection in a population-based sample obtained high areas under the receiving operating characteristic curve of 0.86–0.94, and the detection rates, calculated from data, ranged from 3.2% to 3.7%, depending on the parameter used [16]. The lower value than that in our study is probably due to the fact that that study included persons aged 40–80 years, while our sample consisted of persons older than 55 years of age who, as expected, had a higher prevalence of glaucoma.

A very relevant issue concerning the diagnostic accuracy of imaging devices and any other type of tests for screening purposes is the sample. Most published studies have been performed in a highly controlled environment, and their results are biased by the inclusion criteria. These studies have tended to overestimate the accuracy of the devices used because the groups compared were clearly, and artificially, differentiated by the inclusion criteria. Diagnostic precision studies performed in population-based samples more accurately reflect real-life situations and are much more effective in assessing the usefulness of any device for screening purposes. This is one of the strengths of the present study, because it was performed in a population-based and randomly selected sample. A few previous studies have evaluated an OCT-based glaucoma screening protocol in general populations at risk. One study obtained areas under the receiver characteristic curve (AROC) of over 0.800 for several OCT parameters and identified 16.3% of glaucomas, using a discriminant analysis algorithm based on OCT parameters, which is similar to the 19% glaucoma suspects found in our study [19].

Some factors have been found to strongly influence OCT measurements, including those in population-based studies, and need to be taken into account. A population-based study confirmed that age, sex, axial length, disc area, and signal strength are significant factors influencing OCT values and need to be considered when interpreting the results of this procedure [20]. Another study [21] confirmed that, as expected, the ethnic-based diversity of the structure of the optic disc and RNFL also influenced OCT results. The findings of these studies suggest that more specific normative databases would be ideal to optimize the screening abilities of OCT.

The diagnostic accuracy of this screening program with OCT and photos varied depending on the definition of glaucoma applied and may seem slightly low. However, these values were obtained under conditions very closely resembling the real-world environment. Specifically, this was a population-based study, with a random selection of the sample, conducted in a screening setting, and with a group of experts and also some less experienced evaluators. Most published studies have been performed with preselected participants in the highly specialized environment of glaucoma clinics and with selected experienced evaluators; these conditions may be optimal to evaluate instruments but are very different from those of a population-based screening campaign.

Additionally, the diagnostic accuracy of any study is completely dependent on the definition applied for the disease to be detected. Most published studies still use a glaucoma definition that requires functional and structural damage, but it is widely accepted that structural damage often precedes detectable functional damage and that some cases, although fewer, have initial functional damage with no detectable structural damage. With this in mind, it is reasonable to assess this and other screening strategies with a definition that includes not only persons with functional and structural damage but also those with only detectable structural or functional damage. Definition 2 applied in this study included the latter, together with persons with confirmed glaucoma, and obtained a reasonable sensitivity (0.69), very high specificity (0.94), and positive and negative predictive values of 0.85.

Previous studies have shown that including OCT in telemedicine equipment may improve the results of classification [8] and the reproducibility of the assessment. A previous study found good global diagnostic accuracy but did not recommend the exclusive use of imaging devices (OCT, HRT, or GDx) because they could miss up to 5% of cases with advanced glaucoma [22]. Data from the Rotterdam Eye Study [23] suggested that a visual field test could be more sensitive than OCT in glaucoma detection since the best OCT parameter offered a sensitivity of only 53% in identifying glaucoma cases with abnormal visual fields. We believe that these calculations may be biased by several factors. First, half of the original sample could not be included due to a lack of visual field tests. Second, in screening campaigns, functional tests are very difficult to perform, as they are time consuming and require repetition and because reliable tests are obtained in only a low percentage of participants. In our study, reliable field tests were obtained in only 71% of participants who completed both parts of the study (screening and glaucoma visit) compared with 97% participants with good quality OCT images, and only a slightly lower percentage had good quality photos. These data support the fact that imaging devices are much easier to apply and suited for screening purposes.

Our results with photos and OCT showed a sensitivity of 100% for advanced glaucoma cases and a sensitivity of 69% with a specificity of 95% to identify confirmed or probable glaucomas, which could be the benefit of associating OCT with color retinographs. Additionally, during the screening process, 32% of participants had findings in either photographs or OCT but not in both, suggesting the combination of both is more effective for screening purposes. Overall, the results confirmed good diagnostic accuracy in a real-world screening environment and support the use of imaging devices for glaucoma screening.

The present study was not designed as an epidemiological study, and the methods were aimed to meticulously identify glaucomatous optic neuropathy, but not so specifically defined to objectively identify findings (i.e., photographs) in the angle or the anterior segment. Nevertheless, anterior segment findings, including pseudoexfoliation and angle characteristics, were recorded by ophthalmologists in the electronic clinical chart, and 2 persons with pseudoexfoliation glaucoma and 17 with occludable angles were detected. Although the screening exam did not include, for obvious reasons, iridocorneal angle examination, this screening program based on IOP and imaging devices did help to identify persons with suspicion for angle closure.

Additionally, at the glaucoma examination, 13 persons had intraocular pressure over 21 mmHg in at least on eye. Of those, four had confirmed glaucoma, one was classified as

probable glaucoma, and eight were ocular hypertensives. The apparently low percentage of cases with high pressure may be due to several reasons. Firstly, persons with high pressure, with or without glaucoma, are most likely to be diagnosed by an opportunistic finding since tonometers are generally used by ophthalmologists, but also by optometrists and optic shops, and, consequently, those persons are less likely to participate in these type of detection programs. Secondly, some persons identified as suspects during screening could have initiated treatment before attending the glaucoma exam at the hospital, which took place months after the screening process. Finally, since diurnal curves were not performed, it is not possible to conclude with precision how many cases of low- and high-pressure glaucoma were identified. Nevertheless, normal tension glaucoma was undoubtedly frequent, probably the majority, among those persons detected to have glaucoma in this screening program.

This study has some limitations, which, we believe, did not preclude it from achieving its objectives and providing useful new data for glaucoma screening. First, the percentage of patients who could not be reached by telephone, as well as patient dropout, was high. Although this was not surprising for a population-based study, it could have affected the characteristics of the randomly selected sample. However, when comparing age and gender distribution of the final sample obtained to that of the original population, we found no statistically significant differences. Second, the willingness to design and assess a detection program in screening conditions (i.e., aimed at the general population, with random selection, and variation in operator experience) probably led to less accurate results than would have been obtained in a more controlled study, but it certainly more closely resembled a real clinical screening environment. Finally, cost and effectiveness need to be estimated in any screening strategy and are part of an ongoing study.

In summary, the screening program based on OCT and fundus photographs identified almost 20% of glaucoma suspects among persons initially examined. The detection rate for confirmed glaucoma was 4.9% and was 9.2% for confirmed or probable glaucoma. Diagnostic accuracy was moderate to high, depending on the definition applied, but it was probably a good estimate for future population-based screening campaigns.

