UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN PERIMÉTRICA EN DISTINTOS TIPOS DE GLAUCOMA: SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

TESIS DOCTORAL

Juan Gros Otero

2012

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN PERIMÉTRICA EN DISTINTOS TIPOS DE GLAUCOMA: SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

TESIS DOCTORAL

Juan Gros Otero

DIRECTOR:

Prof. Dr. Miguel Ángel Teus Guezala

2012

Universidad de Alcalá

D. MIGUEL ÁNGEL TEUS GUEZALA, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

Como Director de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que el trabajo titulado "ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN PERIMÉTRICA EN DISTINTOS TIPOS DE GLAUCOMA: SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO", realizado por **D. JUAN GROS OTERO** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintitrés de octubre de dos mil doce.

Universidad de Alcalá

D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Urología y Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. JUAN GROS OTERO** titulado "ESTUDIO DE LA PROGRESIÓN PERIMÉTRICA EN DISTINTOS TIPOS DE GLAUCOMA: SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintitrés de febrero de dos mil doce.

A Ariana

Al Profesor Otero de la Gándara, in memoriam

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Miguel Teus, por darme la oportunidad de realizar la Tesis Doctoral bajo su dirección. Su generosidad, disponibilidad y compromiso a lo largo de toda la elaboración de esta tesis así como su inmensa capacidad de trabajo son un ejemplo para aquellos que nos consideramos sus discípulos.

A mis compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por entrenarme para ser un buen oftalmólogo.

A los doctores Miguel Castejón y Javier Paz, por su participación desinteresada en la evaluación clínica de los campos visuales de esta tesis.

A los tutores de residentes, los doctores Miguel Castejón, Jesús Pareja y Gema Bolívar por invertir tiempo escuchando las cuitas de sus residentes.

A mis compañeros residentes, porque ha sido un placer y una suerte compartir estos años de residencia con gente inteligente, comprometida, trabajadora, creativa y sacrificada como ellos.

A mi padre, que es un hombre bueno, por enseñarme a perseverar y a apreciar todo lo valioso que hay a mi alrededor.

A mi madre, por enseñarme con su forma de vivir que "la ciencia es una excusa" para acercarse a los demás. Y por hacer de nuestra familia su eje.

A mi hermana, porque es la persona más valiente que conozco. Su ejemplo me ayuda a superar mis dudas.

A Ariana, por hacer tuyos mis sueños y por creer siempre en mí. Esta tesis es un tramo más en el camino que llevamos tiempo recorriendo juntos, gracias por venir conmigo. No podría haber encontrado mejor compañera de viaje.

SUMMARY:

Background*:*

The white on white automated perimetry performed on a Humphrey Visual Field Analyzer is used worldwide for the diagnosis and follow up of the perimetric damage developed during glaucoma. Due to the lack of a gold standard among the strategies developed for the diagnosis of perimetric progression, many procedures have been published. One of the latest is the Visual Field Index (VFI).

Open angle glaucomas can be classified depending on the optic nerve head appearance, and correlated to this morfological classification a perimetric and clinical behaviour is expected.

Our purpose is to compare the performance of three different types of glaucoma considering the appearance of the optic nerve head, using the VFI software compared with three other progression analysis systems. The validity of the progression analysis systems has been assessed with the analysis of the behaviour of certain clinical features associated with perimetric progression.

Material and methods:

296 eyes of 153 open angle glaucoma patients under treatment were recruited for this retrospective study. 112 eyes with focal glaucoma, 136 eyes with high pressure glaucoma and 48 eyes with pseudoexfoliative glaucoma. All the available visual fields of these eyes were analyzed with the GPA II software. The visual fields of those eyes that had perimetric strategies and follow ups consistent with this system were then analyzed with two different types of perimetric progression algorithm: the AGIS Score and clinical criteria. Certain clinical data was collected from the medical history to examine the validity of the progression diagnosis showed by the different algorithms.

Conclusions:

A new perimetric follow up algorithm, different from the classical recommendations, is necessary in order to be able to use the GPA-II software.

There are no statistically significant differences between the prevalence of progression of focal and high pressure glaucomas regardless of the algorithm used, but the prevalence of progression differs depending on which algorithm we use.

Of the algorithms of progression studied, the AGIS Score is the most specific one, as its diagnosis of progression has a higher correlation with clinical data related with perimetric progression.

The fact that the different types of glaucoma behave differently depending of the progression analysis system used, may indicate that they are different entities within the same disease.

The VFI rate of progression per se, without statistical analysis, is a better predictor of progression than the level of statistical significance of the VFI rate obtained by the GPA sofware.

I INTRODUCCIÓN.....15

I.1 NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA.....16

I.1.1 Definición.....16

I.1.2 Aspectos socioeconómicos. Epidemiología.....17

I.1.3 Fundamentos de fisiología del humor acuoso.....19

I.1.3.1 Fisiología de la formación del humor acuoso.....20

I.1.3.2 Fisiología de drenaje del humor acuoso.....23

I.1.4 Factores condicionantes de la presión intraocular.....24

I.1.5 Estudio del nervio óptico.....28

I.1.5.1 Anatomofisiología básica de la cabeza del nervio óptico.....28

I.1.5.2 Etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa.....30

I.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA.....32

I.2.1 Clasificación en función de la morfología papilar.....32

I.2.1.1 Glaucoma focal.....33

I.2.1.2 Glaucoma miópico.....34

I.2.1.3 Glaucoma esclerótico senil.....35

I.2.1.4 Glaucoma con aumento generalizado de la excavación.....36

I.2.2 Estudio comparativo de los glaucomas normotensional y de tensión alta.....37

I.2.2.1 Patogenia.....37

I.2.2.2 Características campimétricas.....38

I.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN GLAUCOMA.....40

I.3.1 Métodos morfológicos.....40

I.3.1.1 Oftalmoscopia.....40

I.3.1.2 Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina.....42

I.3.1.3 Láser confocal de barrido.....43

I.3.1.4 Polarimetría láser.....44

I.3.1.5 Tomografía de coherencia óptica.....45

I.3.2 Métodos funcionales.....46

I.3.2.1 Defecto pupilar aferente.....46

I.3.2.2 Electrorretinograma.....46

I.3.2.3 Potenciales evocados visuales multifocales.....47

I.3.2.4 Perimetría.....48

I.3.2.4.1 Fundamentos de perimetría.....48

I.3.2.4.2 Tipos de perimetría.....52

I.3.2.4.3 Tipos de estrategia campimétrica en perimetría estática.....52

I.3.2.4.4 Nuevos modelos de perimetría.....56

I.3.2.4.5 Interpretación de resultados de un campo visual.....58

I.3.2.4.6 Tipos de defecto campimétrico en glaucoma.....63

I.3.2.4.7Diagnóstico de progresión campimétrica en el glaucoma.....65

II JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....85

III OBJETIVOS.....88

IV MATERIAL Y MÉTODOS.....90

IV.1. POBLACIÓN MUESTRAL.....91

IV.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....92

IV.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....92

IV.4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO.....98

IV.5. PROCEDIMIENTOS REALIZADOS.....99

IV.5.1 Recogida de datos de campos visuales en la población final.....99

IV.5.2 Diagnóstico de progresión de daño campimétrico.....100

IV.5.2.1 Análisis de eventos GPA-II.....100

IV.5.2.2 Análisis de tendencias GPA-II:Visual Field Index.....101

IV.5.2.3 Análisis por sistema de clasificación de defectos: Sistema AGIS.....102

IV.5.2.4 Análisis clínico.....104

IV.5.3 Recogida de datos clínicos.....105

IV.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....106

V RESULTADOS.....110

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN INICIAL A ESTUDIO.....111

V.2. ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD DE GPA II A LA POBLACIÓN INICIAL.....112

V.2.1 Análisis descriptivo de la población a la que no pudo aplicarse el GPA II.....112

V.2.2 Análisis descriptivo de las causas de no aplicación de GPA II.....113

V.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO.....114

V.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN TIPOS DE GLAUCOMA.....117

V.4.1 Análisis comparativo de las características perimétricas basales.....117

V.4.2 Análisis comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento..118

V.4.3 Análisis comparativo de las características perimétricas finales.....119

V.4.4 Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con cada uno de los sistemas de evaluación de progresión según el tipo de glaucoma en la población final.....120

V.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....123

V.5.1 Análisis de tendencias de progresión GPA II.....123

V.5.1.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....123

V.5.1.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....123

V.5.1.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....124

V.5.2 Análisis de eventos GPA II.....125

V.5.2.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....125

V.5.2.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....125

V.5.2.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....126

V.5.3 Análisis AGIS.....127

V.5.3.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....127

V.5.3.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....127

V.5.3.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....128

V.5.4 Análisis clínico.....129

V.5.4.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....129

V.5.4.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....129

V.5.4.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....130

V.5.5 Estudio estadístico de la correlación entre el defecto medio basal inicial y variables estudiadas en la población final en conjunto.....131

V.5.6 Estudio estadístico de la correlación entre la presión intraocular basal y variables estudiadas en la población final en conjunto.....136

V.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA HIPERBÁRICO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....141

V.6.1 Análisis de tendencias de progresión GPA-II.....141

V.6.1.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....141

V.6.1.2 Estudio comparativo de las características clínicas.....142

V.6.1.3 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....143

V.6.2 Análisis de eventos GPA II.....144

V.6.2.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....144

V.6.2.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....144

V.6.2.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....145

V.6.3 Análisis AGIS.....146

V.6.3.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....146

V.6.3.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....146

V.6.3.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....147

V.6.4 Análisis clínico.....148
V.6.4.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....148
V.6.4.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....148
V.6.4.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....149

V.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA FOCAL DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....150
V.7.1 Análisis de tendencias de progresión GPA II.....150
V.7.1.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....150
V.7.1.2 Estudio comparativo de las características clínicas.....151
V.7.1.3 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....152
V.7.2 Análisis de eventos GPA II.....153
V.7.2.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....153
V.7.2.2 Estudio comparativo de las características campimétricas finales.....153
V.7.2.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....154
V.7.3 Análisis AGIS.....155
V.7.3.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....155
V.7.3.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....155
V.7.3.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....156
V.7.4 Análisis clínico.....157
V.7.4.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales.....157
V.7.4.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales.....157
V.7.4.3 Estudio comparativo de las características clínicas.....158

V.8. ESTUDIO DEL GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN MEDIANTE ESTADÍSTICO KAPPA SEGÚN POBLACIONES DE GLAUCOMA.....159
V.8.1 Estudio en la población final en conjunto.....159
V.8.2 Estudio en la población con glaucoma hiperbárico.....159
V.8.3 Estudio en la población con glaucoma focal.....160

V.9. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA MEDIANTE CURVAS KAPLAN-MEIER.....161
V.9.1 Análisis de supervivencia para GPA II.....161
V.9.2 Análisis de supervivencia para AGIS.....164

VI DISCUSIÓN.....167

VI.1. ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD DE GPA II A LA POBLACIÓN INICIAL.....168

VI.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN TIPOS DE GLAUCOMA.....170

VI.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....173

VI.3.1 Análisis de tendencias progresión GPA II.....173

VI.3.1.1 Características perimétricas basales.....173

VI.3.1.2 Características perimétricas finales.....175

VI.3.2 Análisis de eventos GPA II.....177

VI.3.2.1 Características perimétricas basales.....177

VI.3.2.2 Características perimétricas finales.....178

VI.3.3 Análisis AGIS.....180

VI.3.3.1 Características perimétricas basales.....180

VI.3.3.2 Características perimétricas finales.....180

VI.3.4 Análisis clínico.....182

VI.3.4.1 Características perimétricas basales.....182

VI.3.4.2 Características perimétricas finales.....182

VI.3.5 Análisis de las características clínicas asociadas a progresión en la población final en conjunto.....184

VI.3.6 Análisis de la correlación entre el defecto medio basal y la presión intraocular basal con las variables clínicas y perimétricas estudiadas en la población final en conjunto.....187

VI.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA HIPERBÁRICO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....189

VI.4.1 Análisis de tendencias de progresión GPA II.....189

VI.4.1.1 Características perimétricas basales.....189

VI.4.1.2 Características perimétricas finales.....190

VI.4.2 Análisis de eventos GPA II.....191

VI.4.2.1 Características perimétricas basales.....191

VI.4.2.2 Características perimétricas finales.....192

VI.4.3 Análisis AGIS.....193

VI.4.3.1 Características perimétricas basales.....193

VI.4.3.2 Características perimétricas finales.....193

VI.4.4 Análisis clínico.....194

VI.4.4.1 Características perimétricas basales.....194

VI.4.4.2 Características perimétricas finales.....195

VI.4.5 Análisis de las características clínicas asociadas a progresión en la subpoblación con glaucoma hiperbárico.....196

VI.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA FOCAL DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN.....197

VI.5.1 Análisis de tendencias progresión GPA II.....197

VI.5.1.1 Características perimétricas basales.....197

VI.5.1.3 Características perimétricas finales.....198

VI.5.2 Análisis de eventos GPA II.....200

VI.5.2.1 Características perimétricas basales.....200

VI.5.2.3 Características perimétricas finales.....201

VI.5.3 Análisis AGIS.....202

VI.5.3.1 Características perimétricas basales.....202

VI.5.3.3 Características perimétricas finales.....202

VI.5.4 Análisis clínico.....203

VI.5.4.1 Características perimétricas basales.....203

VI.5.4.3 Características perimétricas finales.....203

VI.5.5 Análisis de las características clínicas asociadas a progresión en subpoblación con glaucoma focal.....204

VI.6 ESTUDIO DEL GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN MEDIANTE ESTADÍSTICO KAPPA SEGÚN POBLACIONES DE GLAUCOMA.....205

VI.7 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA MEDIANTE CURVAS KAPLAN-MEIER.....208

VII CONCLUSIONES.....210

VIII BIBLIOGRAFÍA.....213

Introducción

I.1 NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA:

I.1.1 DEFINICIÓN:

El término glaucoma, según la Real Academia de la Lengua, deriva del griego, y significa “verde claro, por el color verdoso que toma la pupila en esta afección”. [1] Asimismo, define al glaucoma como una “enfermedad del ojo, caracterizada por el aumento de la presión intraocular, dureza del globo del ojo, atrofia de la papila óptica y ceguera”. [1]

Desde el punto de vista oftalmológico, la definición de glaucoma se ve ampliada para considerar al glaucoma como un grupo de enfermedades que comparten unas características básicas determinadas como son la atrofia del nervio óptico, puesta de manifiesto por un adelgazamiento del anillo neurorretiniano de la cabeza del nervio óptico; una pérdida de campo visual asociada a esta atrofia; y la relación de estos hechos patológicos con la presión intraocular (PIO). [2]

De todos los factores de riesgo asociados al desarrollo de glaucoma, tanto primario como secundario, de ángulo abierto o cerrado, la PIO elevada, permanece como el factor etiológico más importante. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, una PIO dentro del rango considerado como normal, puede tener un carácter deletéreo sobre un nervio frágil. Es por esto, por lo que a pesar de bajar la presión hasta situarla por debajo de la presión normal, no podemos hablar de un rango de presión que pueda considerarse seguro por completo.

I.1.2 ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS. EPIDEMIOLOGÍA:

En 2006, Quigley et al [3] publicaron un estudio donde estimaban la población afecta de glaucoma para 2010 y 2020, basándose en los estudios publicados hasta ese momento. Para 2010 preveía 60.5 milllones de pacientes afectos de glaucoma en todo el mundo, siendo China el país donde se encontraba la mayor prevalencia. Cuando subdividía por categorías, el glaucoma de ángulo cerrado predominaba en China, mientras que el de ángulo abierto era el principal tipo entre la población caucásica. La estimación de la prevalencia del glaucoma a nivel mundial era de 1.96% para el glaucoma de ángulo abierto y de 0,69% para el de ángulo cerrado, a la vez que estimaban en ocho millones y medio los pacientes con ceguera bilateral secundaria a glaucoma.

Todos estos parámetros aumentaban en las estimaciones para 2020, principalmente por el envejecimiento de la población, estimando un crecimiento de un 30% en una sola década del número de pacientes afectos de glaucoma en el mundo.

Estos datos están en consonancia con lo publicado por el mismo autor diez años antes donde ya colocaba al glaucoma como segunda causa de ceguera a nivel mundial, sólo por debajo de la catarata. [4]

Existen gran cantidad de estudios que analizan la prevalencia de glaucoma en diferentes poblaciones a lo largo del mundo. [3] Con respecto a la población española, Antón et al [5] estima una prevalencia del glaucoma de ángulo abierto del 2,1%.

Con respecto a las modificaciones interraciales en la prevalencia de glaucoma, los pacientes de raza negra tienen una prevalencia superior de glaucoma de ángulo abierto, con respecto a hispanos, asiáticos y caucásicos. [6-8] Por otro lado, en el caso del glaucoma de ángulo cerrado, la mayor prevalencia conocida corresponde a los esquimales. Las diferentes poblaciones asiáticas tienen prevalencias variables de glaucoma de ángulo

cerrado, situándose todas ellas por delante de las poblaciones de origen caucásico. [9] En todo caso, es necesario tener en cuenta que los datos de cálculo de prevalencia o las comparaciones que se realicen entre los artículos publicados pueden estar artefactados por diversos factores, siendo el más importante la diferente definición de glaucoma aplicada en cada estudio. [10,11]

La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad en los dos tipos de glaucoma [9] y es más frecuente entre las mujeres.[3] Éste último factor parece estar condicionado por la mayor longevidad de las mujeres, y en el caso del glaucoma de ángulo cerrado, parece existir además una predisposición anatómica.[9]

El estudio de las bases genéticas del glaucoma ha sido amplio a lo largo de las últimas décadas[12,13], pero no siempre están claros los mecanismos precisos de la herencia ya que parece que dependen de una herencia poligénica que presenta una penetrancia incompleta y estarán sometidos a influencias ambientales para su desarrollo. A pesar de ello, es conocida la influencia de los antecedentes familiares en el desarrollo de glaucoma, habiéndose descrito la prevalencia entre hermanos de pacientes como de un 10%.[14]

Por último, con relación a los factores de riesgo para el glaucoma es interesante destacar la subdivisión que hacen de éstos diversos autores, definiendo unos factores de riesgo específicos para la progresión del glaucoma, tema central de esta tesis doctoral, como son: raza negra, edad avanzada, severidad de daño campimétrico al diagnóstico, ausencia de cumplimiento terapéutico, PIO elevada, hemorragias de disco, presión de perfusión, historia de enfermedad cardiovascular y espesor corneal central en casos de GPAA de presión alta.[2,15]

I.1.3 FUNDAMENTOS DE FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO:

Como se dijo en la introducción, es la PIO excesivamente alta para la salud de un determinado nervio óptico, el principal factor condicionante del desarrollo de glaucoma. Los principales factores condicionantes de la PIO están interrelacionados mediante la ecuación de Goldmann modificada por Brubaker [16]:

$$F= (P_o-P_e)\ C+U$$

Donde F corresponde a la formación del acuoso, P_o es la PIO del ojo en mmHg, P_e es la suma de presiones externas del ojo (presión venosa epiescleral y de tejidos circundantes) en mmHg, C es la facilidad de drenaje de acuoso en, y U es la suma de vías de drenaje independientes de la presión en µL/min/mmHg. Por tanto, es la correlación entre los factores que influyen en la formación y el drenaje del humor acuoso, el principal factor condicionante de la PIO.