Author Contributions: Conceptualization, A.A., K.N., M.C. and X.C.; methodology, A.A., K.N., M.C. and X.C.; formal analysis, K.N. and M.C.; investigation, A.A., K.N., G.F., E.T., M.E.A., E.M.-P., O.P., V.P. and A.M.-G.; resources, A.A., K.N., M.C. and X.C.; data curation, E.M.-P., M.C. and X.C.; writing—original draft preparation, A.A.; writing—review and editing, A.A., M.P. and X.C.; supervision, X.C.; project administration, A.A.; funding acquisition, A.A., K.N., M.C. and X.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The study was funded by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (Grant number = PI15/00412) of Instituto de Salud Carlos III (Ministry of Health, Spain).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Parc de Salut Mar with protocol code 2015/6180/I on 28 January 2016.

Informed Consent Statement: All persons participating in the study signed an informed consent form before entering the study.

Data Availability Statement: Data are safely kept and anonymized and have not been made available.

Acknowledgments: We acknowledge the effort and good work of all evaluators, nurses, optometrists, and other personnel participating in the study, including Ana Martínez Palmer, Isaac Alarcón, Josep Tuñi, Olivia Pujol, Saideh Khaoly, Alejandra Herranz, Zaida Vega-Lopez, José Manuel Navero, Laura Beltrán, Laura Pinilla, Nathalie Gutiérrez, Nura Najjari, Clara Moramor, Laura Cáceres, and Rosa Chancó.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Tham, Y.C.; Li, X.; Wong, T.Y.; Quigley, H.A.; Aung, T.; Cheng, C.Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* **2014**, *121*, 2081–2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Antón, A.; Andradá, M.T.; Mujica, V.; Calle, M.A.; Portela, J.; Mayo, A. Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in a Spanish Population: The Segovia Study. *J. Glaucoma* **2004**, *13*, 371–376. [[CrossRef](#)]
3. Mitchell, P.; Smith, W.; Attebo, K.; Healey, P.R. Prevalence of Open-Angle Glaucoma in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **1996**, *103*, 1661–1669. [[CrossRef](#)]
4. Klein, B.E.K.; Klein, R.; Sponsel, W.E.; Franke, T.; Cantor, L.B.; Martone, J.; Menage, M.J. Prevalence of Glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* **1992**, *99*, 1499–1504. [[CrossRef](#)]
5. Burr, J.; Mowatt, G.; Hernández, R.; Siddiqui, M.; Cook, J.; Lourenco, T.; Ramsay, C.; Vale, L.; Fraser, C.; Azuara-Blanco, A.; et al. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Open Angle Glaucoma: A Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol. Assess.* **2007**, *11*, 8–14. [[CrossRef](#)]
6. Mowatt, G.; Burr, J.M.; Cook, J.A.; Siddiqui, M.A.R.; Ramsay, C.; Fraser, C.; Azuara-Blanco, A.; Deeks, J.J. Screening Tests for Detecting Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Michelessi, M.; Lucenteforte, E.; Oddone, F.; Brazzelli, M.; Parravano, M.; Franchi, S.; Ng, S.M.; Virgili, G. Optic Nerve Head and Fibre Layer Imaging for Diagnosing Glaucoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2020*, CD008803. [[CrossRef](#)]
8. Fallon, M.; Valero, O.; Pazos, M.; Antón, A. Diagnostic Accuracy of Imaging Devices in Glaucoma: A Meta-Analysis. *Surv. Ophthalmol.* **2017**, *62*, 446–461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Azuara-Blanco, A.; Banister, K.; Boachie, C.; Mcmeekin, P.; Gray, J.; Burr, J.; Bourne, R.; Garway-Heath, D.; Batterbury, M.; Hernández, R.; et al. Automated Imaging Technologies for the Diagnosis of Glaucoma: A Comparative Diagnostic Study for the Evaluation of the Diagnostic Accuracy, Performance as Triage Tests and Cost-Effectiveness (GATE Study). *Health Technol. Assess.* **2016**, *20*, 1–168. [[CrossRef](#)]
10. Anton, A.; Fallon, M.; Cots, F.; Sebastian, M.A.; Morilla-Grasa, A.; Mojal, S.; Castells, X. Cost and Detection Rate of Glaucoma Screening with Imaging Devices in a Primary Care Center. *Clin. Ophthalmol.* **2017**, *11*, 337–346. [[CrossRef](#)]
11. Thomas, S.M.; Jeyaraman, M.; Hodge, W.G.; Hutnik, C.; Costella, J.; Malvankar-Mehta, M.S. The Effectiveness of Teleglaucoma versus In-Patient Examination for Glaucoma Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e113779. [[CrossRef](#)]
12. Beardesley, R.; Law, S.K.; Caprioli, J.; Coleman, A.L.; Nouri-Mahdavi, K.; Hubschman, J.-P.; Schwartz, S.D.; Giacony, J.A.; Parker, A. Comparison of Outcomes between Endoscopic and Transcleral Cyclophotocoagulation. *Vision* **2017**, *1*, 24. [[CrossRef](#)]
13. Kuryshva, N.I.; Pechenkina, A.A.; Goncharova, A.S. Examination of Patients with Glaucoma during the COVID-19 Pandemic. *Vestn. Oftalmol.* **2021**, *137*, 75–83. [[CrossRef](#)]
14. Heidinger, A.; Falb, T.; Werk, P.; List, W.; Hoeflechner, L.; Riedl, R.; Ivastinovic, D.; Hommer, A.; Lindner, E. The Impact of Tape Sealing Face Masks on Visual Field Scores in the Era of COVID-19—A Randomized Cross-over Study. *J. Glaucoma* **2021**, *30*, 878–881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Anton, A.; Nolivos, K.; Pazos, M.; Fatti, G.; Herranz, A.; Ayala-Fuentes, M.; Martínez-Prats, E.; Peral, O.; Vega-Lopez, Z.; Monleon-Getino, A.; et al. Interobserver and Intertest Agreement in Telemedicine Glaucoma Screening with Optic Disk Photos and Optical Coherence Tomography. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3337. [[CrossRef](#)]
16. Koh, V.; Tham, Y.-C.; Cheung, C.Y.; Mani, B.; Wong, T.Y.; Aung, T.; Cheng, C.-Y. Diagnostic Accuracy of Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness for Glaucoma Detection in a Population-Based Study: Comparison with Optic Nerve Head Imaging Parameters. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0199134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Ohkubo, S.; Takeda, H.; Higashide, T.; Sasaki, T.; Sugiyama, K. A Pilot Study to Detect Glaucoma with Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Compared with Nonmydriatic Stereoscopic Photography in a Community Health Screening. *J. Glaucoma* **2007**, *16*, 531–538. [[CrossRef](#)]
18. Gaasterland, D.E.; Ederer, F.; Beck, A.; Costarides, A.; Leef, D.; Closek, J.; Banks, J.; Jackson, S.; Moore, K.; Vela, A.; et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The Relationship between Control of Intraocular Pressure and Visual Field Deterioration. *Am. J. Ophthalmol.* **2000**, *130*, 429–440. [[CrossRef](#)]
19. Nakano, T.; Hayashi, T.; Nakagawa, T.; Honda, T.; Owada, S.; Endo, H.; Tatemichi, M. Applicability of Automatic Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Mass Screening. *Clin. Ophthalmol.* **2017**, *11*, 97–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Ramyashri, S.; Rao, H.L.; Jonnadula, G.B.; Addepalli, U.K.; Choudhari, N.; Senthil, S.; Garudadi, C. Determinants of Optical Coherence Tomography Parameters in a Population-Based Study. *Am. J. Ophthalmol.* **2021**, *224*, 163–171. [[CrossRef](#)]
21. Tham, Y.C.; Chee, M.L.; Dai, W.; Lim, Z.W.; Majithia, S.; Siantar, R.; Thakur, S.; Rim, T.; Cheung, C.Y.; Sabanayagam, C.; et al. Profiles of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in a Multi-Ethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology* **2020**, *127*, 1064–1076. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Banister, K.; Boachie, C.; Bourne, R.; Cook, J.; Burr, J.M.; Ramsay, C.; Garway-Heath, D.; Gray, J.; McMeekin, P.; Hernández, R.; et al. Can Automated Imaging for Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis Aid Glaucoma Detection? *Ophthalmology* **2016**, *123*, 930–938. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Springelkamp, H.; Lee, K.; Wolfs, R.C.W.; Buitendijk, G.H.S.; Ramdas, W.D.; Hofman, A.; Vingerling, J.R.; Klaver, C.C.W.; Abramoff, M.D.; Jansonius, N.M. Population-Based Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer, Retinal Ganglion Cell Layer, and Inner Plexiform Layer as a Diagnostic Tool for Glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2014**, *55*, 8428–8438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9.5 Artículo 3