Aparte de este hecho, el humor acuoso tiene varias funciones, que aparecen resumidas en la siguiente tabla.

Tabla 1: Funciones del humor acuoso

Aporte de oxígeno y nutrientes a córnea, iris y cristalino
Retirada de sustancias tóxicas y residuos metabólicos de dichas estructuras
Creación de estructuras ópticas claras para la visión
Mantenimiento del tono ocular
Facilitar la respuesta inmune en caso de infección/inflamación

Seidel fue el primer oftalmólogo en describir la circulación del humor acuoso al conectar un sistema de tinte azul al ojo de un conejo[17] . Actualmente es bien conocido que la formación del humor acuoso corre a cargo del epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior para luego pasar a través de la pupila a cámara anterior y salir del ojo a través de dos sistemas: vía canalicular (83-96%) a través del trabeculum y vía uveoescleral (5-15%) a través del estroma iridiano y del músculo ciliar.[18,19]

I.1.3.1 Fisiología de la formación del humor acuoso:

I.1.3.1.1 Composición química:

La composición del humor acuoso viene condicionada por los mecanismos de formación del mismo que describiremos más adelante.

Las moléculas grandes, como las proteínas, están presentes en un menor porcentaje con respecto al plasma, dado que su paso a cámara anterior se ve limitado por el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares. Esta barrera también condiciona la presencia de sustancias hidrosolubles de menor tamaño en cámara anterior (creatinina, urea); en cambio, las sustancias liposolubles no sufren este bloqueo al moverse por difusión a través de las membranas celulares.

Los iones Na^+ y HCO_3^-, presentan una concentración en cámara anterior más baja que la del plasma, mientras que el ion Cl^- presenta una concentración mayor.

Con respecto al resto de componentes, conviene destacar al ácido ascórbico, presente en alta respecto al plasma. Esta diferencia se ha postulado que se produce al intervenir en la eliminación de reactivos derivados de la oxidación por luz ultravioleta. [20,21]

I.1.3.1.2 Mecanismos de producción:

a) Ultrafiltración:

Condicionada por la diferencia barométrica PIO-presión capilar y el gradiente de presión oncótica, es el factor principal para el movimiento de sustancias de los capilares al estroma ciliar.

b) Transporte activo:

A pesar de que se desconoce al mecanismo último de la formación del humor acuoso, este sistema, dependiente de consumo de energía, es crítico en la síntesis del humor acuoso.

Tampoco conocemos con exactitud qué iones sufren transporte activo en el epitelio no pigmentado de los procesos ciliares, pero varios autores han señalado al transportador Na^+-K^+ ATPasa como el proceso llave para la formación del humor acuoso.[22-24]

Tanto el agua como el cloro contenido en el humor acuoso acceden a cámara posterior, en un determinado porcentaje, siguiendo el gradiente creado por el transporte de sodio, pero en los dos casos han sido publicados fenómenos de transporte activo que cooperan en dicho proceso.

Con respecto al bicarbonato se desconoce el mecanismo exacto de liberación del mismo en el humor acuoso, pero algunos autores postulan la presencia de un mecanismo de transporte activo.

Por último, en estudios animales, se ha descrito el transporte activo de ácido ascórbico asociado al transporte de sodio.[2]

c) Difusión:

Este fenómeno de paso de sustancias entre tejidos siguiendo un gradiente de concentración es el responsable de la mayor similitud de composición entre el humor acuoso de cámara anterior y el plasma respecto al de cámara posterior. Ocurre al bañar el humor acuoso el cristalino, cuerpo ciliar, iris, córnea, trabeculum y vítreo. [2]

I.1.3.1.3 Factores modificadores:

La síntesis del humor acuoso fluctúa a lo largo del día, siendo mayor por la noche y menor a primera hora de la mañana. El mecanismo de control central se desconoce, así como la influencia de las hormonas, aunque se encuentra bajo investigación la influencia de los corticoides. Por último, se ha publicado un descenso de la síntesis de humor acuoso con la edad. [25]

I.1.3.2 Fisiología de drenaje del humor acuoso:

El drenaje del humor acuoso se realiza a través de dos vías, la convencional o canalicular, responsable del 83-96% del total, y la vía uveoescleral responsable del 5 al 15%.[26]

La primera de ellas sigue el trayecto trabeculum-canal de Schlemm-venas epiesclerales, y aunque durante mucho tiempo fue considerado un sistema de filtrado simple, en la actualidad se propone un fundamento hidráulico del mismo dependiente de el pulso ocular, los movimientos oculares y el parpadeo. [26]

La vía uveoescleral está basada en el drenaje que se realiza a través del cuerpo ciliar y la base del iris para drenar luego en el espacio perineural y perivascular de los tejidos de la órbita, así como en la esclera. Su principal factor condicionante es el tono del músculo ciliar.

El drenaje del humor acuoso disminuye con la edad y está sujeto a control neurohormonal, pero al contrario que la síntesis, no parece fluctuar a lo largo del día. [26]

I.1.4 FACTORES CONDICIONANTES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR:

I.1.4.1 Edad:

En diversos estudios se ha visto un aumento de la PIO con la edad, si bien es cierto, que existen otros estudios donde la influencia de la edad en los niveles de PIO era menor. Esta disparidad de datos hace pensar en que la influencia de la edad sobre la PIO requiere de mayor estudio. [27,28]

I.1.4.2 Sexo

La influencia del género en la PIO no está clara, existiendo datos contrapuestos en la literatura. [29,30]

I.1.4.3 Raza

Los individuos de raza negra tienen unos niveles de PIO más altos en comparación con otras razas[31,32], si bien se desconoce si esta diferencia está producida por factores genéticos o ambientales.

I.1.4.4 Herencia

Los antecedentes familiares y la carga genética de los pacientes con glaucoma están siendo objeto de estudio exhaustivo, los resultados obtenidos por el momento indican una herencia de tipo poligénico con penetrancia incompleta e influencia ambiental. [12-14]

I.1.4.5 Fluctuación:

La fluctuación de los valores de la PIO está incrementada en los pacientes con glaucoma con respecto a personas sanas, principalmente a expensas de la modificación de la formación del humor acuoso. [33,34] Este hecho cobra especial importancia en los pacientes con glaucoma de presión normal, dado que es posible que la toma de PIO obtenida en la consulta no sea la PIO máxima a lo largo del día. [35]

I.1.4.6 Factores cardiovasculares:

La PIO está asociada con la tensión arterial de manera que grandes cambios en la tensión arterial se correlacionan con pequeños cambios en los valores de la PIO.[36] Leske ha publicado recientemente dos estudios donde correlaciona la hipotensión arterial y la caída de presión de perfusión con progresión en glaucoma.[37,38]

I.1.4.7 Ejercicio:

La disminución de la PIO observada con el ejercicio está en relación con la acidosis metabólica generada y la disminución de la osmolaridad sistémica.[39]

I.1.4.8 Refracción:

En la literatura encontramos estudios que recogen la asociación de niveles más elevados de PIO con una mayor longitud axial y miopía. [40-42]

I.1.4.9 Causas secundarias de aumento de PIO:

La clasificación clásica de los glaucomas tenía en cuenta la existencia de una patología ocular o sistémica conocida para clasificar la enfermedad en primaria, cuando el glaucoma no tenía ningún proceso patológico asociado, y secundaria, cuando sí que lo tenía.

Atendiendo a esta clasificación, existe una gran variedad de procesos que condicionan un aumento de la presión intraocular, tanto en los glaucomas de ángulo cerrado como en los de ángulo abierto. Cada uno de estos glaucomas tienen sus características etiopatogénicas y clínicas propias, pero a continuación los enumeraremos de forma resumida, ya que no forman parte del ámbito de estudio de esta Tesis Doctoral.

- Glaucomas secundarios de ángulo cerrado:

a) Por mecanismo de tracción anterior: glaucoma neovascular, síndromes irido-córneo-endoteliales (ICE), distrofia polimorfa posterior, inflamación, aniridia, crecimiento epitelial/fibroso sobre trabeculum y queratoplastia penetrante.

b) Por mecanismo de empuje posterior: glaucoma por bloqueo ciliar, quistes de iris o cuerpo ciliar, tumores intraoculares, nanoftalmos, hemorragia supracoroidea, efusión uveal, indentación esclera, retinopatía del prematuro.

- Glaucomas secundarios de ángulo abierto:

En la siguiente tabla se recogen los tipos de glaucoma secundario de ángulo abierto

Tabla 2: Tipos de glaucoma secundario de ángulo abierto

Glaucoma pigmentario	Glaucoma asociado a hemorragia intraocular
Glaucoma pseudoexfoliativo	Glaucoma uveítico
Glaucoma cortisónico	Glaucoma por neoplasia intraocular
Glaucoma inducido por el cristalino	Glaucoma por aumento de la presión venosa epiescleral
Glaucoma traumático	Glaucoma tras cirugía de la catarata
Glaucoma tras vitrectomía	

I.1.5 ESTUDIO DEL NERVIO ÓPTICO:

I.1.5.1 Anatomofisiología básica de la cabeza del nervio óptico:

La cabeza del nervio óptico puede dividirse en cuatro partes: región superficial, región prelaminar, región laminar y región retrolaminar. En todas las regiones encontraremos axones, vasos sanguíneos y tejido glial de soporte.

El número de axones en el nervio óptico oscila entre los 770.000 y 1.700.000, con una tasa de pérdida de axones en personas sanas de alrededor de 5000 al año. Su distribución anatómica desde la retina hasta el nervio óptico está configurada de manera que las fibras más periféricas se cubren por las más centrales conforme se acercan al nervio óptico, así las fibras más centrales al acodarse para salir por el nervio óptico delimitan la excavación papilar.[193] Asimismo es importante destacar la distribución de las fibras nerviosas en la retina, donde las fibras maculares y nasales a mácula siguen una distribución radial directa hacia nervio óptico, mientras que las temporales a mácula y las de las hemirretinas superior e inferior siguen un trayecto arciforme.

a) Región superficial:

Tiene como límite anterior la zona de contacto del nervio óptico con el vítreo, y como límite posterior la región donde los haces de axones han completado el giro de 90º desde el plano retiniano y alcanzan la coroides.[193]

b) Región prelaminar:

Se denomina al tramo del nervio que recorre el espacio desde retina hasta coroides. En esta zona aumenta el componente astroglial en comparación a la región superficial.[193]

c) Región laminar:

Se trata de la porción de nervio contenida en la lámina cribosa. La lámina cribosa es una estructura de tejido conectivo perforada por un número variable de poros, alrededor de 600, con un diámetro de entre 10 y 100 micras, a través de los cuales pasan los axones. Dichos poros tienen un tamaño mayor y son más numerosos en los sectores superior e inferior, a la vez que tienen un tejido de sostén más débil, por lo que parecen ser más susceptibles al aumento de presión intraocular. Los poros de los sectores nasal y temporal tienen las características opuestas: menor número, menor diámetro y mayor cantidad de tejido conectivo, por lo que son más resistentes.[193]

d) Región retrolaminar:

La región retrolaminar se denomina al trayecto del nervio óptico posterior a la lámina cribosa. A partir de esta región el calibre del nervio aumenta por la mielinización de los axones a cargo de los oligodendrocitos.[193]

I.1.5.2 Etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa:

La etiopatogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa ha sido objeto de estudio desde diversos puntos de vista, sin que ninguno de los mecanismos estudiados haya sido descrito como el definitivo. Quigley [43] ha sistematizado las teorías etiopatogénicas existentes en tres grupos en función de tres preguntas: dónde se dañan las células ganglionares, qué daña las células ganglionares y cómo mueren las células ganglionares.

La localización principal del daño se ha propuesto que se sitúa en la región laminar de la cabeza del nervio óptico, donde se produce un bloqueo del flujo axonal bidireccional que provoca la degeneración retrógrada del soma y anterógrada del trayecto axonal.[44,45] Además, se ha descrito la elevación de los niveles de óxido nítrico a este nivel.[46] Una localización secundaria del daño axonal es la retina, como postulan algunos autores por daño secundario a niveles altos de glutamato intravítreo e intrarretiniano.[47]

Las estructuras dañadas en la neuropatía óptica glaucomatosa engloban a todas aquellas que conforman el nervio óptico: células ganglionares, vasos y matriz extracelular.

Las células ganglionares principales de la retina humana son las células magnocelulares seguidas por las parvocelulares en una proporción 1:8, las primeras transmiten información de movimiento y escotópica, mientras que las segundas llevan la información concerniente al color y la agudeza visual. El daño glaucomatoso parece focalizarse principalmente en las células magnocelulares, pero se desconoce si esto se produce por el mayor tamaño de células de este subtipo, por una mayor susceptibilidad intrínseca al daño o por su disposición en una localización de la lámina cribosa más frágil.[48]

Las estructuras extraaxonales también se ve modificada, al producirse una activación de los astrocitos, una alteración en la elastina y una disminución de la microvasculatura de la cabeza del nervio óptico.[49,50]

La etiología vascular del daño glaucomatoso es una de las teorías clásicas de la neuropatía óptica glaucomatosa. Diversas alteraciones relacionadas con el sistema cardiovascular se han asociado con el glaucoma: la hipertensión arterial parece tener un efecto protector frente al glaucoma en pacientes jóvenes, mientras que en los pacientes ancianos parece ser un factor de riesgo[51], asimismo el vasoespasmo periférico se ha asociado con el glaucoma normotensional[52], mientras que la diabetes y la migraña presentan asociaciones contrapuestas en la literatura. Pero el factor que parece ser más importante es la alteración en la autorregulación vascular a nivel de la cabeza del nervio óptico, que sigue bajo estudio.[53] A pesar de los múltiples factores vasculares involucrados, existen dudas acerca del mecanismo real implicado en el daño vascular en el glaucoma, ya que no se aprecia daño difuso en otros tejidos oculares secundario a isquemia, no se ha encontrado asimetría en la irrigación que justifique la asimetría del glaucoma en un mismo paciente y no existen otros signos de isquemia crónica como pueden aparecer en otros cuadros de microangiopatía.[2]

Habiendo descrito los distintos mecanismos de daño tisular, los expertos parecen postular como vía final común de muerte celular la apoptosis de las células ganglionares. Los procesos fisiopatológicos de daño que conducen a esta apoptosis requieren de más estudios.[2]

I.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA

Como dijimos al comienzo de la introducción, el término glaucoma engloba a un conjunto de enfermedades diversas, que han sido clasificadas para su estudio según diversos criterios. Describiremos a continuación dos sistemas de clasificación de los glaucomas que han servido para definir la población de estudio de esta Tesis Doctoral.

I.2.1 CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA MORFOLOGÍA PAPILAR:

La descripción de la morfología papilar como criterio de clasificación de los glaucomas tiene en cuenta las características del nervio óptico observadas mediante oftalmoscopia o fotografía del fondo de ojo.

Los precursores de esta clasificación fueron Spaeth, Geijssen y Greve [54-56], y a partir de sus trabajos fueron Nicolela et al quienes definieron cuatro tipos de morfología papilar en glaucoma claramente identificables[57-58]: focal, miópico, esclerótico senil y aumento generalizado de la excavación.

I.2.1.1 Glaucoma focal:

La papila en estos casos se caracteriza por una pérdida localizada y muy marcada del anillo neurorretiniano en los polos superior y/o inferior sin alteración en otras zonas.[59] Las zonas de pérdida de anillo neuroretiniano se acompañan de áreas focales de hipofluorescencia sugestivas de áreas de isquemia. Presenta más frecuentemente que otros tipos de glaucoma, hemorragias en la papila, siendo éstas un signo indirecto de progresión de la enfermedad.[54-58]

Aparece más frecuentemente en mujeres y en pacientes de mayor edad que los casos de papilas miópicas o con aumento generalizado de la excavación. En estos pacientes se ha visto una mayor prevalencia de migraña y de alteraciones de la agregación plaquetaria, así como una mayor frecuencia de hipertensión y patología cardiovascular.

Los valores de presión intraocular están más frecuentemente dentro del rango considerado normal o tan sólo levemente elevados.[54-58]

El daño campimétrico asociado característico es de un escotoma profundo bien delimitado, más frecuentemente localizado en el hemicampo superior, congruente con una mayor prevalencia de daño del polo superior de la papila, que respeta el rafe horizontal y que amenza frecuentemente a la fijación. Además, en estudios que analizan la progresión de este tipo de glaucoma, el porcentaje de progresión está por encima de los pacientes con glaucoma miópico y esclerótico-senil, siendo comparable a la de los pacientes con glaucoma con aumento generalizado de la excavación [60]. Al estudiar la tasa de progresión perimétrica medida mediante regresión lineal de la DM, encontramos que la tasa de los glaucomas focales se encuentra por encima de la de los glaucomas con daño difuso y esclerótico-senil [237].

El curso clínico de estos pacientes puede cursar con fases de empeoramiento y otras de estabilidad, no siendo infrecuente que los pacientes refieran disminución de la agudeza visual secundaria al defecto perimétrico.

I.2.1.2 Glaucoma miópico:

Las papilas miópicas se caracterizan por su forma oblícua, con un adelgazamiento del anillo superior, inferior o ambos, junto a una atrofia parapapilar (creciente miópico) temporal.

Al igual que en el resto de tipos morfológicos de papila, comparado con pacientes sanos existe un aumento de la resistencia al flujo de la arteria central de la retina.[54-58]

Afecta principalmente a varones más jóvenes que el resto de tipos morfológicos.

El patrón de afectación campimétrica es en forma de escotomas profundos bien delimitados de localización central, pero con una menor frecuencia de amenaza a la fijación como es el caso de los pacientes con glaucoma focal. Tampoco existe una preferencia de daño por la zona superior o inferior del campo visual. Este tipo de glaucoma tiene una tasa de progresión inferior a los glaucomas focales y a los que presentan una atrofia generalizada de la papila.[54-58]

I.2.1.3 Glaucoma esclerótico senil:

El aspecto de la papila en estos casos es de un anillo neurorretiniano de aspecto apolillado con una pendiente suave, acompañado de atrofia peripapilar y esclerosis coroidea generalizada. Estas características junto al frecuente desarrollo de palidez papilar a lo largo de la evolución del proceso, y a una mayor incidencia de hemorragias en astilla han sido los argumentos que han llevado a algunos autores a considerar una etiopatogenia vascular subyacente a este subtipo de glaucoma. El desarrollo de palidez papilar dificulta el diagnóstico de progresión en función de la funduscopia, a la vez que es responsable, en ocasiones, de la discrepancia entre el estado de la papila, aparentemente muy dañando, y el defecto campimétrico.[54-58]

Afecta a pacientes de edad avanzada con una aparente mayor frecuencia entre las mujeres, que algunos autores ha achacado a la mayor esperanza de vida de éstas [56] y presentan una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y patología cerebrovascular, así como una mayor prevalencia de hipertensión arterial. En estudios que analizan la resistencia vascular, este tipo de glaucoma presentaba un aumento de la resistencia al flujo en los vasos estudiados, por encima de la resistencia al flujo encontrada en los demás tipos de glaucoma. Además los estudios con angiografía revelan un retardo del relleno coroideo en este tipo de glaucomas, así como en los glaucomas miópicos.[54-58]

Los defectos campimétricos son de tipo difuso o focal, pero en este último caso no es frecuente la amenaza de la fijación. Estos defectos son más estables que los que aparecen en otro tipo de glaucomas, siendo menor la tasa de progresión.[54-58,60,237]

I.2.1.4 Glaucoma con aumento generalizado de la excavación:

Se caracterizan por un aumento difuso del cociente excavación/papila sin daño focal alguno en el anillo neurorretiniano.

Aparece en pacientes más jóvenes, como en el caso de los pacientes con glaucoma focal, y es característica su asociación con unos niveles elevados de presión intraocular.[54,58] A su vez, se desarrolla en los glaucomas infantiles, pero este aumento de excavación en niños se caracteriza por poder ser reversible tras una intervención terapéutica adecuada.[194,195]

El defecto campimétrico típico se caracteriza por una disminución difusa de la sensibilidad, y estos ojos cuentan con una mayor tendencia a la progresión, de manera similar al caso del glaucoma focal.[54-58]

I.2.2 ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL GLAUCOMA NORMOTENSIONAL FRENTE AL GLAUCOMA DE TENSIÓN ALTA:

I.2.2.1 Patogenia:

El estudio de la patogenia del glaucoma normotensional surge desde el momento en que Von Graefe en 1858 describe el primer caso de daño papilar en presencia de una presión intraocular normal.[61]

A grandes rasgos podemos dividir las teorías acerca de la patogenia en dos grupos: aquellos que postulan una mayor vulnerabilidad local del disco en pacientes con glaucoma de tensión normal[62,63], frente a los que defienden un sustrato fisiopatológico diferente entre los pacientes con glaucoma normotensional y el de tensión alta.[64,65]

La búsqueda de un sustrato fisiopatológico diferente entre los dos tipos de glaucoma se ha dirigido hacia la existencia de alteraciones vasculares que justificaran el daño neuronal en ausencia de unos niveles de PIO claramente nocivos. En este sentido existe evidencia científica de la diferencia entre ellos en diversos factores como son una mayor prevalencia de hipercoagulabilidad, alteraciones en el control tensional arterial[62], aumento de viscosidad sanguínea, hipercolesterolemia, hiperlipidemia[66], enfermedad vascular carotídea[67], migraña[57], vasoespasmo y alteraciones vasculares retinianas y coroideas[68] en los pacientes con tensión normal.

El problema surge porque existe también evidencia científica en el sentido opuesto, es decir, con las mismas características de estudio, no se ha encontrado evidencia de diferencias entre estas dos poblaciones[69-71]. Por esta razón, actualmente diversos autores ponen en duda la existencia de un sustrato fisiopatológico claramente diferenciado[2].

Aparte de los factores previamente mencionados que se encuentran bajo discusión en el momento actual, existen otros que se han relacionado con el desarrollo de glaucoma normotensional, como son la hipotensión arterial

nocturna[72] y alteraciones en el ciclo del sueño[73], ambas consideradas en el momento actual como factores de riesgo. El sustrato genético de este subtipo de glaucoma, junto con ciertas asociaciones descritas con parámetros indicadores de actividad autoinmune siguen bajo estudio.

I.2.2.2 Características campimétricas:

Araie en una revisión de hace unos años[63], recuerda la recomendación hecha por Chauhan en 1989[74] acerca de la necesidad de empatar las poblaciones de glaucoma normotensional con las de glaucoma de tensión alta que se quieran comparar con el fin de que los resultados tengan validez. Este empate puede realizarse por el grado de daño funcional (campimétrico) o por la cantidad de daño estructural (alteración de la cabeza del nervio óptico). Esta recomendación se presentó dada la posibilidad de realizar comparaciones entre estos dos grupos en diferentes estados de la enfermedad que artefactuaran los resultados obtenidos con respecto a las características campimétiricas: los glaucomas con mayor presión se diagnosticarán antes que los de presión normal, que serán diagnosticados en el momento en el que el paciente refiera una alteración del campo visual.

Bajo esta premisa de estudio, autores como Caprioli, Spaeth[75], Drance[76], Chauan[77], y Airaksinen[78] han descrito el escotoma típico del glaucoma de tensión normal como profundo, bien definido, cercano a la fijación y generalmente en el cuadrante nasal y superior, frente al de tensión alta que se caracteriza por ser menos profundo y más difuso (retracción concéntrica del campo visual).

Además de presentar escotomas diferenciados, el glaucoma de tensión alta presenta alteraciones en la sensibilidad al color foveolar y parafoveolar[79-80].

Con respecto a la velocidad de progresión, ambos grupos presentan una tasa de progresión alrededor del 50% a los cinco años, con independencia de la utilización de tratamiento hipotensor, si bien las tasas de progresión

publicadas en la literatura oscilan entre el 13 y el 75% para los glaucomas de tensión alta y el 37 y el 80% en los glaucomas de tensión normal[63,81]. Merece la pena destacar que aquellos pacientes que presentan progresión campimétrica en el glaucoma normotensional, generalmente es lenta [181,199,207], siempre y cuando no se asocie con crisis hemodinámicas, cuando puede producirse un empeoramiento marcado en un periodo corto de tiempo.

I.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN GLAUCOMA

Las herramientas de las que disponemos para el diagnóstico y el seguimiento del daño que se produce en el glaucoma puede dividirse en dos grandes grupos: los métodos morfológicos, es decir aquellos que analizan las alteraciones estructurales en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas que se desarrollan en el curso de la enfermedad; y los métodos funcionales, que evalúan la pérdida producida por la enfermedad a través de pruebas que estimulan la vía visual y valoran su integridad.

I.3.1 MÉTODOS MORFOLÓGICOS:

I.3.1.1 Oftalmoscopia:

El término oftalmoscopia engloba un conjunto de procedimientos que tienen en común el análisis subjetivo por parte del explorador de la integridad de las estructuras intraoculares. Son técnicas relativamente sencillas que se aplican en la práctica clínica diaria por parte de oftalmólogos de cualquier subespecialidad.[82]

I.3.1.1.1 Tipos de oftalmoscopia:

a) Oftalmoscopia directa.

Mediante el oftalmoscopio directo, obtenemos una imagen con orientación real de las estructuras intraoculares. En el estudio de los pacientes con glaucoma, pondremos especial atención al análisis y descripción en la historia clínica de las siguientes características: forma y tamaño del disco óptico, color y anatomía del anillo neurorretiniano, valoración de la visibilidad de la lamina cribosa, disposición de los vasos

sanguíneos, presencia de hemorragias papilares y estudio de la atrofia peripapilar.

b) Técnicas oftalmoscópicas binoculares:

b.1) Oftalmoscopia indirecta:

Mediante un sistema óptico colocado delante de los ojos del examinador (oftalmoscopio o lámpara de hendidura) y una lente condensadora que neutralice el poder dióptrico del ojo, obtenemos una imagen doblemente invertida de las estructuras intraoculares. Requiere de la midriasis del ojo a explorar, así como necesita de depresión escleral cuando pretendemos estudiar las zonas más periféricas del ojo. La capa de fibras nerviosas puede valorarse utilizando luz aneritra durante la exploración.

Hay que tener en cuenta que la profundidad de la excavación con estos métodos de estudio es mayor que la real, así como que cuanto más bajo es el poder dióptrico, mayor al profundidad de la copa.

b.2) Sistemas de lentes de contacto corneal:

En este tipo de exploración, la lente que neutraliza el poder dióptrico del ojo se apoya sobre la córnea. Mediante este procedimiento obtenemos una imagen directa (no invertida) y virtual del contenido intraocular. Las más utilizadas son las lentes de Goldmann y de Zeiss.

I.3.1.2 Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina:

Los defectos de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) suelen aparecer entre uno y seis años antes que el daño campimétrico, por lo que el estudio de la misma nos sirve para intervenir de forma precoz en pacientes sin daño funcional objetivable. La capa de fibras nerviosas está formada por los axones de las células ganglionares que se dirigen desde los fotorreceptores hacia la papila. Se disponen superficialmente en la retina y presenta un aspecto estriado que alterna zonas brillantes (los axones) con zonas oscuras (procesos de células de Muller) ([83]).

El estudio de la CFNR, aunque puede realizarse con luz blanca, obtiene su máximo rendimiento cuando utilizamos luz aneritra, dado que los colores en de la franja de luz de onda corta (luz y verde) se reflejan mejor que los de onda larga (rojo) que penetra más fácilmente en la CFNR[83].

Los defectos de la CFNR aparecen como zonas de brillo atenuado con dos patrones básicos: la atrofia difusa, que se caracteriza por una atenuación global de la CFNR; o la atrofia focal, defecto de carácter arciforme que partiendo de la papila se amplía hacia la periferia. Estos últimos defectos se pueden subdividir en hendidura o en sector en función de la amplitud del daño[83].

La principal limitación de esta herramienta es que depende de la evaluación subjetiva por parte del observador de la integridad de la CFNR. Incluso sistemas semicuantitativos de gradación, como el de Quigley[196], parecen no eliminar la subjetividad del observador.

I.3.1.3 Láser confocal de barrido:

El tomógrafo retiniano de Heidelberg (HRT) utiliza un láser confocal de barrido (láser diodo 675 nm) para obtener una imagen tridimensional del fondo de ojo reconstruida a partir de imágenes seccionales. El haz de láser se enfoca en un determinado plano del fondo de ojo y se registra la cantidad de energía reflejada en cada uno de los puntos analizados. Se obtienen de 16 a 64 secciones ópticas (planos de análisis a diferentes profundidades) en función del grosor del tejido, a partir de las cuales se genera la imagen tridimensional.

En el caso del estudio del segmento posterior, la mayor utilidad del HRT, radica en el estudio estructural del nervio óptico, por encima del análisis del anillo neurorretiniano y la excavación papilar [84].

En los primeros modelos (HRT I y HRT II) era necesario dibujar manualmente una línea de contorno en el margen interno del canal escleral anterior para poder calcular el alzado tridimensional a partir de las secciones ópticas, lo que añadía una interferencia subjetiva a un análisis objetivo estructural. En los nuevos modelos de HRT III, este paso ha sido sustituido por un cálculo automático.

Otra limitación de los primero modelos, sería una base normalizada frente a la que se comparan los datos obtenidos que ha sido considerada corta, así como demasiado restringida al limitarse a individuos de raza caucásica, con discos menores de 2,80 mm y defectos refractivos por debajo de 6 dioptrías. En el HRT III dicha base normativa ha sido ampliada con un mayor número de sujetos de distintas razas.

Por último, el sistema matemático de análisis de los resultados también ha experimentado modificaciones. En los primeros modelos se utilizó el Moorfields Regression Analysis (MRA) y ha sido sustituido en los nuevos modelos por el Glaucoma Probability Score (GPS) que fue diseñado con el fin de disminuir la tasa de incertidumbre en la discriminación de ojos afectados de glaucoma frente a ojos sanos. [84]

I.3.1.4 Polarimetría láser:

Así como el HRT sirve fundamentalmente para el análisis estructural de la cabeza del nervio óptico, el GDX o polarimetría láser sirve para el análisis de la capa de fibras nerviosas peripapilar, con una diferencia, que esta última técnica fue diseñada específicamente para el estudio de la CFNR.

El fundamento físico para el cálculo y análisis del grosor de la CFNR se basa en el retardo generado en el láser polarizado al atravesar dicha capa, motivado por la birrefringencia que se genera en los microtúbulos axonales. Dicho retardo es proporcional al espesor de la CFNR. El grado de retardo se calcula por cada pixel analizado y se representa en un mapa[84].

Hay que tener en cuenta que la córnea, el cristalino y la esclera también colaboran en el retardo global del láser, por lo que su birrefringencia necesita ser compensada, para que los datos correspondientes a la CFNR no se vean artefactuados. Frente a los sistemas de polarimetría láser iniciales, donde la compensación era fija, los nuevos modelos (GDX-VCC), aplican una compensación de la birrefringencia del segmento anterior específica para cada paciente. De esta manera, en el análisis convencional se realizan dos exámenes de forma consecutiva, en el primero se calcula la compensación de refringencia del segmento anterior tomando una imagen macular, y en el segundo se realiza la medida de la CFNR en la región papilar. En ambos pasos el sistema es automático, así como en la localización y marcado de los bordes del nervio óptico[84].

De los valores que obtenemos, el más importante es el índice de fibras nerviosas (NFI), que presenta un rango de 0 a 100, de manera que a mayor valor, mayor pérdida de CFNR. Se trata del mejor valor para discriminar entre glaucoma y ojos sanos, así, los ojos sanos casi nunca presentan un NFI superior a 44, y los ojos glaucomatosos raramente presentan uno menor de 35[85].

I.3.1.5 Tomografía de coherencia óptica:

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método no invasivo útil en el estudio de patología retiniana (estudio estructural) y del nervio óptico (estudio estructural y de capa de fibras nerviosas). Permite obtener imágenes de cortes transversales de alta resolución, con unas características muy similares a las obtenidas mediante un estudio histológico[86].

El fundamento físico es la interferometría de baja coherencia, técnica similar a la ecografía, pero que permite una resolución de 10 µm o menos, según el modelo de OCT utilizado. El aparato está formado por el interferómetro de Michelson y un láser diodo que emite un haz de luz con una longitud de onda cercana al infrarrojo (820-840 nm). Este haz de luz es dirigido hacia un espejo divisorio que divide el haz de luz en dos iguales, uno de ellos se dirige hacia estructura intraocular a estudio, y el otro hacia un espejo de referencia. El haz que incide sobre el tejido experimentará un retardo proporcional a la distancia y el grosor del tejido. Los dos haces regresan a un fotodetector que mide la potencia de los haces de luz y sus retrasos. La señal eléctrica obtenida es amplificada, filtrada y convertida a formato digital para ser codificada en distintos colores en función de la reflectividad de los tejidos[87].

I.3.2 MÉTODOS FUNCIONALES:

I.3.2.1 Defecto pupilar aferente:

El defecto pupilar aferente o reflejo de Marcus- Gunn permite poner de manifiesto una asimetría funcional entre los dos nervios ópticos de un paciente. Mediante la estimulación alternante del reflejo pupilar de ambos ojos según el test de luz balanceante podremos observar un defecto pupilar aferente relativo en pacientes con neuropatías ópticas unilaterales o bilaterales asimétricas, como es el caso de los pacientes con glaucoma. La cuantificación de la diferencia de afectación se lleva a cabo con filtros graduados en escala logarítmica de atenuación, lo que permite el seguimiento a largo plazo del daño. Es de poca utilidad en el glaucoma dado que la medición y monitorización del daño es grosera [192].

I.3.2.2 Electrorretinograma:

Para la realización de esta técnica se coloca una lente de contacto sobre el ojo a estudio, en la que van incluídos unos electrodos que registrarán la actividad eléctrica desencadenada en las células retinianas tras un estímulo lumínico. Tanto en los primeros modelos utilizados, como los más modernos, el electrorretinograma patrón (PERG), lo que se obtiene es un registro de la respuesta retiniana de forma global, de manera que no podemos analizar el daño por sectores retinianos. El aporte fundamental del PERG, es la diferenciación de la señal, de manera que se registra la actividad de las células ganglionares de forma preferente, junto con otras como las amacrinas o las bipolares, frente a los primero modelos que registraban fundamentalmente la actividad de los conos y los bastones[2]. La utilidad clínica de esta prueba en pacientes con glaucoma parece orientada hacia el diagnóstico precoz del daño, así como la monitorización objetiva de la progresión o la mejoría del mismo a lo largo del seguimiento, pero requiere de más estudios para confirmar esta posibilidad[2].