Anton A, Serrano D, Nolivos K, Fatti G, Zmuc N, Crespo C, Monleon-Getino T, Sotelo K, Morilla A, García V, Comas M, Castells X. Cost-Effectiveness of Screening for Open Angle Glaucoma Compared With Opportunistic Case Finding. *J Glaucoma*. 2023 Feb 1;32(2):72-79. doi: 10.1097/IJG.0000000000002132. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36696355.

Cost-Effectiveness of Screening for Open Angle Glaucoma Compared With Opportunistic Case Finding

Alfonso Anton, MD, PhD,*†‡ David Serrano,§ Karen Nolivos,||¶
 Gianluca Fatti, MD,† Natasa Zmuc,# Carlos Crespo,**††
 Toni Monleon-Getino, PhD,‡‡§§ Katia Sotelo, MD,‡ Antonio Morilla, PhD,‡
 Virginia Garcia,‡ Merce Comas, PhD,¶¶ and Xavier Castells, MD, PhD¶¶

Précis: The manuscript evaluates cost-effectiveness of glaucoma screening with imaging devices and telemedicine based on a screening campaign performed in Spain. The screening strategy implemented in our analysis was cost-effective compared with opportunistic case finding.

Introduction: Open angle glaucoma is an asymptomatic ocular disease that represents one of the first causes of blindness. Diagnosis is currently made by opportunistic case finding, usually by community optometrists or general ophthalmologists. The aim of this study was to assess the cost-effectiveness of a screening strategy based on optical coherence tomography and fundus photographs in glaucoma detection.

Materials and Methods: A cost-effectiveness analysis was carried out to compare 2 alternative strategies: opportunistic finding versus screening. A Markov tree model was carried out with 10 health states according to disease progression. Quality-adjusted life years (QALYs) were used as a measure of effectiveness. We included short-term and long-term direct health costs and a discount rate of 3%. We performed a probabilistic sensitivity analysis and several 1-way sensitivity analyses.

Results: The cohort in the screening program entailed an increase in 0.097 QALYs and additional costs of €1187 versus opportunistic finding, with an incremental cost-effectiveness ratio of about €12,214/QALY. The 1-way sensitivity analysis showed that inputs related to age and screening program (cost and detection rate) were those most strongly influencing the results of the analysis. Probabilistic sensitivity analyses showed that the model was robust to significant changes in the main variables of the analysis.

Conclusions: The screening strategy implemented in our analysis was cost-effective compared with opportunistic finding in patients with glaucoma in this Spanish setting.

Key Words: glaucoma, screening, OCT, fundus photographs, cost-effectiveness

(*J Glaucoma* 2023;32:72–79)

Received for publication June 10, 2022; accepted September 21, 2022.
 From the *Research Department, Institut Català de la Retina (ICR);
 †Ophthalmology Service; ‡Epidemiology and Evaluation Department,
 Parc Salut Mar; ‡Universitat Internacional de Catalunya,
 UIC-Barcelona; §Freelance Health Economist; ||Department of
 Medicine, Institut Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM); **GM
 Statistic Department, Universitat de Barcelona; ††Axentia Solu-
 tions; ‡‡Section of Statistics, Department of Genetics, Micro-
 biology, and Statistics, University of Barcelona; §§BIOST3 GRBIO
 (Research Group in Biostatistics and Bioinformatics), Barcelona,
 Spain; and #Zmuc Pharma Consulting, Ljubljana, Slovenia.
 The study was funded by the Fondo de Investigaciones Sanitarias Instituto
 de Salud Carlos III, Spain (PI15/00412).
 Disclosure: The authors declare no conflict of interest.
 Reprints: Alfonso Antón, MD, PhD, Milanésat 21-23, Barcelona 08017,
 Spain (e-mail: aanton@uic.es).
 Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
 DOI: 10.1097/IJG.0000000000002132

Glaucoma is an ocular disease that involves a gradual and irreversible loss of the visual field and is among the first causes of blindness.¹ Some estimates indicate that the disease will affect 111 million people in 2040. The prevalence of glaucoma in Spain is 2.1% in individuals older than 40 years,² similar to that in other Caucasian populations.^{3,4}

Open angle glaucoma (OAG) is an asymptomatic, progressive optic neuropathy that accounts for about 50% of glaucoma blindness.⁵ Because it is asymptomatic, it is frequently detected by opportunistic case finding (OF) at severe stages. Screening strategies seem to be effective in facilitating the diagnosis of OAG at early or less severe stages, but prior evaluations have concluded that there is insufficient evidence to recommend them for OAG.⁵ The evidence on the costs and effectiveness of screening for OAG is certainly limited. In 2008, a systematic review reported the absence of sufficient economic evidence to recommend glaucoma screening or its modality.⁶ In 2015, a meta-analysis of 45 studies showed that teleglaucoma is a highly useful tool for glaucoma screening offering high sensitivity and lower cost than conventional glaucoma.⁷ The optimal tests for glaucoma screening have yet to be defined, but various meta-analyses and systematic reviews have shown the diagnostic precision and capabilities of imaging devices.^{8–10} Because of the problems of using functional tests in screening settings (testing time, learning effect, and lack of sensitivity), there is an increasing tendency to use 1 or more imaging devices and tonometry in screening programs aimed at population triage. A combination of scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Engineering), GDx-VCC images (Carl Zeiss Meditec), and rebound tonometry (Icare, Icare Finland Oy) was able to detect glaucoma cases in population-based screening with a similar cost to conventional detection, a higher detection rate and the important benefit of detecting cases with a lesser degree of damage.¹⁰

Recently, our group performed a study to evaluate a glaucoma screening program, based on imaging devices, in a population-based sample. In this Spanish setting, the campaign was carried out in a primary care center to assess and compare the glaucoma detection rates of optical coherence tomography (OCT) and fundus photographs in a screening setting versus OF.^{11,12} The detection rate and costs of this screening program were used to build, in part, the glaucoma cost-effectiveness model described in this study.

Treatment guidelines for OAG are based on evidence from clinical trials, but contain unresolved issues because of a lack of evidence.¹³ The data on long-term clinical outcomes needed to resolve these issues would be very difficult to obtain through clinical trials because of the long follow-up period required to identify differences in relevant outcomes.

Cost-effectiveness assessment of any health care action can be performed with a variety of methods. Markov models are often used to simulate the clinical course of patients with a particular chronic disease, providing relevant information on future clinical and economic outcomes and additional data to observed data. These models can be timely adaptable and relatively inexpensive and are often the only way to obtain appropriate information on the clinical, economic, and humanistic outcomes of disease management protocols. For all these reasons, we created a Markov model to estimate costs during the long-term course of glaucoma.

The purpose of this study was to perform an economic analysis of an OAG screening program based on imaging devices and telemedicine in a primary care setting and aimed at a population-based sample.¹¹ The analysis used a hypothetical economic model to evaluate the cost-effectiveness of the screening program compared with OF in individuals with at risk of OAG.

MATERIALS AND METHODS

Approach

A Markov model was built to simulate long-term disease progression and to generate predictions of the costs and effectiveness of 2 alternative strategies. In addition, we performed an incremental cost-effectiveness analysis. This type of analysis is useful for quantifying both costs and effectiveness (clinical outcomes), establishing a comparison between 2 or more exclusive alternatives.

Interventions: Opportunistic Detection

The detection rate and costs were evaluated during a 12-month period in the usual and current OF that occurs in the Spanish National Health System. Detection is performed by primary care physicians, optometrists, and/or ophthalmologists at visits. The details of this analysis have been described in a previous publication.¹⁰ All health professionals participating in this process applied their own judgment to indicate exams, tests, or new visits. Usually, primary care doctors refer subjects with high risk for glaucoma to optometrists. Data were based on a review of all visits with a record of “glaucoma” made by a health professional in the Primary Care Center Larrard in Barcelona. A total of 932 glaucoma suspects were identified, and after the performance of tests and a glaucoma consultation, 29 cases of probable glaucoma and 16 cases of ocular hypertension were identified.¹⁰

Interventions: Screening

The screening campaign was implemented at the Primary Care Center Vila Olímpica in Barcelona, and a population-based sample of persons older than 55 years was randomly selected from the National Health System census. Specifically trained nurses and optometrists performed all the examinations. A total of 1006 persons were screened with a health questionnaire, visual acuity, tonometry with an air-puff tonometer (Topcon CT80), OCT images with a portable spectral domain-OCT (iVue, Optovue), and fundus photography including the optic disc and the macula with a nonmydriatic retinograph (Topcon TRC). All data and images were remotely evaluated by ophthalmologists and persons were classified as glaucoma suspects ($n=201$; 19.9%) or nonsuspects ($n=799$; 79.4%). Details of the methods and results have been published elsewhere.^{11,12} A total of 4113 persons were selected at random and invited

to the screening program, of those 1086 were not contacted, 1368 did not agree to participate, 653 agreed but did not come to be examined, and 1006 did participate (24.4% of those selected, 34.5% of those contacted). After screening, all participants were invited to undergo a complete ophthalmic examination at the Glaucoma Service for final classification and definition of the degree of glaucomatous damage at diagnosis based on the result of the visual field of the worst eye. Persons were classified as having mild, moderate, or severe glaucoma when their mean defect in the visual field performed with a Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec) was between 0 and -6 dB, ranged from -6 to -15 dB, or was worse than -15 dB, respectively.

Cost-Effectiveness Model

Two detection alternatives in the primary care setting were included in our analysis: a screening program (see above) versus OF (see above), which represents the current management in the Spanish National Health System for OAG detection. In our model, the screening cohort comprised individuals who would be examined repeatedly every 3 years. Individuals suspected of having OAG, but not diagnosed, remained in an Observation health state. These were individuals without a definite diagnosis who remained in that state until a further diagnostic decision was made. Cases with a confirmed diagnosis would initiate treatment and be followed up for life.

Detection rates used in the model were 3.1% for the OF¹⁰ and 9.4% for the screening program; the value obtained during the screening program described above.¹¹ The distribution of persons according to disease severity is shown in Table 1.

Decision Model

A Markov model was built for long-term estimates, simulating the natural clinical pathway in a certain disease. Like any Markov model, ours was composed of several stages, called “health states,” in which individuals stay for a period of time called a “cycle.” At the end of each cycle, individuals can remain in the state in which they started the cycle or move on to a different health state (disease progression or remission). The probabilities of moving from 1 state to another are called transition probabilities. In each state, the model assigns costs and benefits for each individual according to different interventions and/or the time spent in the health state. The construction of our model was based on the model reported by Burr et al⁵ and Hernández et al⁶ and customized for the data obtained in our environment.

A total of 10 health states were included: no OAG; observation; mild, moderate, and severe OAG with and without treatment (6 health states in total); visual impairment; and death (Fig. 1).

The health states included in the model were considered in terms of disease severity. Each person, according to his/her condition of having or not having a diagnosis of glaucoma, started the model in a normal state or in an undiagnosed OAG state (Table 1). The initial distribution of persons also depended on the alternative considered (OF vs. screening), taking into account the different detection rates associated to each alternative (OF vs. screening).

In following cycles, individuals could develop OAG according to the published incidence. Some of these individuals would be diagnosed and classified by severity (mild, moderate, or severe) and would initiate the treatment.