I.3.2.3 Potenciales evocados visuales multifocales:

A través de unos electrodos colocados sobre la cabeza del paciente en la región occipital, se realiza un registro de la actividad cerebral desencadenada por la presentación de estímulos lumínicos, así obtenemos una valoración de la integridad de la vía óptica desde la retina al cortex occipital. Los dos parámetros que se obtienen en este estudio son la amplitud de la señal, que se ve reducida cuando hay una interrupción de la vía visual en algún punto de su trayecto; y la latencia, que se ve disminuída en procesos donde hay un mal funcionamiento del tejido nervioso.

El registro de señal que obtenemos se presenta gráficamente por zonas, de manera que tenemos un esquema de daño topográfico al finalizar la prueba, similar al que se obtiene en la perimetría estática automatizada.

Los resultados obtenidos con esta técnica en pacientes hipertensos oculares y con glaucoma han obtenido resultados contrapuestos, además, los algoritmos de análisis matemático y los esquemas de procesamiento informático de los resultados obtenidos requieren de mejorías técnicas, por lo que el análisis de su aplicabilidad clínica real debe ser postpuesto hasta que estos problemas técnicos sean resueltos.[2]

I.3.2.4 Perimetría:

Los primeros modelos de perimetría aparecen en la década de 1860 de la mano de Aubert y Förster, con el objetivo de describir las alteraciones campimétricas presentes en los pacientes con patología neurológica. Múltiples autores intervinieron en el desarrollo de la tecnología y la interpretación de la perimetría, pero será Goldmann en 1945 con el diseño de su perímetro, el precursor de los modelos modernos ya que fue el primero en estandarizar las características del estímulo y el ámbito de presentación del mismo.[88]

El desarrollo posterior de la perimetría automatizada ha progresado mucho desde entonces gracias a autores como Fankhauser, Heijl, Krakau y Flammer.

Por la relación que tiene con esta Tesis Doctoral, hemos de destacar que, a pesar de su amplia difusión, de ser una prueba que nos aporta gran cantidad de información y de ser una prueba que condiciona el manejo clínico de los pacientes con glaucoma en función de las alteraciones en el campo visual a lo largo del tiempo, uno de los principales retos sigue siendo diferenciar la progresión real de la fluctuación a largo plazo.[89]

I.3.2.4.1 Fundamentos de perimetría:

La perimetría tal y como se concibe actualmente, no está enfocada a obtener los límites periféricos del campo visual del paciente, sino a cuantificar la función visual dentro de unas fronteras predefinidas por nosotros y que consideramos clínicamente significativas.[90] Para valorar dicha función visual en la campimetría no pretendemos obtener valores absolutos de sensibilidad a la luz, sino que se estudian valores relativos, es decir la capacidad de detectar contraste, un estímulo luminoso sobre un fondo iluminado (sensibilidad luminosa diferencial).

Según el tipo de perímetro, el estímulo y el fondo sobre el que es proyectado variará, pero en el caso de la perimetría automatizada, tanto estática como cinética, el estímulo es una luz blanca. La visibilidad de una luz blanca viene condicionada principalmente por el tamaño del estímulo luminoso, la intensidad luminosa de dicho spot y la iluminación de fondo sobre el que es presentado el estímulo. Además, existe un condicionamiento por otras variables como son el movimiento del estímulo, el color del estímulo, la duración de presentación del estímulo, la refracción y el contexto del paciente.

a) Medición de la intensidad de luz:

La perimetría tiene por objetivo cuantificar la sensibilidad luminosa diferencial de diferentes puntos de la retina frente a un estímulo luminoso. Dicho estímulo luminoso se mide en apostilb. Un apostilb (asb) es la unidad de medida de luminancia de una determinada superficie que emite o refleja un lumen por metro cuadrado.

La intensidad máxima de luz emitida varía entre los tipos de perímetro, en el caso del perímetro Humphrey, la intensidad máxima son 10.000 apostilb. Para reducir la intensidad de luz, con el fin de valorar mayores sensibilidades, se interponen entre la fuente de luz y el observador, filtros de atenuación neutros graduados en décimas partes de unidades logarítmicas, es decir, en decibelios (dB). La utilización de una escala logarítmica se escoge porque la sensibilidad se correlaciona mejor con las modificaciones del estímulo en función de un factor que con las modificaciones por simple adición en la intensidad de un estímulo.

Así, la máxima intensidad de estímulo corresponde a 0 dB y la mínima intensidad corresponde a 40 dB. Hay que tener en cuenta que los asb son valores absolutos de intensidad de luz, mientras que los decibelios son unidades de atenuación relativas al valor absoluto máximo de intensidad de luz.

Por lo tanto, podemos decir, que a falta de un electrodo en la retina del paciente, la sensibilidad de la misma la medimos en función de la cantidad de luz que el paciente puede ver, es decir, se cuantifica en función de la densidad del filtro colocado, de manera que a mayor sensibilidad, el paciente verá estímulos más atenuados, estímulos con un valor cada vez mayor en decibelios[88,90].

b) Estímulo umbral y factores condicionantes:

Por estímulo umbral se conoce al valor de luminancia en el cual el 50% de los estímulos presentados son vistos por el paciente. Y es este valor el que buscamos obtener en una perimetría de umbral estándar, por lo que es necesario advertir al paciente de que, al menos, el 50% de los estímulos que le vamos a mostrar no los va a ver. Dicho estímulo umbral, varía a lo largo de la retina, de manera que la sensibilidad máxima se encuentra en la fóvea, para ir descendiendo hacia la periferia.

Pero la realización de un campo visual está supeditada a la colaboración del paciente y al estado de la retina a estudio, y por lo tanto, intervienen otros factores modificadores de la probabilidad de ver un estímulo, representados en los falsos positivos y los falsos negativos. Estas oscilaciones del valor del umbral se han representado en las curvas de probabilidad de detección (frequency of seeing curves). Dichas curvas se representan en unos diagramas donde la probabilidad de detección de un estímulo (representado en porcentaje) es una función de la intensidad de la luz (medida en decibelios). En la zona central en ojos sanos, de mayor sensibilidad, la curva tiene un dibujo más cercano al eje Y, de manera que el estímulo umbral tiene un valor más acotado. En cambio en zonas más periféricas o dañadas, la curva se acerca más al eje X, lo que hace oscilar el estímulo umbral en una horquilla mayor de valores.[91]

Otro factor condicionante para la detección del estímulo umbral real de punto dado del campo visual, es la fluctuación del valor umbral para ese punto a lo largo del tiempo. Dicha fluctuación puede darse en el transcurso de una misma campimetría (Fluctuación a corto plazo o Short term fluctuation) o con el paso del tiempo (Fluctuación a largo plazo o Long term fluctuation).

La fluctuación a corto plazo es la modificación de la sensibilidad registrada para un determinado punto a lo largo de un mismo campo visual (variabilidad intraprueba) y está producida por la inestabilidad del umbral que se encuentra a estudio y por la cooperación del paciente a lo largo de la prueba. En pacientes normales oscila entre 1 y 2 dB[92]. La estimación global de la fluctuación a corto plazo se obtiene del promedio de desviación estándar de las diferencias entre dos estimaciones umbral en un número determinado de puntos predeterminados del campo visual, 10 posiciones en el perímetro Humphrey.

La fluctuación a largo plazo es la oscilación de los valores de sensibilidad que se produce entre test (variabilidad interprueba). Esta fluctuación a largo plazo es diferente a la modificación del umbral por un efecto aprendizaje y a la fluctuación a corto plazo, y lo que realmente implica es que hay días que vemos mejor que otros. Las causas de este tipo de fluctuación no están claramente definidas, pero parecen implicar a factores de actividad neuronal.

Todos estos factores condicionan el conocimiento de un valor “real” de sensibilidad de un determinado punto del campo visual, lo que va a interferir en la detección de una progresión real del daño a lo largo del tiempo, frente a las modificaciones fisiológicas de sensibilidad retiniana de un determinado sujeto. Profundizaremos más adelante en esta diferenciación entre progresión y variabilidad al hablar del diagnóstico de progresión en el glaucoma.

I.3.2.4.2 Tipos de perimetría:

Los tipos de perimetría pueden establecerse según diferentes categorías, el tipo de estímulo, la población celular que se estimula durante la prueba, etc. Con el fin de delimitar el tipo de perímetro utilizado en esta Tesis, podemos definir los tipos de perimetría como cinética y estática.

En la perimetría cinética, el estímulo luminoso se presenta en una zona en la que el paciente no puede verlo para seguidamente irlo moviendo hacia el punto de fijación hasta que el paciente lo ve. Para una definición más precisa de un escotoma, este procedimiento se repite situando el estímulo dentro del escotoma para irlo moviendo hacia zonas de visión conservada. En este tipo de campimetría, tanto la intensidad como el tamaño del estímulo pueden modificarse.[2, 90]

En la perimetría estática, el estímulo únicamente se modifica en intensidad, no en tamaño. Además, el estímulo luminoso no está en movimiento, sino que se proyecta en distintos puntos del campo visual con el fin de cuantificar el umbral de sensibilidad al contraste para cada uno de esos puntos y delimitar los posibles escotomas[2,90]. Existen dos tipos de perímetros automatizados estáticos, el Octopus y el Humphrey, siendo éste último el que tiene más difusión a nivel internacional, y la herramienta de trabajo principal de esta Tesis, y por lo tanto al que limitaremos nuestro estudio a partir de ahora.

I.3.2.4.3 Tipos de estrategia campimétrica en perimetría estática:

La zona del campo visual que se estudia más frecuentemente es la acotada entre los 24 o los 30 grados centrales, dado que es el perímetro que nos aporta más información. Así, las estrategias más comúnmente utilizadas, 24-2 y 30-2, estudian la integridad del campo visual presentando estímulos separados por 6 grados, ya que es difícil el desarrollo de un defecto tan focal

que afecte a una extensión menor de 6 grados, y respetando los meridianos vertical y horizontal utilizando un tamaño de estímulo tipo III. Dentro de estas condiciones estándar, el estímulo luminoso se puede presentar en secuencias diferentes, que son las diferentes estrategias campimétricas. [93]

a) Estrategia umbral:

Con este tipo de estrategia pretendemos obtener valores cuantitativos de sensibilidad lo más “reales” posibles con el fin de realizar el diagnóstico y seguimiento de un determinado paciente.

1- Estrategia Umbral Completo: [93]

El test empieza analizando la sensibilidad de la fóvea presentando un estímulo durante 0,2 segundos con una intensidad de estímulo que el aparato estima que será visto por la mayoría de sujetos de su edad. Si el paciente no lo ve, se aumenta la intensidad del estímulo en tramos de 4 decibelios hasta que lo vea.

A partir de ahí se disminuye la intensidad del estímulo hasta que deje de verlo en tramos de 2 dB, el último estímulo visible se registra como el umbral de ese punto. En el caso de que el paciente viera la luz, se disminuye la intensidad cada 4 dB hasta que deja de verlo, para entonces empezar a aumentar la intensidad de luz cada 2 dB hasta que vuelve a verlo de nuevo. En este segundo supuesto, el umbral registrado es el correspondiente al primer estímulo que el paciente ve en el segundo tramo de estimulación. Una vez estimada la sensibilidad foveal se procede a la estimación del resto de la retina partiendo de cuatro puntos predefinidos situados a 9 grados de los meridianos horizontal y vertical en cada cuadrante, en estos cuatro puntos el umbral se estima dos veces.

A partir de estos 4 puntos iniciales se van estimando puntos de forma radial y aleatoria. Una doble medición de umbral se realiza hasta 6 veces más para obtener 10 puntos básicos que permiten valorar la fluctuación a corto plazo, así como en todos aquellos puntos de campo visual que tienen una diferencia de umbral de 4 dB respecto al esperado.

2- Estrategia umbral completo con datos previos: [93]

La diferencia frente a la estrategia previa es que se utilizan los datos de campimetrías previas para presentar un estímulo más cercano al umbral del paciente, de manera que disminuimos el tiempo de la prueba, la sistemática de la prueba es como se describe en el punto 1

3- Estrategia FASTPAC: [93]

En este caso, el “paso” por el umbral se realiza una sola vez, de manera que si el paciente ve el estímulo que se le presenta se disminuye la intensidad cada 3 dB hasta que no lo vea. Si el paciente no lo ve, se aumenta la intensidad cada 3 dB hasta que lo vea. El umbral de sensibilidad será el último o el primer estímulo que vea respectivamente.

4- Estrategia SITA: [93]

El acrónimo SITA corresponde a Swedish Interactive Test Algorithm y se corresponde con una estrategia diseñada por Olsson, Bengtsson, Heijl y Rootzen[94] con el fin de disminuir el tiempo invertido en la realización que provoca que los pacientes pierdan la concentración, se aburran, y por lo tanto, se vean alterados los resultados obtenidos.

En esta estrategia perimétrica, las características del estímulo (intensidad, localización, velocidad de presentación) se modifican a lo largo de toda la prueba basándose en una predicción del campo visual final en función de la información que se va registrando del paciente y de bases de datos de pacientes sanos y glaucomatosos almacenados en el ordenador.

Con esta estrategia parece obtenerse la misma información que con la estrategia umbral en menos tiempo[94].

Dentro de esta estrategia existen dos variantes, SITA Standard y SITA Fast, teniendo una menor variabilidad la primera, por lo que es la de elección salvo en casos de pacientes que se fatiguen rápido o muy mayores[88].

b) Estrategia supraumbral [90]:

Este tipo de estrategia se utiliza para el screening de pacientes, ya que permite de una forma rápida obtener un registro del campo visual del paciente.

En esta estrategia se parte de una estimación de umbral para cada punto. Esta estimación puede hacerse en función de la edad, en función de una estimación inicial de 4 puntos base del campo visual del paciente, o bien en función de unos criterios estandarizados a priori (ej. Grado de incapacidad).

1- Estrategia Dos zonas:

Se proyecta un estímulo por encima del umbral estimado y se anota como visto o no visto.

2- Estrategia Tres zonas:

Partiendo de la estrategia Dos zonas, en los puntos no vistos se presenta un estímulo de intensidad máxima, si se ve se registra como escotoma relativo, y si no se ve se registra como escotoma absoluto.

3- Estrategia de Cuantificación de defectos:

Partiendo también de la estrategia Dos zonas, los escotomas se analizan siguiendo la pauta 4-2 de modificación de estímulo.

I.3.2.4.4 Nuevos modelos de perimetría:

Con el objetivo de diagnosticar daño campimétrico de forma precoz, se han diseñado una serie de perimetrías que buscan la estimulación de subpoblaciones de células ganglionares menos abundantes, de manera que el daño que se les produzca en el curso de la enfermedad, sea detectado de forma precoz:

a) Perimetría azul-amarillo o SWAP (Short wave-length automated perimetry):

Se basa en el hecho de que el daño en la longitud de onda del azul-amarillo es específico de patologías adquiridas del nervio óptico. Sobre un fondo de color amarillo se presentan estímulos luminosos de color azul de tamaño V de Goldmann. Comparado con la perimetría blanco-blanco estándar, parece detectar más precozmente los defectos campimétricos, pero se ve artefactuada por las cataratas y además tiene una curva de aprendizaje más larga.[2,95]

b) Perimetría de duplicación de frecuencia (FDT):

Se ha diseñado con el objetivo de estudiar las células magnocelulares, dado que parecen transmitir principalmente la información de carácter temporal, como el movimiento y los destellos. El estímulo se presenta como una rejilla de bandas blancas y negras que experimentan un cambio rápido de blanco a negro con una frecuencia fija de 50 veces por segundo. Esta rejilla se presenta en distintas zonas del campo visual, modificándose el contraste entre las barras, de esta manera, cuanto menor sea el contraste entre las barras que el paciente es capaz de detectar, menor será el daño que presenta [2].

c) Perimetría HRP (High Pass Resolution Perimetry):

El estímulo que se presenta en este caso es un anillo de centro brillante delimitado por un halo oscuro de diferentes tamaños y distintas intensidades a lo largo del campo visual. Estimula de forma preferente las células ganglionares parvocelulares, y como los tipos previos de perimetría detecta antes que la perimetría blanco-blanco el daño en el campo visual.[2]

d) Perimetría flicker o de destellos:

La presentación del estímulo en forma de destellos que desaparecen a una mayor velocidad que la perimetría convencional se cree que es vehiculada hacia la corteza visual a través de la vía magnocelular.

I.3.2.4.5 Interpretación de resultados de un campo visual:

Una vez realizada la prueba y tras el análisis realizado por el software del perímetro se obtiene una hoja de resultados. A continuación describiremos los diferentes apartados de dicha hoja de resultados en el caso de un perímetro Humphrey.

a) Información general:

Incluye nombre y fecha de nacimiento del paciente, fecha de realización de la prueba, programa utilizado (24-2, 30-2, etc), estrategia aplicada (SITA, Umbral completo, etc), iluminación de fondo, tamaño del estímulo, corrección óptica, tipo de fijación, diámetro pupilar y agudeza visual. [88,90]

b) Índices de fiabilidad:

Pérdidas de fijación: las pérdidas de fijación pueden valorarse con la monitorización del reflejo corneal registrado en la parte inferior de la hoja resumen, o bien mediante la valoración del cociente que se registra en el apartado de pérdidas de fijación. Para valorarla se utiliza el método de Heijl-Krakau en el que a lo largo de la prueba se estimula de forma aleatoria la zona donde se estima que se encuentra la mancha ciega fisiológica, de manera que si el paciente detecta el estímulo presentado se considera que no está manteniendo la mirada hacia la diana de fijación. [88,90]

Falsos positivos: La tasa de falsos positivos permite detectar a aquellos pacientes que utilizan el pulsador, sin que hayan detectado un estímulo luminoso. En las estrategias anteriores a SITA, se calculaba si el aparato emitía el sonido del obturador sin presentar estímulo luminoso y el paciente registraba el estímulo. En la estrategia SITA, esta tasa se calcula en función del tiempo transcurrido desde que el estímulo aparece en la pantalla hasta que el paciente aprieta el pulsador, considerándose

tiempos achacables a pulsaciones erráticas por debajo de 50 milisegundos o por encima de 2 segundos. [88,90]

Falsos negativos: Esta tasa permite detectar falta de atención en el paciente. En estrategias pre-SITA, se medía presentando un estímulo 9 dB por encima del umbral ya determinado para un punto concreto, de manera que es seguro que el paciente lo verá. En SITA, se calcula en función de la combinación de datos obtenidos de la ausencia de respuesta a una estrategia en escalera de presentación de estímulo, y la presentación de estímulos por encima del umbral calculado para un determinado punto en función de las curvas de estimación de detección (frequency of seeing curves) predichas para dicho punto. [88,90]

En caso de que las pérdidas de fijación estén por encima del 20%, o las de falsos positivos o negativos por encima del 33%, se considera poco fiable en campo visual y así se registra con el mensaje “low patient reliablity” bajo esta sección. [88,90]

c) Valores brutos de umbral:

Expuesto en valores numéricos se presentan los umbrales obtenidos para cada uno de los puntos testados. A su lado se expone un esquema de la misma extensión en grados evaluada que resume en escala de grises la sensibilidad registrada, en realidad menos de un 1% de este territorio es evaluado y el espacio intermedio es una extrapolación de los puntos circundantes realmente evaluados. [88,90]

d) Valores relativos de umbral:

El paquete estadístico STATPAC incluído en el campímetro Humphrey permite realizar una comparación de los valores brutos obtenidos en la prueba en función de la edad y del carácter generalizado o localizado de la lesión. [88,90]

1- Mapa de desviación total:

Compara los valores brutos con una base de datos de campimetrías normales en función de la edad, obteniéndose el valor bruto de la diferencia frente a la base normalizada, y un mapa de la significación estadística de esta diferencia. [88,90]

2- Mapa de desviación patrón:

Con este análisis se pretende poner de manifiesto el daño localizado frente al difuso, ya que el primero se considera más específico en el glaucoma. Se realiza una corrección de los valores obtenidos en el mapa de desviación patrón en función del séptimo punto más sensible denominado General Height Value, de manera que se pretende eliminar la pérdida campimétrica difusa achacable al desarrollo de catara o la miosis. Este análisis también se presenta en un mapa de diferencias y en otro de significación estadística de las mismas. [88,90]

e) Glaucoma Hemifield Test:

Este programa de análisis realiza una comparación en espejo de los valores del mapa de desviación patrón entre los hemicampos superior e inferior en 5 zonas predefinidas que excluyen los extremos nasal y temporal y el área alrededor de la mancha ciega. La diferencia encontrada es comparada con una base de datos de sujetos normales para emitir una de las siguientes sentencias: [88,90]

- Fuera de límites normales: si la diferencia encontrada supera la estimada para el 99% de la población.

- Caso dudoso: si la diferencia encontrada supera la estimada para el 97% de la población.

- Reducción general de la sensibilidad: Si no se alcanzan los requisitos para estar fuera de los límites normales, pero el punto de

mayor sensibilidad se encuentra por debajo de un valor encontrado en el 99,5% de los casos

- Sensibilidad anormalmente alta: En el caso de detectarse un 15 % de los mejores umbrales por encima de los valores normales en un 99,5% de la población.

- Dentro de límites normales

f) Índices globales:

1- Desviación media (DM):

Es la media de las diferencias de los valores registrados frente a los valores de la base de datos de una población normal de la misma edad, es decir, se basa en el mapa de desviación total. Refleja la pérdida global de sensibilidad del campo visual. [88,90]

2- Desviación estándar patrón (DSM):

Es la raíz cuadrada de las diferencias frente a la población normal ajustada por la edad. Refleja la pérdida focal en el campo visual. [88,90]

3- Visual Field Index (VFI):

En 2008 Bengtsson y Heijl[96] publicaron el desarrollo de un nuevo índice de estimación global del daño, denominado inicialmente Glaucoma Progression Index (GPI), pero que posteriormente aparece en la literatura como VFI. Está disponible en las nuevas versiones del software STATPAC del perímetro Humphrey.

Dicho índice es un parámetro lineal y contínuo basado en el mapa de desviación patrón, frente al DM que se basa en el mapa de desviación total, y que se obtiene de la estimación porcentual de

la sensibilidad de cada punto del campo visual con respecto a una sensibilidad normal, representando el 100% un punto con sensibilidad normal y 0% un escotoma absoluto. Los valores intermedios se calculan según: 100- ((desviación total/umbral corregido por la edad) x 100).[96]

Además, este parámetro tiene una ponderación global de los porcentajes, presentando un mayor peso los puntos centrales, de manera que la región foveolar tiene un coeficiente de 3,29 y va disminuyendo progresivamente escalonadamente en 5 círculos concéntricos con ponderaciones menores (1,28, 0,79, 0,57 y 0,45). [96]

I.3.2.4.6 Tipos de defecto campimétrico en glaucoma:

a) Depresión generalizada:

Aparece entre los defectos precoces del daño glaucomatoso inicial, pero también se desarrolla por la edad, en presencia de miosis o cataratas. Puede hacernos sospechar un empeoramiento del campo visual a lo largo de la evolución de la enfermedad.

b) Escalón nasal:

Este defecto es típico que se desarrolle al principio de la enfermedad, persistiendo hasta estadíos terminales. De forma característica respeta el rafe horizontal ya que se trata de un daño asimétrico de las fibras nerviosas nasales que se corresponde con la distribución anatómica de las fibras a este nivel.

c) Escalón temporal:

Al contrario que el defecto previo, este tipo de defecto se suele dibujar al final de la enfermedad. A su vez, no respeta el rafe horizontal, como corresponde a la distribución de axones en este territorio.

d) Aumento de la mancha ciega:

El aumento de la mancha ciega como tal puede aparecer en otros tipos de patología o incluso en sujetos normales. Únicamente si este defecto dibuja un trayecto arciforme, entonces es característico del glaucoma precoz y se denomina escotoma de Seidel.

e) Escotoma paracentral:

Defectos localizados y profundos adyacentes a la región foveolar que no conectan con la mancha ciega.

f) Escotoma arciforme:

O escotoma de Bjerrum, parte de la mancha ciega respetando el rafe horizontal para extenderse hasta la región nasal. Se corresponde con un daño completo de un haz de fibras nerviosas. Se encuadra dentro de los defectos de estadíos tardíos en la evolución de la enfermedad.

g) Islotes central y temporal:

En los estadios finales, cuando únicamente los haces papilomacular y temporal resisten al daño, se obtienen campos visuales prácticamente abolidos a excepción de la región de la fijación y parte de la región temporal.

La estadificación de los defectos, ámbito donde se clasifica la severidad de este tipo de "arquitectura" del daño glaucomatoso, será considerada en la introducción de esta Tesis Doctoral como un sistema de evaluación de progresión dentro de la categoría de clasificación de defectos, y por lo tanto será discutida en el apartado correspondiente.

Con respecto a la frecuencia relativa de estos defectos, González de la Rosa y García-Feijoo[97] han publicado un editorial revisando una población muy amplia de pacientes con glaucoma estratificados en función del defecto medio en la que describen una mayor frecuencia de escotomas de Seidel en fases precoces, mientras que en fases intermedias lo más frecuente es un escotoma en el área de Bjerrum con mayor profundidad de defecto en la región nasal. Con respecto a los estadios finales, pone en entredicho la afirmación de que los islotes temporales y centrales sean un patrón típico. Por último, pone de manifiesto el comportamiento independiente de los escotomas paracentrales, ya que, pudiendo aparecer desde fases iniciales, parecen presentar una tasa de progresión distinta.

I.3.2.4.7 Diagnóstico de progresión campimétrica en el glaucoma:

a) Variables que interfieren en el diagnóstico de progresión en glaucoma:

El glaucoma es una enfermedad progresiva, en la que aún bajo tratamiento encontramos aumento del daño[98]. Por otro lado, en el momento del análisis de una serie de campos visuales en busca de nuevos defectos o de profundización de defectos antiguos nos encontramos con múltiples variables que interfieren en este proceso que nos impiden diferenciar la progresión real de modificaciones del resultado perimétrico achacables a diferentes factores. En el estudio OHTS por ejemplo, se encontró que por encima del 80% de los defectos encontrados por primera vez en un campo visual no se repetirán en pruebas sucesivas, y que únicamente tras encontrarse un defecto repetido en tres pruebas consecutivas, dicho defecto tenía más probabilidades de ser real y repetirse en exámenes sucesivos[110].

La variable que dificulta más el análisis de la progresión es la ***fluctuación***[99]. La descripción de sus dos componentes, la fluctuación a corto y largo plazo, se realizó en el apartado relativo a la medida del umbral, pero aquí recordaremos que la fluctuación es un factor asociado al hecho de que lo que determinemos en esta prueba sean valores umbrales, es decir, valores con una probabilidad estimada de detección del estímulo del 50%, y que sobre esta probabilidad influyen circunstancias predecibles, por conocidas, y otras completamente impredecibles ya que desconocemos a qué se deben[92]. Además, tenemos que tener en cuenta que el hecho de registrar un aumento de la fluctuación de los umbrales es un indicador precoz de daño campimétrico, lo que dificulta aún más el análisis de este factor[92, 100].

Con el objetivo de cuantificar la fluctuación se han diseñado algoritmos matemáticos. Para la fluctuación a corto plazo tenemos el STF, descrito previamente, en el perímetro Humphrey comercializado, en cambio, para la fluctuación a largo plazo no disponemos de un

parámetro en la instrumentación convencional, existiendo herramientas para su cuantificación sólo en el ámbito experimental[101]. Otro enfoque diseñado para cuantificar la fluctuación es el análisis de la variabilidad test-retest, basado en el registro de la dispersión de medidas en pruebas sucesivas[102,103], este índice es diferente del cálculo de la fluctuación a largo plazo, extrapolación directa de la STF, ya que la variabilidad test-retest se debe considerar una medida conjunta de fluctuación intraprueba en interprueba[104]. Los resultados obtenidos utilizando este sistema ponen de manifiesto el impacto de la fluctuación en la interpretación a posteriori que podemos realizar de las hojas de resultados de la campimetría, así, Heijl describe una fluctuación que abarca la totalidad de los valores de la perimetría para pacientes con un defecto moderado-severo[102]. Por último se han descrito modificaciones en los cálculos matemáticos de los umbrales dirigidos a disminuir la influencia de la dispersión de registros secundaria a la fluctuación, en el sentido de utilizar la mediana en lugar de la media para el cálculo de dichos umbrales.[104]

El segundo factor a tener en cuenta es el ***efecto aprendizaje***. Si bien las últimas recomendaciones recogidas en la literatura inciden en la necesidad de eliminar los dos primeros campos visuales con el fin de descartar el efecto aprendizaje[89,98,104], también encontramos en la literatura la influencia del efecto aprendizaje hasta el sexto campo visual que realiza un paciente con glaucoma[105]. González de la Rosa y su grupo de trabajo[104] ha diseñado un sistema de entrenamiento para el paciente disponible en perímetros Oculus (Estrategia Spark) que analiza la estabilidad de los resultados antes de pasar a un procedimiento perimétrico estándar.

No sólo las variables que influyen en la obtención de datos de sensibilidad umbral en la perimetría nos confunden a la hora de diagnosticar progresión, también nos va a condicionar los criterios que nosotros consideremos para diagnosticar progresión, es decir los ***sistemas de diagnóstico de progresión*** escogidos. Ante la ausencia

de un gold standard al que referirnos cuando hablamos de progresión[106], son múltiples los sistemas de diagnóstico de progresión que se han ido publicando en la literatura y que describiré en el apartado siguiente. Ernest et al, en un metaanálisis de las publicaciones relativas a los sistemas de diagnóstico de progresión[107], concluye que la incidencia de progresión es diferente en función de los criterios que utilicemos, así como que también depende de la siguiente variable a tener en cuenta, las ***características de los campos visuales analizados***.

Los campos visuales que valoraremos en el momento de estudiar si existe o no progresión, necesitan de unas determinadas características para que la conclusión obtenida sea fiable. En primer lugar, en la medida de lo posible, usaremos campos visuales con una calidad suficiente, desechando los campos que tengan datos objetivos o subjetivos de baja fiabilidad[89]. Además, según lo precoces que queramos ser en el diagnóstico, necesitaremos de un determinado número de campos visuales[89]. En esta línea, el daño campimétrico del que partamos nos va a influir de forma decisiva en diagnósticos posteriores de modificación o progresión de este defecto[108]. Por último, la estrategia perimétrica utilizada nos condicionará el análisis en un doble sentido, por un lado no todas las estrategias son comparables entre sí (por ejemplo un campo visual 24-2 estímulo III frente a un 10-2 estímulo V), y por otro, según qué estrategia utilicemos nos estaremos limitando para el uso de los nuevos sistemas de evaluación automatizada de progresión[109].

b) Métodos diagnósticos de progresión campimétrica en glaucoma:

b.1- Juicio clínico:

El diagnóstico de progresión mediante juicio clínico consiste en el análisis secuencial de un conjunto de campos visuales del mismo ojo del mismo paciente obtenidos a lo largo del tiempo. Este método es el más antiguo[92] y el que se utiliza más frecuentemente en el momento actual[106]. Tiene como ventajas que es el más sencillo de aplicar, que no requiere de soporte tecnológico adicional y que es flexible, pero por el contrario es un sistema poco controlado que carece de criterios estandarizados. Esta falta de estandarización lleva a que, dada la gran cantidad de información disponible y según el experto, se dé una mayor importancia a la modificación del umbral, la modificación de la topografía del defecto, el tiempo transcurrido entre pruebas, la influencia de opacidades de medios, etc[111].

Como consecuencia, al realizar comparaciones entre trabajos publicados en la literatura donde se utiliza el juicio clínico como criterio diagnóstico de progresión se obtienen incidencias de diagnóstico de progresión, después de ajustar por tiempo de seguimiento y defecto medio inicial, altamente variables y que oscilan entre el 20 y el 60% [107]. Aunque se trata del mismo tipo de sistema de evaluación de progresión, no son los mismos sistemas, cada uno mide cosas diferentes, sin que podamos olvidar el componente subjetivo de este abordaje: los índices kappa de acuerdo interobservador publicados en la literatura muestran un grado de acuerdo generalmente moderado, Tanna et al publican un índice de 0,60 [112], Diaz-Alemán de 0,54 [106] y Katz de 0,69 que pasaba a 0,87 al considerar sólo dos categorías en su análisis de progresión[113].

b.2- Sistemas de clasificación de defectos:

Los sistemas de clasificación de defectos están diseñados para obtener una puntuación para cada campo visual de forma independiente aportando un valor de la severidad del daño, de manera que la progresión se diagnostica de forma sencilla al detectarse un aumento del valor de una determinada clasificación a lo largo del seguimiento ([92]).

Brusini y Johnson[114] establecieron las características ideales de un sistema de clasificación del daño funcional: estandarizada, reproducible, objetiva, basada en evidencia científica y clínica, fácil de usar por el personal que analiza la prueba, aplicable a distintos perímetros, que aporte información sobre la configuración y localización espacial del defecto, congruente con el daño estructural, ampliamente utilizada y capaz de detectar y monitorizar defectos leves. Actualmente ninguno de los sistemas disponibles cumple todos estos requisitos.

Estos mismos autores subdividen los sistemas de clasificación de severidad del defecto en ocho categorías diferentes, a continuación únicamente hablaremos de los métodos basados en el número y la profundidad de los puntos dañados, ya que es uno de los sistemas utilizados para esta Tesis Doctoral.

Existen gran cantidad de sistemas orientados a este tipo de análisis, dentro de los aplicados en estudios clínicos destaca por su mayor frecuencia de uso el diseñado por Hodapp, Parrish y Anderson[115], mientras que entre los grandes ensayos clínicos, tenemos a los criterios diagnósticos de progresión de los estudios Advanced Glaucoma Intervetion Study (AGIS) y Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [116,117].

El sistema diseñado por Hodapp et al se basa en dos criterios básicos, el primero valora el grado de daño global en función del valor del MD y del número de puntos dañados en el mapa de

desviación patrón de un campo visual 30-2, estrategia umbral completo, del programa STATPAC 2 obtenido en un campímetro Humphrey. El segundo criterio tiene en cuenta la cercanía del defecto a la fijación. Basándose en estos criterios, los autores definen tres categorías posibles de severidad del defecto que se describen en la siguiente tabla.

Tabla 3: Sistema de clasificación de defectos de Hodapp, Parrish y Anderson [115]

Clasificación de Hodapp, Parrish y Anderson [115]
Criterios mínimos para diagnóstico de daño glaucomatoso adquirido:
✓ GHT fuera de límites normales en al menos dos CV, o bien ✓ Un grupo de tres o más puntos no periféricos en una localización típica de glaucoma, deprimidos en el mapa de desviación patrón con p‹5% y al menos uno con p‹1% en dos CV consecutivos, o bien ✓ Una DSM‹5%
Clasificación de defectos:
Defecto precoz: ✓ DM mejor que -6 dB ✓ Menos del 25% de las localizaciones deprimidas por debajo del 5% y menos de 10 localizaciones por debajo del 1% en el mapa de desviación patrón ✓ Todos los puntos en los 5 grados centrales deben tener un umbral de al menos 15 dB
Defecto moderado: ✓ DM mejor que -12dB ✓ Menos del 50% de las localizaciones deprimidas por debajo del 5% y menos de 20 localizaciones por debajo del 1%en el mapa de desviación patrón ✓ Ninguno de los puntos comprendidos en los 5 grados centrales deben tener un umbral de 0dB ✓ Únicamente un hemicampo puede tener un punto con un umbral por debajo de 15dB en los 5 grados centrales
Defecto severo: (Cualquiera de las siguientes características) ✓ DM peor que -12 dB ✓ Más del 50% de las localizaciones deprimidas por debajo del 5% y más de 20 localizaciones por debajo del 1%en el mapa de desviación patrón ✓ Al menos un punto comprendido en los 5 grados centrales debe tener un umbral de 0dB ✓ Ambos hemicampos tienen puntos con un umbral por debajo de 15dB en los 5 grados centrales

Este tipo de clasificación de defectos, y su posterior modificación por Mills[118] se ha utilizado de forma habitual en la práctica clínica al permitir una sistematización de la enfermedad en tres estadíos que permite un abordaje terapéutico más ordenado y una organización de la población a estudio según un criterio estandarizado[119]. Como desventajas podemos destacar que es demasiado simple lo que lo hace inapropiado para una clasificación fina de la severidad del glaucoma, no recoge adecuadamente los estadios finales de la enfermedad y además su cálculo es laborioso, por lo que requiere tiempo, así en entornos de alta presión asistencial, como el sistema sanitario español, no es de fácil implantación.