TABLE 1. Distribution of Individuals by Disease Severity

	Undiagnosed Individuals (Untreated) (%)			Diagnosed Individuals (Treated) (%)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
OF cohort	45.5	11.8	8.6	23.5	6.1	4.5
Screening cohort	0	0	0	69.0	17.9	13.1

Distribution of cases according to the degree of glaucoma at the moment of diagnosis. The OF cohort was obtained in a previous study by Anton et al.¹² The screening cohort was obtained during the recent screening campaign based on OCT, fundus photographs and tonometry. The visual field data were obtained during the second examination performed at the glaucoma department 1–3 months after the screening exam.
OF indicates opportunistic case finding.

As occurs in real life, the model admitted persons who develop OAG but remain undiagnosed, so they move through different health states but with no treatment, implying that the transition between poor health states will be faster than among treated patients.

The transition probabilities used in the model are shown in Table 2. These yearly probabilities in treated patients were adjusted by a risk reduction (RR treated nontreated) because of treatment effectiveness rate.⁵ The absorbing state in the model was death, and individuals could move into this state from any other state within the model. Age-adjusted mortality tables for the Spanish general population were used to establish death ratios. The cycle length was established in 1 year, so transitions between health states occurred once per year. The time horizon included was until patient death (or age above 100 y).

Data Used in the Model

We adopted the perspective of the Spanish National Health System. This health care system provides universal coverage for citizens and foreign nationals and is mainly funded through taxes. However, it is a decentralized system, where each of the 17 Spanish regions controls health planning, public health, and the management of health services.¹⁴

For this reason, the analysis included only direct health costs (screening, visits, examinations, and treatments), using a microcosting approach. Total cost was calculated by multiplying the proportion of used resources by their unit cost and by the units required for each resource. Table 3 shows a summary of the resources used, whereas Table 4 details the total cost estimates for each health state. The model assumed that patients with no treatment, and thus not diagnosed, did not generate a direct cost, because they were not under clinical management. Pharmacological costs were assumed to be the 50% of the total direct costs.¹⁵

Quality-adjusted life years (QALYs) were used to estimate the effectiveness of the screening program among the patients. QALYs are widely used as an effectiveness outcome because they take into account both the quantity and the quality of life years. QALYs were calculated by using a simple formula:

$$\#QALYs = \text{years of life} \times \text{utility value}$$

Table 4 shows the utility values incorporated in our analysis for each health state.¹⁶ The utility value for visual impairment was estimated by subtracting 0.178 from severe utility value. This was done after Burr et al⁵ method based on Gupta et al¹⁷ results.

Deterministic and Probabilistic Sensitivity Analysis

We conducted an incremental analysis to determine the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). ICER was calculated using the following mathematical formula:

$$ICER = \frac{\text{Incremental cost}}{\text{Incremental QALYs}} = \frac{Cost_B - Cost_A}{QALY_B - QALY_A}$$

In this study, B was the screening and A the OF. National and international methodological guidelines for economic evaluation were followed.¹⁸ A deterministic 1-way sensitivity analysis was performed to identify variables that significantly influenced the model outcomes and were represented via a Tornado diagram. A probabilistic sensitivity analysis (PSA) with second-order Monte Carlo

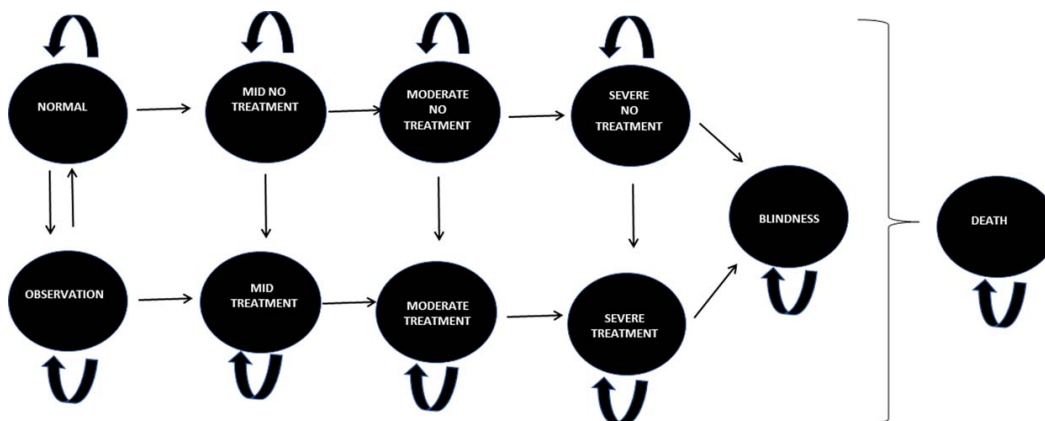


FIGURE 1. Markov model. Health states are represented by ovals (10 in total). Arrows represent possible direction in which individuals can move at the end of each cycle, representing clinical disease progression and depending on the transition probabilities. Figure 1 can be viewed in color online at www.glaucomajournal.com.

TABLE 2. Inputs Included in the Model. Transition Probabilities

Input	Value	Source	Distribution (Values Used to Define the Distribution)
Start age (y)	65	Base-case assumption	55–85
Incidence of glaucoma*	0.031	Anton et al ¹¹	—
Detection rate in screening cohort†	0.091	Anton et al ¹²	0.031–0.191
Progression from mild to moderate	0.25	Burr et al ⁵	—
Progression from moderate to severe	0.11	Burr et al ⁵	—
Progression from severe to visual impairment	0.1	Burr et al ⁵	—
Transition from mild to mild and treated‡	0.041	—	—
Transition from the normal to the observation state	0.45	—	—
Transition from the observation to the normal state	0.125	—	—
RR treated non-treated§	0.65	Burr et al ⁵	0.45–0.75
Mortality	Various	Linked to the Spanish mortality tables of general population by age	effectiveness of glaucoma treatment

*Base-case value for the OF cohort, based on Anton et al.¹¹
 †Base-case value for the screening cohort, based on Anton et al.¹²
 ‡Probability that patient in a mild health state and not diagnosed, thus no treated, becomes diagnosed and moves to the mild health state in the treated group. The same probabilities were assigned to moderate and severe OAG.⁵
 §Effectiveness of glaucoma treatment. Treated patients were benefited by a risk reduction of moving to severe health states.⁵
 RR indicates risk reduction.

simulation was performed. A willingness to pay (WTP) threshold of €25,000 per QALY was used in consonance with Spanish national recommendations.¹⁹ A discount rate of 3% was used for both costs and outcomes.¹⁸

Ethics

This research study fulfilled the tenets of the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the ethics committee of Parc de Salut Mar (Barcelona, Spain) with protocol code 2015/6180/I on January 28, 2016. All participants were informed of the nature of the study and signed a written informed consent form.

RESULTS

The deterministic ICER is presented in Table 5. Compared with OF, the screening cohort was associated with more QALYs (12,017 vs. 111,920) and additional costs per patient (€3670 vs. €2483). The ICER was €12,214 per additional QALY.