El estudio AGIS es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que fue diseñado para valorar qué era mejor una vez nos encontrábamos con un glaucoma sin respuesta al tratamiento médico si la trabeculoplastia láser o la trabeculectomía. Además se analizó el comportamiento clínico y la evolución después de la cirugía[120]. Partiendo de estos objetivos iniciales, se desarrollaron herramientas para valorar distintos parámetros, uno de ellos fue el Score AGIS para cuantificar la severidad del defecto campimétrico.

En el sistema de clasificación AGIS Score, el área 24-2 del campo visual se divide en tres segmentos: nasal, hemicampo superior y hemicampo inferior. La cantidad de pérdida de sensibilidad en decibelios en el mapa de desviación total que se considera anormal varía de 5 a 9 según la siguiente figura.

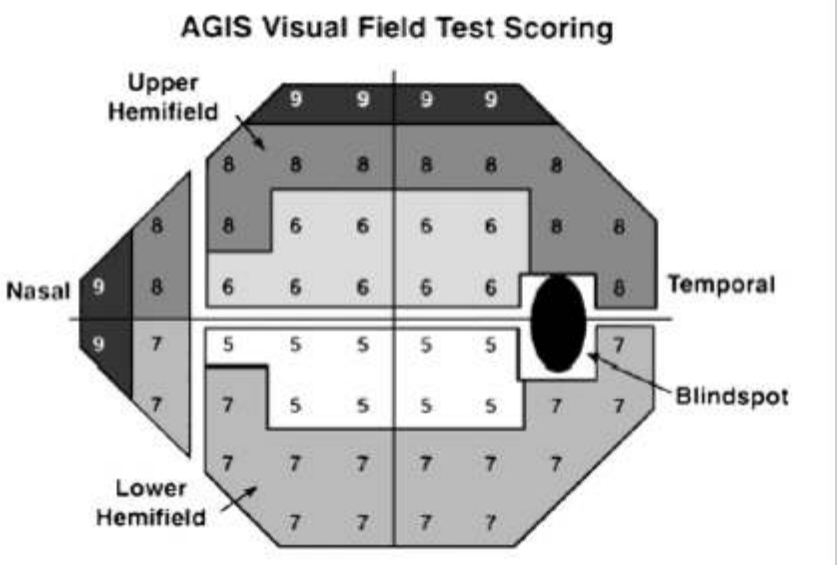


Figura 1: Distribución de las caídas de umbral mínimas según la localización para considerarlas significativas según el sistema AGIS[120]

Un defecto nasal se considera cuando hay un grupo de de tres o más puntos alterados que pueden pasar o no el meridiano horizontal. El escalón nasal se define como uno más puntos alterados en el área nasal superior o inferior sin ningún defecto en el área nasal opuesta. Cualquiera de estos dos defectos tiene un valor de 1 punto. Si más de la mitad de los puntos nasales (≥4) tiene una profundidad de defecto igual o mayor a 12 decibelios, se suma otro punto. El score máximo para el sector nasal es de 2 puntos.

Los hemicampos superior e inferior son evaluados de forma independiente. Se identifica el número de grupos de tres o más puntos contiguos deprimidos y se suma el número de puntos alterados en el seno de cada uno de estos grupos. Se asigna un valor de 1, 2, 3 ó 4 para una cantidad de puntos alterados que va de 3 a 5, 6 a 12, 13 a 20 y más de 20 respectivamente. En el caso de que en un hemicampo no haya ningún grupo de tres puntos alterado, pero exista un grupo de dos puntos alterados con al menos

uno de ellos con una profundidad de defecto mayor o igual a 12 decibelios se suma un punto. En función de la profundidad del defecto se suma de 1 a 5 puntos si al menos la mitad de los puntos alterados tienen una profundidad de defecto mayor o igual a 12, 16, 20, 24 o 28 decibelios. La puntuación máxima para cada hemicampo es de 9 puntos.

Por lo tanto, el score total va de 0 (ausencia de daño campimétrico) a 20 (glaucoma terminal). En función del score los campos visuales se pueden clasificar en: daño leve (score 1 a 5), moderado (6 a 11), severo (12 a 17) y terminal (18 a 20).

La progresión se diagnostica cuando hay un incremento en el score total de 4 ó más puntos en 3 campos visuales consecutivos.

El sistema de clasificación del estudio CIGTS se basa en el AGIS, de manera que tiene el mismo sistema de gradación, de diagnóstico de progresión y de fundamentos, a excepción de que se utiliza la desviación estadística del mapa de desviación total[117].

Todos estos sistemas proporcionan una clasificación estandarizada y reproducible que puede ser aplicada en estudios de investigación. Su aplicación a la práctica clínica habitual se ve restringida porque son métodos laboriosos y que consumen gran cantidad de tiempo, no proporcionan información espacial sobre el defecto y además no son capaces de detectar pérdidas difusas de sensibilidad características de los estadíos precoces de la enfermedad, frente a su capacidad de detectar defectos localizados[114,122].

En los estudios que se encuentran en la literatura, el sistema AGIS, que utilizaré para esta Tesis Doctoral, se presenta siempre como un sistema de diagnóstico con alta especificidad comparado con diferentes sistemas de diagnóstico de glaucoma[108,122-125]. Esto no es de extrañar, ya que desde el propio grupo de estudio AGIS, la alta especificidad del AGIS Score fue una de sus conclusiones[126].

Incluso en el momento de comparar sistemas similares como son el AGIS y el CIGTS, el AGIS Score se comporta de forma más conservadora que el CIGTS Score[107,108,127].

b.3- Análisis de eventos:

El estudio de la progresión según el análisis de eventos está basado en el desarrollo de modificaciones de umbral estadísticamente significativas en pruebas secuenciales con respecto a un registro basal[92].

En el campímetro Humphrey dentro del paquete de software STATPAC-2, está incluído el Glaucoma Progression Analysis (GPA), previamente conocido como Glaucoma Change Probability. Este programa está basado en los criterios de progresión del EMGT [107] y realiza una comparación punto a punto de los cambios de umbral del mapa de desviación patrón basada en la variabilidad test-retest respecto a un registro basal. Dicho registro basal se obtiene de la media de los dos primeros campos realizados, que pueden ser escogidos manualmente por el examinador o bien de forma automática por el sistema.

La última versión del GPA, conocida como Guided Progression Analysis o GPA-II, está diseñada para eliminar de forma automática el primer campo visual basal si detecta efecto aprendizaje. Otro factor que interpreta de forma automática el GPA-II es la presencia de campos visuales con un DM por debajo de -20 dB, en estos casos no calcula la progresión, ya que se ha publicado una mejoría artefactual en estos campos tan dañados que pueden artefactuar el estudio de la progresión[96,128].

El estudio del cambio en cada punto del mapa de desviación patrón da como resultado un valor de probabilidad de que ese

cambio esté o no incluído en el rango normal de variabilidad test-restest y se representa gráficamente de la siguiente manera[128]:

- Un punto negro único indica un punto sin cambio significativo.

- Un triangulo pequeño en blanco identifica un punto con un deterioro estadísticamente significativo ($p<0.05$) con respecto al basal

- Un triángulo mitad blanco mitad negro indica un deterioro estadísticamente significativo ($p<0.05$) en 2 pruebas consecutivas

- Un triángulo negro indica un deterioro estadísticamente significativo ($p<0.05$) en tres pruebas consecutivas.

- Una X significa que los datos en dicho punto están fuera de rango para el análisis, es decir, defectos campimétricos muy profundos o bien valores de umbral por encima del valor inicial.

Este tipo de estudio punto a punto nos permite un estudio topográfico de la progresión de la enfermedad, además del estudio de la modificación de los valores de umbral.

Además el GPA-II está dotado de un sistema, la “Alerta GPA”, que nos avisa cuando los defectos se confirman en varias localizaciones, así, cuando el análisis de progresión automatizado detecta un empeoramiento en 3 o más puntos en dos pruebas consecutivas indica mediante la: ”progresión posible”. En caso de de aparecer un deterioro en 3 o más puntos en tres pruebas consecutivas indica “progresión probable”. En caso de que no se den ninguna de las dos circunstancias anteriores, la prueba se marca con “No se detectó ninguna progresión” [128].

Este software puede ser utilizado con determinado tipo de estrategias campimétricas según el siguiente esquema [128]:

Tabla 4: Estrategias perimétricas compatibles con GPA-II

Exámenes iniciales	***Exámen clave***	***Exámenes de seguimiento***
SITA Standard	SITA Standard	SITA Standard
Umbral completo	SITA Standard	SITA Standard/Umbral completo
SITA Fast	SITA Fast	SITA Fast
SITA Fast	Umbral completo	SITA Fast/Umbral completo

Spry y Johnson[96] describen como principales desventajas la alta variabilidad test-retest descrita en la literatura para daño campimétrico avanzado, lo que dificulta el diagnóstico de progresión real; y el diagnóstico de progresión basado en un análisis de probabilidad, ya que hasta el 5% de los casos que el sistema detecta como puntos con progresión son cambios debidos al azar.

b.4- Análisis de tendencias:

El análisis de tendencias se basa en el estudio de una variable contínua a lo largo del tiempo con el fin de encontrar un patrón temporal fuera de la variabilidad propia del paciente. El método más apropiado para la detección de tendencias temporales en una secuencia de datos perimétricos es la regresión lineal y puede ser utilizada para índices globales, sensibilidad por sectores o de forma independiente para cada punto[92,129].

La regresión lineal nos aportará información condensada en dos parámetros diferentes y complementarios, por un lado está la pendiente de la variable, que es la tasa de cambio de la variable con respecto al tiempo, y por otro lado está el intervalo de confianza al 95%. La significación estadística en este tipo de herramientas está establecida mediante un cálculo matemático y no mediante una comparación frente a una población sana, es decir, se considera que un intervalo de confianza es estadísticamente significativo si no incluye al cero. Está establecido que si no incluye al cero, pero el intervalo incluye valores por debajo del 1, es un factor protector, en cambio, si el intervalo incluye valores por encima del 1, es un factor de riesgo[92,96,130]. De todas maneras, la definición de significación se ha visto modificada por algunos autores que combinan valores de pendiente de curva con valores de significación del intervalo de confianza con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico de progresión[131,132], aunque algunos autores ponen énfasis en el hecho de que se trata de un análisis puramente estadístico que no realiza comparación frente a una población sana, y que pueden producirse diferencias en la medición del daño real[92].

El análisis de la progresión por tendencias ha sido destacado en los últimos años como una de las herramientas más potentes a tener en cuenta, ya que nos aporta un dato de creciente importancia en el manejo del glaucoma como es la tasa de cambio de la enfermedad[89,98,134], habiéndose diseñado unos algortimos

específicos de frecuencia de realización de campos visuales en función de la tasa de cambio que se pretende detectar[89]. Además, ya se ha descrito en la literatura, que la tasa de progresión es uno de los factores predictores más importantes de progresión en el glaucoma[96].

El nuevo software de los perímetros Humphrey incluye un análisis de tendencias basado en una regresión lineal del VFI, parámetro descrito previamente en esta introducción. Para que se calcule la regresión lineal deben haberse realizado un mínimo de cinco campos visuales a lo largo de tres años, y los resultados se presentan en el Diagrama VFI, que además aporta la amplitud del intervalo de confianza, el índice de confianza al 95% y el nivel de significación de la tasa de cambio del VFI durante el seguimiento. Por último en el diagrama se hace una estimación del daño futuro desde tres a cinco años máximo en función del número de años de datos de GPA disponibles representada como una línea quebrada en dicho diagrama[128].

El desarrollo matemático del VFI estuvo originado en diversos estudios[134,135] que pusieron de manifiesto la influencia de la catarata y su extracción en los índices campimétricos, así como en la experiencia de los investigadores que lo desarrollaron que consideraron insuficiente la ponderación central del Mean Deviation Index, índice que resulta de la regresión lineal del MD durante el seguimiento[96].

Con respecto a la primera afirmación, el hecho de que el VFI se vea menos afectado que el MDI por el desarrollo de catarata al estar basado en la desviación patrón, Ang et al publican un estudio en el demuestran mejoría tanto en el MD como en el VFI tras cirugía de cataratas[136], mientras que Rao et al[198] presentan resultados opuestos en un trabajo en el que el VFI no se modifica tras la cirugía de catarata. Parecen necesarios nuevos estudios para cuantificar de forma adecuada la influencia de la catarata sobre el VFI. Además, al

reducir el impacto de la pérdida difusa de sensibilidad perimétrica por la catarata estamos sacrificando la detección de la pérdida difusa de sensibilidad secundaria al glaucoma, factor importante de pérdida, principalmente en los estadios iniciales de la enfermedad[137,138].

Comparado con otros sistemas de evaluación de progresión, se ha mostrado como más conservador que el análisis de progresión realizado por expertos en glaucoma[138,139], así como menos sensible que el análisis de eventos incluído en el software GPA II[140].

Como todos los sistemas que se desarrollan de novo, no existe consenso acerca de cuándo utilizarlos, así hay autores que recomiendan limitar su uso, dadas las desventajas que presenta[139], a otros que recomiendan utilizarlo en cualquier estadio de la enfermedad[141], a pesar de los problemas que presenta en estadios iniciales. De esta manera, ya hay estudios que utilizan este índice para comparar la progresión del glaucoma frente a técnicas estructurales[142,143].

c) Factores de riesgo para progresión en glaucoma:

El estudio de los factores que condicionan un mayor riesgo de progresión, discurre paralelo al estudio de los sistemas de detección de progresión. El objetivo del conocimiento de los factores predictores de daño campimétrico está en plantear un tratamiento más agresivo sobre aquellos pacientes que tienen características que se han asociado a una progresión más rápida en la literatura.

Dada la importancia del tema, existen multitud de artículos que hablan acerca de este tema, pero nos encontramos ante dos problemas fundamentales, por un lado la calidad metodológica de los estudios publicados[144] que no alcanza la más adecuada, y por otro lado, el hecho de la discrepancia existente entre los datos obtenidos en los grandes estudios multicéntricos, y la realidad clínica del manejo de los pacientes[145]. Estos dos hechos, hacen que nos encontremos en ocasiones con resultados opuestos y que no consigamos entender de forma adecuada la influencia de los factores estudiados en la patogenia de la progresión del glaucoma.

A continuación, describiré los factores de riesgo para progresión descritos en la literatura.

c.1- Presión intraocular:

El carácter crítico de la presión intraocular (PIO) en la aparición y la progresión del glaucoma se ha puesto de manifiesto en los grandes estudios multicéntricos[38,146-151], pero existen datos publicados contrapuestos acerca de qué medida de la PIO predice mejor la progresión glaucomatosa. La media de presión intraocular a lo largo del seguimiento, se ha publicado como un factor de riesgo para progresión[145,153-155], así como existen referencias que no encuentran asociación estadística con una mayor progresión campimétrica[156,157]. La fluctuación de la PIO durante el seguimiento tiene referencias a favor de ser un factor de riesgo[155,158,159], como de lo contrario[156,160,161], incluso Caprioli y Coleman, describen una

mayor influencia de la fluctuación de la PIO que sería determinante entre pacientes con menor PIO[162]. Lo mismo ocurre con la PIO pico a lo largo de seguimiento, con referencias a favor de ser un factor de riesgo[145,163] y en contra[156-157]. Por último, tampoco la PIO basal pre tratamiento obtiene unanimidad respecto a su influencia en la progresión[164,165].

Merece la pena destacar, por la relación que tiene con la población muestral de esta Tesis Doctoral, que la población con glaucomas de tensión normal, aunque se ha postulado que presenta un sustrato etiopatogénico diferente, también está influido por el nivel de PIO a lo largo de la enfermedad[147,155].

c.2- Edad:

Considerado como un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad, la edad no tiene un papel claro en la progresión del glaucoma[38,146,149,150,153,154,156,158,162,165-167,169]. El impacto real sobre la progresión, probablemente sea dilucidado en estudios en los que ajustemos la edad por otros factores de riesgo para la progresión[145].

c.3- Raza:

Aparte de la susceptibilidad específica de determinados grupos raciales para el desarrollo de glaucoma[2], la influencia de la raza en la progresión del glaucoma no ha sido muy estudiada. La población negra parece que tiene una mayor tasa de progresión, mientras que en la raza asiática es menor[165]. Además el estudio AGIS ha demostrado un comportamiento diferente frente al tratamiento según la raza[170,171].

c.4- Género:

El género masculino se asocia a progresión en ciertos estudios[145,150,173,174], a la vez que en otros no se encuentra asociación con el género[153,172].

c.5- Espesor corneal central:

En el OHTS se describió al espesor corneal central fino como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glaucoma[151], pero en la literatura existen artículos contrapuestos en relación con la influencia sobre la progresión[38,145,175-178]. En este sentido, existen artículos en la literatura que especulan acerca de cuáles son las características corneales que se correlacionan mejor con el daño glaucomatoso, planteando que las características más asociadas a progresión y daño glaucomatoso son las propiedades biomecánicas de la córnea como la histéresis corneal y no tanto el espesor corneal central[203,204].

c.6- Miopía:

No hemos encontrado en la literatura referencias acerca de la ausencia de influencia de la miopía sobre la progresión del glaucoma, pero sí a favor de su influencia[60,153,179].

c.7- Pseudoexfoliación:

La pseudoexfoliación es un factor de riesgo conocido para progresión del daño glaucomatoso descrito por varios autores[38,149,180,181].

c.8- Características del nervio óptico:

Las dos características anatómicas con las que se ha encontrado asociación con progresión son las hemorragias en astilla[38,149,156,165,174,182-184,186], y la atrofia peripapilar tipo beta[145,156,167,185].

c.9- Características perimétricas:

Con respecto a este punto, el AGIS y el EMGT publican resultados contrarios, en el primero, tener mejores características perimétricas basales es un factor de riesgo para progresión[173], mientras que en el segundo[149] los peores datos basales de MD, son factores de riesgo para progresión, también el OHTS[151] presenta resultados en el mismo sentido: con mayor PSD, más riesgo de transformación a glaucoma primario de ángulo abierto. Diversos estudios han presentado datos acerca de la no infuencia de los datos perimétricos basales en la progresión del glaucoma[156,157,164,166,184]. Esta disparidad probablemente nazca de las diferencias en los datos perimétricos basales analizados, además del hecho de no estratificar a los pacientes en función del daño perimétrico al inicio del estudio, sino analizarlos todos a la vez[155], así como de la interferencia que produce el análisis de cohortes bajo tratamiento[173].

c.10- Otros:

Además de los factores previamente descritos, encontramos en la literatura otros factores asociados a progresión del glaucoma como son: modificaciones del flujo en la arteria central de la retina[164,187-190], peor agudeza visual al diagnóstico[154,173], enfermedad bilateral[38,159], antecedentes personales de enfermedad cardiovascular[38,174], mayor tiempo de seguimiento[158,162], diabetes mellitus[191] y tensión arterial sistólica baja[38].