The univariate sensitivity analysis is shown by a Tornado diagram in Figure 2. This figure depicts the sensitivity of ICER to changes in selected variables. In our analysis, variables with the strongest impact in the ICER were the starting age of the individuals, the detection rate with screening, the risk reduction of disease progression related to treatment in diagnosed patients, discount in benefits (QALYs), and the mean cost associated with screening per patient and year. Despite a wide range of values for these inputs, the ICER was always below the threshold established in the Spanish setting (Fig. 2).

Multivariate analyses were applied using a PSA (see above). Figure 3 displays the cost-effectiveness scatterplot, which includes all ICERs referring to 1000 Monte Carlo simulations. Around 69% of simulations were below the WTP established by the Spanish setting (€25,000 per QALY), indicating that the results were fairly robust to changes in the input values (Fig. 3). Figure 4 represents the acceptability curve, which is another way of representing the PSA. The probability that screening was more efficient than OF was 45% taking into account the Spanish threshold (Fig. 4).

TABLE 3. Inputs Included in the Model. Resource Uses and Costs (Euros, 2020)

Resource	Unit Cost (€2020)	Mild		Moderate		Severe		Visual Impairment	
		%	n/y	%	n/y	%	n/y	%	n/y
Ophthalmologist visit									
First visit	110.76	100	1	100	1	100	1	100	1
Follow-up	110.76	100	1	100	2	100	4	100	2
Tests first visit									
OCT	15.74	100	1	100	1	100	1	100	1
Visual field	37.44	100	1	100	1	100	1	100	1
Retinography	37.44	100	1	100	1	100	1	100	1
Pachymetry	17.74	100	1	100	1	100	1	100	1
Tests follow-up									
OCT	15.74	100	1	100	2	100	2	100	0
Visual field	37.44	100	1	100	2	100	3	100	

OCT indicates optical coherence tomography.

TABLE 4. Inputs Included in the Model. Costs and Effectiveness

Input	Value	Source
Screening cost	262	Data on file
Test and visits first visit		
Mild	219.1	Table 1
Moderate	219.1	Table 1
Severe	219.1	Table 1
Visual impairment	219.1	Table 1
Test and visits follow-up		
Mild	163.9	Table 1
Moderate	327.9	Table 1
Severe	586.8	Table 1
Visual impairment	221.5	Table 1
Pharmacological costs*		
Mild	82	Varma et al ¹⁵
Moderate	164	—
Severe	293.4	—
Visual impairment	110.8	—
Utilities		
Normal/observation	0.87	Wolfram et al ¹⁶
Mid	0.85	—
Moderate	0.58	—
Severe	0.75	—
Visual impairment	0402	—

*The model assigns a pharmacological cost around 50% of total direct health costs to pharmacological treatment.

DISCUSSION

This study shows that the use of a screening program in a primary care setting may be a cost-effective strategy for the detection of OAG in a cohort of patients at risk. Population screening for OAG may allow early treatment, delaying, or even preventing disease progression and thus reducing the incidence of visual impairment.

Two characteristics of this study offer novel data on cost-effectiveness of glaucoma screening. First, the use of imaging devices and intraocular pressure, with no additional functional test, which was the tendency until recently in any screening study. Second, this study compared active screening with imaging devices and telemedicine with OF. The clinical data used in our analysis were obtained from 2 field studies carried out at primary care settings in the city of Barcelona (Spain). Both studies were aimed at the population at risk for glaucoma, with randomly selected population-based samples.^{11,12} OF was evaluated by quantifying cases of suspected glaucoma identified in one of Barcelona's health areas, with the currently used detection strategy in the Spanish National Health System, which has not changed during the last few decades.¹⁰ Patients visiting primary care physicians, optometrist, or general ophthalmologist were examined and guided by the health professional's criteria and considering concurring risk factors. The electronic database at the primary care center allowed the identification of all such suspected cases with their

examinations and tests during a 12-month period. In that first field study, conventional detection showed a detection rate of 3.1% and the cost of detecting each case was €1435. A screening campaign based on imaging devices, Heidelberg Retina Tomograph and Nervefiber Analyzer GDX and telemedicine, implemented in the same primary care center, had a detection rate of 4.1% and a slightly lower cost per case detected of €1410. The second field study was recently performed in a very similar environment, another primary care center in Barcelona, and used photographs and OCT. The latter is currently considered the most frequently used and also the most precise imaging device for detecting glaucoma.^{9,11,20}

The results obtained in the present study may not be highly conclusive, but we believe they are clinically significant. Several factors that may have increased the costs of the screening method while offering clear benefits to newly diagnosed cases. First, in the screening program cohort, some individuals were diagnosed earlier in the course of the disease than in OF, generating an additional cost for follow-up and treatment compared with the OF cohort. In the latter, there were also individuals with OAG but who were undiagnosed and untreated and with a zero-cost imputation. Undoubtedly, those cases already diagnosed and treated in the screening cohort were more likely to preserve their visual function and quality of life in the future. Second, another additional cost associated with the screening cohort was the mean cost per patient related to screening management. Individuals in this cohort were scheduled to be rescreened every 3 years, so this cost was imputed to all individuals in the "normal" health state every 3 years. In the OF cohort, this cost was not imputed since normal persons in this cohort were not periodically examined. The results showed that a substantial part of this additional cost was saved because of early detection. The results indicated that treating patients at earlier disease stages becomes less costly in the end by preventing transition to more severe health states. Considering an alternative scenario in which rescreening was performed every 5 years, the ICER would fall to €10,866/QALY and then the results would be cost-effective in around 85% of the simulations.

Another very important issue is the ability of QALYs to effectively reflect the real clinical benefits of the early detection of OAG with a screening program. We suggest that the published utility values used in our analysis may not adequately reflect the clinical and real-life changes between health states. Differences between utility values in the normal health state (0.87) and mild OAG (0.85), or between severe OAG and visual impairment (0.58 vs. 0.402) health states were not large and so inevitably the impact of early detection between the 2 detection arms were relatively small. Frequently, the instruments used to assess the utility values in each health state are drawn from an instrument measuring nonspecific disease health-related quality of life (HRQoL). In our study, the utility values were retrieved from the study by

TABLE 5. Incremental Cost-effectiveness Ratio

	Opportunistic Findings	Screening	Difference
Mean Costs (€2020)	2483	3670	1187
Effectiveness (QALYs)	11.920	12.017	0.097
Incremental cost-effectiveness ratio	—	—	12.214 €/QALY

QALYs indicates Quality-adjusted life years.

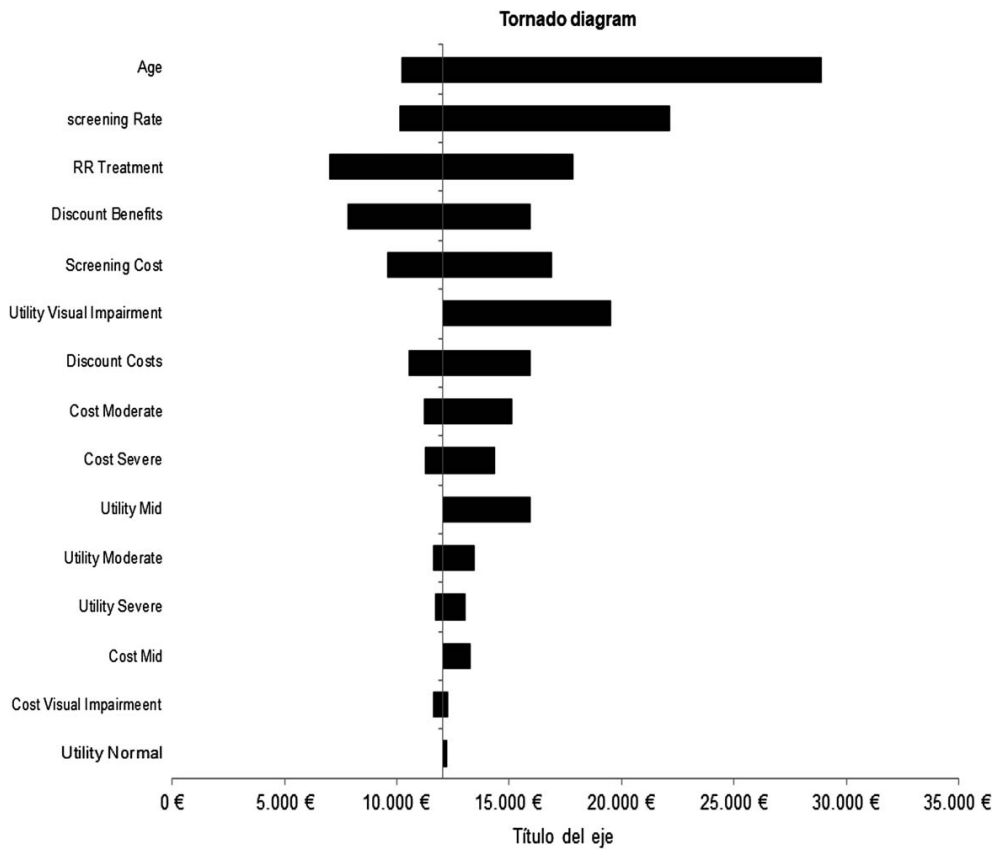


FIGURE 2. One-way sensitivity analysis. Tornado diagram. Horizontal bars show the range in incremental cost-effectiveness ratio when varying each input variable at a time, keeping all the other input variables at their initial (nominal) values. Higher impact variables were the starting age, the reduction of risk of progression related to treatment, discount in benefits (quality-adjusted life years), and the mean cost associated to the screening per patient and year. RR indicates risk reduction.

Wolfram et al¹⁶ who assessed data using the Health Utility Index and the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. The use of quality of life questionnaires specifically designed to detect modifications induced by ophthalmic diseases increases the chance of adjusting utility values to the consequences of progressing glaucoma. Nevertheless, this may not be ideal because glaucoma decreases central vision only in very late stages of the disease, unlike other frequent causes of visual impairment or blindness such as age-related macular degeneration.

Although 1-way sensitivity analyses demonstrated that utility values did not have a strong impact on our results, we estimated an alternative scenario using utility values from Burr et al,²¹ obtained with a preference-based Glaucoma Utility Instrument. With these utility values²¹ we obtained a difference in QALYs of about 0.055 compared with 0.097 in our base case using values by Wolfram et al.¹⁶

Univariate sensitivity analysis was performed via a Tornado diagram shown in Figure 2. The inputs with the strongest impact on the results were the starting age of the population, the detection rate in the screening cohort, and the RR treatment variables, but in all cases, the ICER was below the WTP ratio applied for the Spanish setting (€25,000 per

QALY).¹⁹ These results support the importance of screening strategy parameters on cost-effectiveness analysis, as described above.

The model was fairly sensitive to the screening rate because large differences between the detection rate in the screening versus OF cohort implied a much higher number of diagnosed individuals, generating additional earlier costs than in the OF cohort. Nevertheless, we performed a sensitivity analysis in that input, taking into account a range between 0.041 and 0.191 with an associated ICER in euros of around 10,150–22,138 per QALY, respectively. All these findings should be considered when defining future screening programs.

Fifteen years ago, a thorough review reported that population-based screening could only be cost-effective when aimed at the population at risk.⁵ Our results confirm that screening with imaging devices can be cost-effective in the population older than 55 years. Another study⁸ revised other economic evaluations of screening in OAG with imaging devices and the conclusions were fairly similar to our findings, even though the early versions of OCT used in that study were clearly less capable and precise than that used in present study. Despite the differences among the

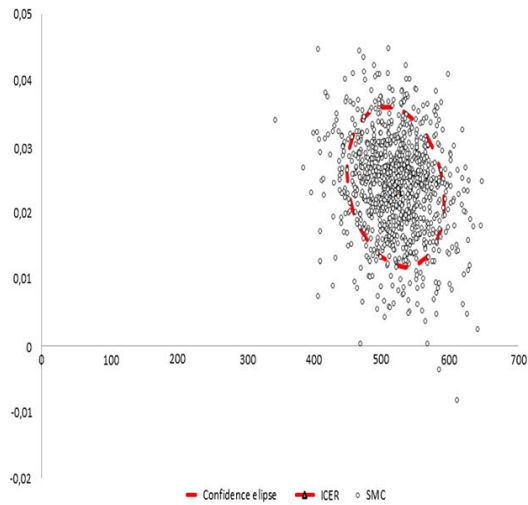


FIGURE 3. Probabilistic sensitivity analysis. Cost-effectiveness scatterplot. It represents all ICERs regarding to 1000 Monte Carlo simulations. ICERs indicates incremental cost-effectiveness ratios; SMC, Montecarlo simulation. Figure 3 can be viewed in color online at www.glaucomajournal.com.

screening programs, the results showed that screening became cost-effective when aimed at the older population, that is, older than 60 years, which has the highest glaucoma prevalence rates, in agreement with our analysis. A recent review by the US Preventive Services Task Force concluded that there is lack of evidence-based data to precisely evaluate the costs and benefits of screening for glaucoma.²² Similarly, the UK National Screening Committee²³ does not recommend screening for glaucoma in adults because of the very limited evidence on the accuracy of screening tests or how screening would improve disease outcomes. The authors agree with both institutions in the need for more