Justificación e Hipótesis de trabajo

El abordaje del glaucoma ha ido modificándose a lo largo de la historia de la oftalmología, en paralelo a la profundización en el conocimiento sobre la fisiopatología. Como hemos visto a lo largo de la introducción, a pesar de no conocer el sustrato fisiopatológico último de esta enfermedad[2], el cuerpo de conocimiento acerca de los factores que intervienen en el desarrollo de la misma continúa incrementándose. Así la subdivisión clásica del glaucoma en glaucoma de ángulo abierto o de ángulo cerrado ha ido haciéndose poco a poco más compleja conforme se han ido describiendo estos nuevos factores involucrados en el daño al nervio óptico[54-59,61-73].

La monitorización del daño del nervio óptico está incluída dentro del cuidado del paciente con glaucoma, que podemos orientar desde un punto de vista estructural o funcional. La perimetría blanco-blanco con campímetro Humphrey es una herramienta de uso habitual a nivel internacional en las consultas de glaucoma que, constreñida por todas las limitaciones descritas a lo largo de esta introducción, nos va a permitir examinar la funcionalidad de la vía visual a lo largo del tiempo[89].

Por lo tanto, es necesario investigar acerca del comportamiento de estos distintos tipos de glaucoma en uno de los campos más complejos en el manejo de la enfermedad como es el diagnóstico de la progresión perimétrica, con el objetivo de conocer si la diferencia en el sustrato etiopatogénico, inducirá una patocronia diferente.

Pero todo análisis acerca del diagnóstico de progresión perimétrica en glaucoma debe realizarse con una clara premisa en la mente del investigador: la ausencia de un gold standard entre las herramientas utilizadas con este objetivo[134].

Este hecho condiciona de forma importante todo el discurso que se articule en torno a un determinado sistema de evaluación de progresión en una doble vertiente.

En primer lugar lo que para un sistema es progresión, para otro puede que no lo sea sin que podamos decir cuál es el que diagnostica la progresión real[107], lo que puede acarrear la presencia de diferentes factores de riesgo para progresión en función del enfoque utilizado. Una de las herramientas propuestas por autores como Ernest[133] para asegurar la veracidad del diagnósico de progresión por los distintos sistemas disponibles es el análisis en paralelo de características clínicas, en concreto de aquellas características descritas en la literatura como factores de riesgo probables para la progresión del glaucoma, así, por ejemplo, será más específico aquél sistema que diagnostique progresión en aquellos pacientes con un peor control tensional o en presencia de exfoliación. Este estudio en paralelo de progresión y factores clínicos nos permitirá dilucidar si existen diferencias con relación a la velocidad de progresión en los distintos tipos de glaucoma, además de aportar luz acerca de cuáles son los factores que harán que un enfermo progrese más que otro partiendo de un diagnóstico común, con el fin de ser más agresivos en el manejo de aquellos pacientes expuestos a un riesgo mayor de progresión.

Y en segundo lugar, el no haber conseguido diseñar un sistema que diagnostique la progresión de manera fidedigna ha conducido al desarrollo de múltiples herramientas para el diagnóstico de progresión[89,107] sin que haya existido una profundización adecuada en el estudio del funcionamiento de las mismas[133]. Con un condicionante más añadido: cada uno de estos sistemas de evaluación de progresión requiere de una pauta de análisis de los campos visuales diferente, lo que implica un cambio en la rutina clínica. Estas modificaciones conllevan un esfuerzo importante en la organización de la consulta de glaucoma, por lo que antes de decantarnos por un cambio en los sistemas de análisis de progresión utilizados debemos conocer que va a ser mejor que los sistemas utilizados hasta el momento.

De esta manera, y por todo lo expuesto con anterioridad, la hipótesis de trabajo de esta Tesis Doctoral es la siguiente: Es posible detectar con sistemas computerizados la progresión del defecto funcional perimétrico en pacientes con glaucoma.

Objetivos

1.Determinar la aplicabilidad del software GPA II a tres subpoblaciones de glaucoma, pseudoexfoliativo, hiperbárico y focal, bajo tratamiento y seguidas mediante la pauta clásica de realización de campimetrías.

2.Describir las características clínicas y perimétricas según el tipo de glaucoma a lo largo del seguimiento en la población final.

3.Determinar la prevalencia de progresión dentro de cada subpoblación de glaucoma en la población final analizado con el análisis de eventos y de tendencias incluidos en el software GPA-II, el sistema de puntuación AGIS y un criterio clínico.

4.Analizar el comportamiento de cada uno de los sistemas de análisis de progresión junto a la evolución de las características clínicas estudiadas a lo largo del seguimiento.

5.Estudio del grado de acuerdo entre los diferentes sistemas de evaluación de progresión campimétrica estudiados en la población global y por subpoblaciones.

6.Estudio comparativo de las curvas de supervivencia de las subpoblaciones de glaucomas analizadas con el sistema AGIS y el análisis de eventos GPA II.

Material y métodos

IV.1. POBLACIÓN MUESTRAL:

Los pacientes incluidos en la población muestral para la realización de esta Tesis Doctoral fueron seleccionados de entre los pacientes de la Unidad de Glaucoma y Neurooftalmología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares.

La población muestral previa a la aplicación del software GPA II, que denominaremos a partir de ahora “población inicial”, constó de 296 ojos con glaucoma primario de ángulo abierto de 153 pacientes distribuidos de la siguiente manera: 112 ojos de 56 pacientes con glaucoma focal, 136 ojos de 69 pacientes con glaucoma hiperbárico y 48 ojos de 28 pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.

Tras la aplicación del software GPA II, la población quedó reducida a 78 ojos de 46 pacientes, 39 con glaucoma focal y 39 con glaucoma hiperbárico. A esta población la denominaremos “población final”.

El diseño del estudio fue realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

IV.2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo realizado sobre una población con glaucoma primario de ángulo abierto bajo tratamiento.

IV.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

IV.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Fueron incluidos aquellos pacientes con un diagnóstico confirmado de glaucoma exfoliativo, focal o hiperbárico, según el caso, partiendo de la base de datos de pacientes de la Sección de Glaucoma y Neurooftalmología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares.

Los criterios diagnósticos de glaucoma fueron:

IV.3.1.1 Pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto subtipo Hiperbárico:

Aquellos con valor de presión intraocular igual o superior a 25 mm Hg en, al menos, dos medidas realizadas en la consulta con el tonómetro de aplanación de Goldmann, defecto glaucomatoso de campo visual estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey, y con un defecto de nervio óptico con un aumento global de la excavación sin defectos localizados ni palidez en ningún área del anillo neural.

IV.3.1.2 Pacientes diagnosticados de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto subtipo Focal:

Aquellos con valor de presión intraocular en cualquier rango medida por debajo de 25 mm Hg con tonómetro de aplanación de Goldmann, defecto de campo visual focal estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey y daño de nervio óptico focal o “notch” localizado correspondiente al daño campimétrico evaluado mediante lente precorneal.

IV.3.1.3 Pacientes diagnosticados de Glaucoma Secundario de Ángulo Abierto subtipo Pseudoexfoliativo:

Aquellos con valor de presión intraocular superior a 21 mm Hg en al menos dos medidas realizadas en la consulta con el tonómetro de aplanación de Goldmann, defecto de nervio óptico glaucomatoso y defecto de campo visual correspondiendo al daño del disco estudiado con perimetría automatizada tipo Humphrey. En todos los casos en la exploración con lámpara de hendidura se objetivó la presencia de material de pseudoexfoliación en el reborde pupilar, en la cápsula anterior del cristalino o en ambas estructuras a la vez. El examen gonioscópico debía de presentar un ángulo abierto en los 360º.

Todos los pacientes eran sometidos a seguimiento en la consulta de glaucoma. La frecuencia de visitas y su contenido se ajustaba a la pauta clásica descrita por Hodapp, Parrish y Anderson según la severidad del glaucoma y que se describe a continuación.

a) Seguimiento de pacientes con glaucoma leve:

- Exploración basal:

Se debe obtener en los dos primeros meses de seguimiento:

a) Al menos tres tomas de PIO en diferentes momentos del día

b) Al menos dos campos visuales

c) Gonioscopia

d) Fotografías de nervio óptico

- Seguimiento de PIO y ajuste de medicación según necesidades hasta establecimiento del régimen de tratamiento necesario en los dos primeros meses

- Seguimiento perimétrico:

Tabla 5: Pauta de realización de campos visuales en glaucoma leve según las recomendaciones clásicas de Hodapp, Parrish y Anderson [115]

	Meses									≥3 años		≥5 años
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	Cada 6 meses	Cada año	Cada año
PIO	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x
CV			x		x		x		x		x	x
Gonio					x				x		x	x
FS	x	x	x	x			x			x		
FD					x				x		x	x
FOTO	Únicamente si hay sospecha de empeoramiento											

PIO: presión intraocular, CV: campo visual, Gonio: gonioscopia, FS: examen del nervio óptico sin dilatar, FD: examen del nervio óptico y del fondo de ojo dilatado, FOTO: fotografía de nervio óptico

b) Seguimiento de pacientes con glaucoma moderado:

- Exploración basal:

Se debe obtener en los dos primeros meses de seguimiento:

e) Al menos tres tomas de PIO en diferentes momentos del día

f) Al menos dos campos visuales

g) Gonioscopia

h) Fotografías de nervio óptico

- Seguimiento de PIO y ajuste de medicación según necesidades hasta establecimiento del régimen de tratamiento necesario en los dos primeros meses

- Seguimiento perimétrico:

Tabla 6: Pauta de realización de campos visuales en glaucoma moderado según las recomendaciones clásicas de Hodapp, Parrish y Anderson [115]

	Meses					2-4 años		≥5 años	
	1	3	6	9	12	Cada 6 meses	Cada año	Cada 6 meses	Cada año
PIO	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CV			x		x	x	x		X
Gonio					x		x		x
FS	x	x	x	x		x		x	
FD					x		x		x
FOTO	Únicamente si hay sospecha de empeoramiento								

PIO: presión intraocular, CV: campo visual, Gonio: gonioscopia, FS: examen del nervio óptico sin dilatar, FD: examen del nervio óptico y del fondo de ojo dilatado, FOTO: fotografía de nervio óptico

c) Seguimiento de pacientes con glaucoma severo:

- Exploración basal:

Se debe obtener en los dos primeros meses de seguimiento:

i) Al menos tres tomas de PIO en diferentes momentos del día

j) Al menos dos campos visuales

k) Gonioscopia

l) Fotografías de nervio óptico

- Seguimiento de PIO y ajuste de medicación según necesidades hasta establecimiento del régimen de tratamiento necesario en los dos primeros meses

- Seguimiento perimétrico:

Tabla 7: Pauta de realización de campos visuales en glaucoma severo según las recomendaciones clásicas de Hodapp, Parrish y Anderson [115]

	Meses										3-5 años		≥6 años	
	1	3	5	7	9	12	15	18	21	24	Cada 6 meses	Cada año	Cada 6 meses	Cada año
PIO	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CV		x		x		x	x	x	x	x	x	x		X
Gonio						x				x		x		x
FS	x	x		x	x		x	x	x		x		x	
FD			x			x				x		x		x
FOTO	Únicamente si hay sospecha de empeoramiento													

PIO: presión intraocular, CV: campo visual, Gonio: gonioscopia, FS: examen del nervio óptico sin dilatar, FD: examen del nervio óptico y del fondo de ojo dilatado, FOTO: fotografía de nervio óptico

IV.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes características:

- Agudeza visual por debajo de 20/100

- Alteraciones del campo visual no producidas por glaucoma

- Patología oftalmológica distinta al glaucoma que pudiera alterar el campo visual

- Baja fiabilidad perimétrica, definida como un porcentaje de pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos por encima del 25%.

IV.4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO:

Se analizaron con el software de análisis de campos visuales GPA-II con número de licencia GP2P-34882 los campos visuales disponibles de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (Población inicial) almacenados en el analizador de campos visuales Humphrey (Humphrey Visual Field Analizer Model 745 Carl Zeiss Inc) del Centro de diagnóstico y tratamiento "Francisco Díaz" de Alcalá de Henares con el fin de analizar el rendimiento de la aplicabilidad de dicho sofware a una población seguida según las recomendaciones clásicas.

Una vez aplicado el GPA II a los campos visuales disponibles, restringimos nuestro estudio a la muestra a la que pudo ser aplicado dicho software (Población final), obteniendo una muestra de 517 campos visuales de 78 ojos distribuidos de la siguiente manera: 252 campos visuales de 39 ojos de 23 pacientes con glaucoma focal y 265 campos visuales de 39 ojos de 23 pacientes con glaucoma hiperbárico.

Los campos visuales que se incluyeron en el análisis GPA-II fueron analizados a continuación mediante el Score AGIS por un único observador (JGO) y fueron sometidos para la evaluación de la progresión del daño campimétrico al criterio clínico de dos especialistas en glaucoma (MAC y JPM). El primero con veinte años de experiencia como especialista y el segundo con dos años de experiencia como especialista.

Asimismo, de las historias clínicas de la subpoblación obtenida, se obtuvieron una serie de datos clínicos descritos más adelante.

IV.5. PROCEDIMIENTOS REALIZADOS:

IV.5.1 RECOGIDA DE DATOS DE LOS CAMPOS VISUALES DURANTE EL SEGUIMIENTO EN LA POBLACIÓN FINAL:

Los campos visuales recogidos eran de extensión 24-2 ó 30-2 y estrategia SITA o Umbral completo, en todos los casos con estímulo III, realizados en un perímetro Humphrey (Humphrey Visual Field Analizer Model 745 Carl Zeiss Inc).

De cada uno de los campos incluidos en el seguimiento recogimos los siguientes datos:

Tabla 8: Datos recogidos de los campos visuales incluídos en el estudio

Fecha de realización	Glaucoma Hemifield Test	Confiabilidad de prueba
VFI	DM	Significación DM
DSM	Significación DSM	Pérdidas de fijación
Falsos positivos	Falsos negativos	Alerta GPA

IV.5.2 DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN DE DAÑO CAMPIMÉTRICO:

Se analizaron los 517 campos visuales con 4 herramientas diferentes de diagnóstico de progresión, cada una correspondiente a una de las categorías de los sistemas de diagnóstico de progresión descritas: análisis de eventos, análisis de tendencias, análisis por sistemas de clasificación de defectos y análisis clínico.

IV.5.2.1 Análisis de eventos GPA-II:

El análisis de eventos incluido en el método de análisis automatizado GPA-II se basa en los mapas de desviación patrón según los algoritmos del Early Manifest Glaucoma Trial.

Compara la desviación del modelo en decibelios de cada prueba de seguimiento con respecto a un promedio de la desviación del modelo de las dos pruebas de valores iniciales, proporcionando una importancia estadística a estos cambios al compararla con la variabilidad test-retest típica del glaucoma estable. Las ubicaciones puntuales que han cambiado significativamente se muestran en un diagrama:

- Un punto negro único indica un punto sin cambio significativo.

- Un triangulo pequeño en blanco identifica un punto con un deterioro estadísticamente significativo ($p<0.05$) con respecto al basal

- Un triángulo mitad blanco mitad negro indica un deterioro estadísticamente significativo en 2 pruebas consecutivas

- Un triángulo negro indica un deterioro estadísticamente significativo en tres pruebas consecutivas.

- Una X significa que los datos en dicho punto están fuera de rango para el análisis, es decir, defectos campimétricos muy profundos o bien valores de umbral por encima del valor inicial.

Cuando el análisis de progresión automatizado detecta un empeoramiento en 3 o más puntos en dos pruebas consecutivas indica mediante la “Alerta GPA”: ”progresión posible”. En caso de de aparecer un deterioro en 3 o más puntos en tres pruebas consecutivas indica “progresión probable”. En caso de que no se den ninguna de las dos circunstancias anteriores, la prueba se marca con “No se detectó ninguna progresión”.

IV.5.2.2 Análisis de tendencias GPA-II: Visual Field Index

El análisis de tendencias incluido en el GPA II está basado en el parámetro Visual Field Index (VFI) descrito por Bengtsson y Heijl. Éste es un parámetro lineal y contínuo basado en el mapa de desviación patrón, que se obtiene de la estimación porcentual de cada punto del campo visual con respecto a una sensibilidad normal, representando el 100% un punto con sensibilidad normal y 0% un escotoma absoluto. Además, tiene una ponderación global de los porcentajes, presentando un mayor peso los puntos centrales, de manera que los defectos centrales repercuten más en el VFI que en la DM.