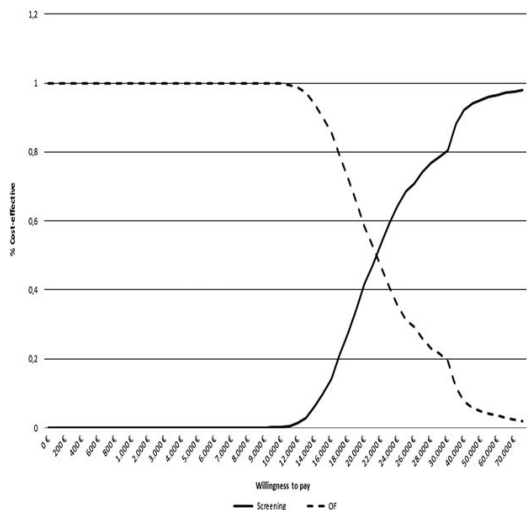


FIGURE 4. Probabilistic sensitivity analysis. Acceptability curve. OF indicates opportunistic case finding.

evidence-based data and hope that the data presented here, and that from more and better studies, will help to clarify this issue in the near future.

The screening strategy applied in this study resulted in an ICER of €12,214/QALY and the estimates of the sensitivity analyses showed that even though this value may vary by modifying certain parameters (eg, age and detection rate) the estimated ICER was robust and below the WTP ratio applied for the Spanish setting (€25,000 per QALY).¹⁹ These figures are slightly lower than the \$27,460 per QALY gained calculated by Thomas et al,⁷ when comparing telemedicine to in-person screening, but are above the estimated incremental cost of €9023 per QALY gained with screening reported by Vaahtotanta et al,²⁴ or the \$1280 found by Tang et al in China.²⁵ Such differences in ICER calculation may be explained by real differences in the examination costs, cost estimation, screening method, or screening setting.

This study has certain limitations. First, the use of QALYs as an effectiveness measure may not reflect all potential benefits of early detection. Utility values between some health states may underestimate the real HRQoL in patients in poor health states. Of note, in diseases that do not shorten life expectancy, such as glaucoma, differences in QALYs are because of HRQoL, and not life years, so it would be important to have more accurate estimates for each health state. However, the use of the cost-utility perspective is very useful to compare and contextualize efficiency between 2 health programs, since the results are comparable (incremental cost per QALY gained). Second, the costs associated with the consequences of the absence of treatment may be underestimated in the model, as the potential benefits of treatments were included but not the associated adverse events that may be related to a decrease in quality of life, as described in some studies.²¹ Finally, the study was performed considering the peculiarities of Spanish National Health System and some of the results may not be applicable to other environments. Differently to the screening detection protocol, the opportunistic detection was performed by primary care doctors, optometrists, or ophthalmologists after their judgment with no previous specific training, protocol, or guidance. This method may have an inherent limitation, the heterogeneous individual decision criteria, but was designed to reflect the real detection capabilities of the health system. Despite these limitations, we believe the results offer solid data on the cost-effectiveness of glaucoma screening with imaging devices applicable in clinics.

In conclusion, a screening strategy applied in a primary care setting, using tonometry, fundus photographs, and OCT images, may be a cost-effective strategy in the general population older than 55 years, considering the WTP per additional QALY gained in the Spanish setting. Our results are sensitive to several screening parameters, including the detection rate, the starting age at screening, and the interval between each screening exam.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank effort and good work of all evaluators, nurses, optometrists, and other personnel participating in the study, including Ana Martínez Palmer, Isaac Alarcón, Josep Tuñi, Olivia Pujol, Saideh Khaal, Alejandra Herranz, Zaida Vega-Lopez, José Manuel Navero, Laura Beltrán, Laura Pinilla, Nathalie Gutiérrez, Nura Najjari, Clara Moramor, Laura Cáceres, and Rosa Chancó.

REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–2090.
2. Antón A, Andrada MT, Mujica V, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13:371–376.
3. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: The blue mountains eye study. *Ophthalmology*. 1996;103:1661–1669.
4. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 1992;99:1499–1504.
5. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, et al. “The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2007;11:8–14.
6. Hernández R, Rabindranath K, Fraser C, et al. Screening for open angle glaucoma: systematic review of cost-effectiveness studies. *J Glaucoma*. 2008;17:159–168.
7. Thomas SM, Jeyaraman M, Hodge WG, et al. The effectiveness of teleglaucoma versus in-patient examination for Glaucoma screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:12.
8. Azuara-Blanco A, Banister K, Boachie C, et al. Automated imaging technologies for the diagnosis of glaucoma: a comparative diagnostic study for the evaluation of the diagnostic accuracy, performance as triage tests and cost-effectiveness (GATE study). *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20:1–168.
9. Fallon M, Valero O, Pazos M, et al. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: a meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2017;62:446–461.
10. Anton A, Fallon M, Cots F, et al. Cost and detection rate of glaucoma screening with imaging devices in a primary care center. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:337–346.
11. Anton A, Nolivos K, Pazos M, et al. Interobserver and intertest agreement in teleglaucoma screening with optic disk photos ancoherence tomography. *J Clin Med*. 2021;10:1–13.
12. Anton A, Nolivos K, Pazos M, et al. Diagnostic accuracy and detection rate of glaucoma screening with optic disk photos, optical coherence tomography images, and telemedicine. *J Clin Med*. 2021;11:216.
13. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th edition - Chapter 2: classification and terminology supported by the EGS Foundation: part 1: foreword; introduction; glossary; chapter 2 classification and terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:73–127.
14. Bernal E, Garcia-Armesto S, Oliva J, et al. Spain: health system review. *Health Syst Transit*. 2018;20:1–179.
15. Varma R, Lee PP, Goldberg I, et al. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:515–522.
16. Wolfram C, Lorenz K, Breitschdel L, et al. Health-and vision-related quality of life in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2013;229:227–234.
17. Gupta V, Srinivasan G, Mei SS, et al. Utility values among glaucoma patients: an impact on the quality of life. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1241–1244.
18. Bastida JL, Oliva-Moreno J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154–170.
19. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ*. 2018;27:746–761.
20. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD008803.
21. Burr JM, Kilonzo M, Vale L, et al. Developing a preference-based glaucoma utility index using a discrete choice experiment. *Optom Vis Sci*. 2007;84:797–808.
22. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for primary open-angle glaucoma: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327:1992–1997.
23. T. U. N. S. Committee. Screening for glaucoma external review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee Title. London (UK), 2019. Available at: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/document/366/download>. Accessed August 2022.
24. Vaahtoranta-Lehtonen H, Tuulonen A, Aronen P, et al. Cost effectiveness and cost utility of an organized screening programme for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:508–518.
25. Tang J, Liang Y, O’Neill C, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of population-based glaucoma screening in China: a decision-analytic Markov model. *Lancet Glob Heal*. 2019;7:e968–e978.