El VFI se calcula de forma individual para cada campo visual, de manera que un campo perimétricamente normal tiene un VFI del 100% y un campo completamente abolido presenta un VFI del 0%. Pero además el GPA II incluye una regresión lineal de éste que permite el cálculo de la tasa de progresión anual y la estimación de la progresión del daño campimétrico en función del tiempo de seguimiento hasta un máximo de cinco años, expresados mediante el Diagrama VFI y la Barra VFI.

Añadido a los datos recogidos de cada campo visual, el análisis VFI aporta información adicional que también fue recogida:

Tabla 9: Datos recogidos del estudio de progresión mediante VFI

Caída porcentual anual de VFI	Desviación estándar de la caída porcentual anual de VFI
Significación estadística de la caída porcentual anual de VFI	Valor de la significación estadística de la caída porcentual anual de VFI

IV.5.2.3 Análisis por sistema de clasificación de defectos: AGIS Score:

En el sistema de clasificación AGIS Score, el área 24-2 del campo visual se divide en tres segmentos: nasal, hemicampo superior y hemicampo inferior. La cantidad de pérdida de sensibilidad en decibelios de la desviación total que se considera anormal varía de 5 a 9 según la localización.

Un defecto nasal se considera cuando hay un grupo de de tres o más puntos alterados que pueden pasar o no el meridiano horizontal. El escalón nasal se define como uno más puntos alterados en el área nasal superior o inferior sin ningún defecto en el área nasal opuesta. Cualquiera de estos dos defectos tiene un valor de 1 punto. Si más de la mitad de los puntos nasales (≥4) tiene una profundidad de defecto igual o mayor a 12 decibelios, se suma otro punto. El score máximo para el sector nasal es de 2 puntos.

Los hemicampos superior e inferior son evaluados de forma independiente. Se identifica el número de grupos de tres o más puntos contiguos deprimidos y se suma el número de puntos alterados en el seno de cada uno de estos grupos. Se asigna un valor de 1, 2, 3 ó 4 para una cantidad de puntos alterados que va de 3 a 5, 6 a 12, 13 a 20 y más de 20 respectivamente. En el caso de que en un hemicampo no haya ningún grupo de tres puntos alterado, pero exista un grupo de dos puntos alterados con al

menos uno de ellos con una profundidad de defecto mayor o igual a 12 decibelios se suma un punto. En función de la profundidad del defecto se suma de 1 a 5 puntos si al menos la mitad de los puntos alterados tienen una profundidad de defecto mayor o igual a 12, 16, 20, 24 o 28 decibelios. El score máximo para cada hemicampo es de 9 puntos.

Por lo tanto, el score total va de 0 (ausencia de daño campimétrico) a 20 (glaucoma terminal). En función del score los campos visuales se pueden clasificar en: daño leve (score 1 a 5), moderado (6 a 11), severo (12 a 17) y terminal (18 a 20).

La progresión de diagnostica cuando hay un incremento en el score total de 4 ó más puntos en 3 campos visuales consecutivos.

Del análisis AGIS recogimos los siguientes datos de cada campo visual analizado:

Tabla 10: Datos recogidos del estudio de progresión mediante Score AGIS

Puntuación AGIS nasal	Puntuación AGIS superior
Puntuación AGIS inferior	Puntuación AGIS total
Diagnóstico de progresión AGIS	

IV.5.2.4 Análisis clínico:

Para el análisis y diagnóstico clínico de progresión se contó con la colaboración de dos oftalmólogos de la Sección de Glaucoma del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, MAC y JPM.

Se les entregaron los campos visuales de cada uno de los pacientes de la población inicial ordenados en orden cronológico. Los campos visuales impresos no tenían incorporado el sistema de alerta GPA-II, pero sí contaban con el VFI propio de cada campo. No se les aportó ningún tipo de información acerca del subtipo de glaucoma ni otra información clínica de los pacientes.

A la vista de los campos visuales se les solicitó que clasificaran a cada grupo de campos visuales de cada ojo analizado como “No progresión”, “Progresión posible” o “Progresión probable” según su propio criterio.

IV.5.3 RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS:

De las historias clínicas de la población final se recogieron los siguientes datos, desde el momento del diagnóstico hasta la última visita registrada en la historia clínica:

Tabla 11: Datos recogidos de la historia clínica de los pacientes de la población final

Ojo afecto de glaucoma	Edad	Sexo
Fecha de inicio del estudio	Fecha de la última revisión	Antecedentes familiares de glaucoma
Esfera	Cilindro	Eje del cilindro
Paquimetría	Número de tratamientos a lo largo del seguimiento	Agudeza visual: 1er mes, 3er mes, 6º mes, cada 6 meses hasta fin de seguimiento
Presión intraocular: 1er mes, 3er mes, 6º mes, cada 6 meses hasta fin de seguimiento	Caída porcentual de la PIO con respecto a la basal cada 12 meses	Caída porcentual de la PIO de la última registrada con respecto a la basal
Caída porcentual media de la PIO respecto a la basal	PIO media durante el seguimiento	

IV.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico Statview SE+Graphics (Abacus Concepts Inc, Berkeley, CA), utilizando un ordenador personal Macintosh PowerBook 1400cs/117 (Apple Computer Inc, Cupertino, CA, USA) y el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago IL).

Los estadísticos utilizados fueron los siguientes:

- Test de Kolmogorov-Smirnoff para evaluación del ajuste a la normalidad de las variables estudiadas. Las variables contínuas ajustadas a la normalidad se expresan mediante la media y la desviación estándar.

- Test t-Student para muestras pareadas ajustado mediante la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples en los siguientes análisis:

  - Análisis comparativo de características perimétricas basales según el tipo de glaucoma en la población final

  - Análisis comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento según el tipo de glaucoma en la población final

  - Análisis comparativo de características perimétricas finales según el tipo de glaucoma en la población final

  - Análisis comparativo de las características de los pacientes diagnosticados de progresión frente a los que no progresan en la población final en conjunto según cada uno de los sistemas de análisis de progresión: análisis de tendencias progresión GPA II, análisis de eventos GPA II, análisis AGIS y análisis clínico. En cada una de estas categorías se realiza un estudio comparativo de las características perimétricas basales y finales y un estudio de las características clínicas a lo largo del seguimiento.

- Análisis comparativo de las características de los pacientes diagnosticados de progresión frente a los que no progresan en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final según sistemas de análisis de progresión: análisis de tendencias progresión GPA II, análisis de eventos GPA II, análisis AGIS y análisis clínico. En cada una de estas categorías se realiza un estudio comparativo de las características perimétricas basales y finales y un estudio de las características clínicas a lo largo del seguimiento.

- Análisis comparativo de las características de los pacientes diagnosticados de progresión frente a los que no progresan en la subpoblación de glaucoma focal de la población final según sistemas de análisis de progresión: análisis de tendencias progresión GPA II, análisis de eventos GPA II, análisis AGIS y análisis clínico. En cada una de estas categorías se realiza un estudio comparativo de las características perimétricas basales y finales y un estudio de las características clínicas a lo largo del seguimiento.

- Test de Chi cuadrado en los siguientes análisis:

  - Análisis de la relación entre el Glaucoma Hemifield Test final y el tipo de glaucoma en la población final

  - Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con cada uno de los sistemas de evaluación de progresión según el tipo de glaucoma en la población final.

- Test de correlación lineal y coeficiente de correlación de Pearson en los siguientes análisis:

  - Estudio de la correlación entre el DM basal y los siguientes parámetros: presión intraocular basal en la población final en conjunto, porcentaje de descenso de presión intraocular a los 12 mese en la población final en conjunto, porcentaje de descenso de presión intraocular promedio en la población final en conjunto, AGIS basal en población final en conjunto, AGIS final en la población final en conjunto, DM final en la población final

en conjunto, diferencia AGIS basal-AGIS final en la población final en conjunto, diferencia DM basal- DM inicial en la población final en conjunto

- Estudio de la correlación entre la presión intraocular basal y los siguientes parámetros: AGIS basal en la población final en conjunto, AGIS final en la población final en conjunto, DM inicial en la población final en conjunto, DM final en la población final en conjunto, presión intraocular a los 12 meses en la población final en conjunto, porcentaje de descenso de presión intraocular a los 12 meses en la población final en conjunto, presión intraocular media en la población final en conjunto, porcentaje de descenso de presión intraocular inicial frente al final en la población final en conjunto.

- Estadístico kappa para el estudio del grado de acuerdo entre los distintos sistemas de diagnóstico de progresión. Se realiza un análisis de la población final en conjunto y por subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico. Se evaluó el grado de acuerdo según la clasificación de Landis y Koch (197) donde:

0,00: Pobre (Poor)

0,01-0,20: Leve (Slight)

0,21-0,40: Aceptable (Fair)

0,41-0,60: Moderada (Moderate)

0,61-0,80: Considerable (Substantial)

0,81-1,00: Casi perfecta (Almost perfect)

- Análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier para:
    - El análisis de progresión mediante análisis de eventos GPA II
    - El análisis de progresión mediante AGIS
- El nivel de significación estadística fue fijado en 0,05

Resultados

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN INICIAL A ESTUDIO:

Las características demográficas de la población inicial a la que se aplicó el sistema de análisis GPA II se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 12: Características demográficas de la población inicial:

	GF	GHB	PEX	TOTAL
Ojos (n)	112	136	48	296
Ojos (%)	37,8	45,9	16,2	100
Pacientes (n)	56	69	28	153
Pacientes (%)	36,8	44,7	18,4	100
Sexo (n) (varón/ mujer)	22/34	40/29	15/13	77/76
Sexo (%) (varón/ mujer)	39,3/60,7	58/42	53,6/46,4	50,3/49,7
Edad (años)	71,6+/-9,6	67,2+/-11,9	76,2+/-7,3	70,4+/-10,8
Rango (años)	46-90	30-93	63-92	30-93
tseg (meses)	127+/-18,7	90,7+/-42,7	95,8+/-35,3	105,5+/-38
Rango (meses)	83-164	9-190	34-142	9-190

Ojos (%): porcentaje del total de cada categoría, Pacientes (%): porcentaje del total de cada categoría, Edad (años): edad media+/-desviación estándar de seguimiento en años, tseg: tiempo medio de seguimiento

V.2. ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD DE GPA II A LA POBLACIÓN INICIAL:

V.2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A LA QUE NO PUDO APLICARSE EL GPA II:

A continuación recogemos los datos de aquellos pacientes a los cuales no se les pudo aplicar el GPA II.

Tabla 13: Características demográficas de la población a la que no se le pudo aplicar el GPA II

	GF	GHB	PEX	TOTAL
Ojos (n)	73	97	48	218
Ojos (%[1])	34,4	43,6	22	100
Ojos (%[2])	66,7	69,9	100	73,6
Pacientes (n)	33	46	28	107
Sexo (n) (varón/ mujer)	9/24	25/21	15/13	49/58
Sexo (%) (varón/ mujer)	26,5/73,5	55,6/44,4	53,6/46,4	45,8/54,2
Edad (años)	72,6+/-10	65,6+/-12,2	76,2+/-7,3	70,21+/-11,5
Rango (años)	46-90	30-93	63-92	30-93
tseg (meses)	124,4+/-21,7	84,3+/-44	95,8+/-35,3	100,7+/-40
Rango (meses)	83-126	9-190	34-142	9-190

Ojos (%[1]): porcentaje de cada categoría respecto del total de no aplicable, Ojos (%[2]) porcentaje de cada categoría respecto de la población inicial, Edad (años): edad media+/-desviación estándar de seguimiento en años, tseg: tiempo medio de seguimiento

V.2.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CAUSAS DE NO APLICACIÓN DE GPA II:

Las causas por las cuales no se pudo aplicar el GPA II las hemos dividido en tres categorías: número insuficiente de campos visuales, ausencia de conexión entre los perímetros del servicio, estrategias no compatibles con el software GPA II o ausencia de daño en el campo visual.

Los porcentajes de cada una de estas causas según subpoblaciones de glaucoma se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 14: Causas de no aplicación de GPA II según el tipo de glaucoma

	GF	GHB	PEX
Nº insuficiente de CV	73,3 %	66 %	70,8 %
Sistemas no conectados	9,3 %	18,6 %	22,9 %
Estrategias no compatibles	6,7 %	7,2 %	4,2 %
Ausencia de daño CV	10,7 %	8,3 %	2,1 %

V.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO:

Se analizaron 517 campos visuales de 78 ojos distribuidos de la siguiente manera:

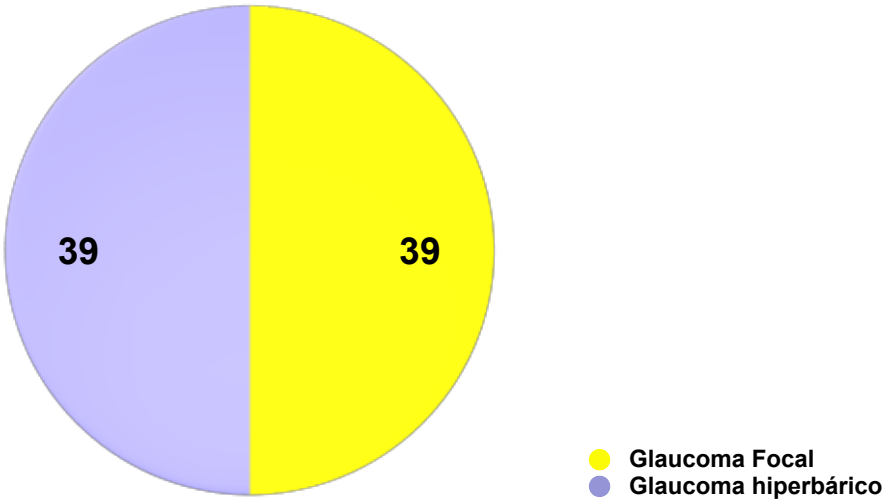


Figura 2: Número de ojos estudiados según el tipo de glaucoma

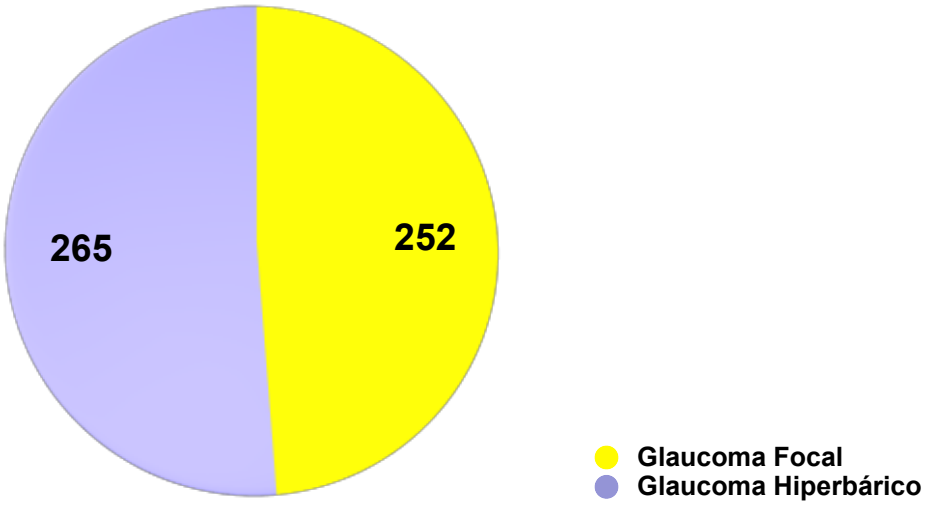


Figura 3: Número de campos visuales estudiados según tipo de glaucoma

La muestra contaba con 42 ojos derechos (20 de glaucomas hiperbáricos y 22 de focales) y 36 ojos izquierdos (19 de glaucomas hiperbáricos y 17 de glaucomas focales, que correspondían a 46 pacientes, 23 en cada subpoblación de glaucomas de la población final.

El 63% de la población final eran ojos pertenecientes a varones (59% en subpoblación de glaucoma focal y 67% de subpoblación de glaucoma hiperbárico).

La edad media de la población final en conjunto era de 70,35 ± 8,77 años, y por poblaciones era de 70,17 ± 8,51 años para los glaucomas focales y 70,51±9,66 años para los glaucomas hiperbáricos.

El tiempo de seguimiento en años viene resumido en la siguiente tabla:

Tabla 15: Tiempo medio de seguimiento en años de la población final en conjunto y por subpoblaciones de glaucoma.

	Media	Desv estándar	Rango
Población final en conjunto	7,63	2,07	3,33-14,67
Glaucoma hiperbárico	7,74	2,38	3,58-14,67
Glaucoma focal	7,52	1,72	3,33-10

El número de campos visuales promedio se recoge en la siguiente tabla

Tabla 16: Número medio de campos visuales de la población final en conjunto y por subpoblaciones de glaucoma.

	Media	Desv estándar	Rango
Población final en conjunto	6,63	1,99	5-16
Glaucoma hiperbárico	6,79	2,38	5-16
Glaucoma focal	6,46	1,54	5-10

En la siguiente tabla se describen las características clínicas basales de la población final en conjunto:

Tabla 17: Características clínicas basales en la población final conjunta

	Media	Desv estándar
AV basal	0,8	0,23
Esfera	-0,61	2,95
Cilindro	-0,59	1,04
Eje	92,12	46,55
Paquimetría	541,97	36,77
PIO inicial	24	6,37

A continuación recogemos las características perimétricas basales de la población final en conjunto.

Tabla 18: Características perimétricas basales en la población final conjunta

	Media	Desv estándar	Rango
VFI basal	73,79	23,74	14-98
MD basal	-9,98	7,41	-27,88-0,09
DSM basal	7,27	4,18	1,83-16,88
AGIS basal	7,29	5,82	0-19

V.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN TIPOS DE GLAUCOMA:

V.4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE CARACTERÍSTICAS PERIMÉTRICAS BASALES SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA EN LA POBLACIÓN FINAL:

En la tabla a continuación se recoge la comparación entre los parámetros perimétricos basales según subpoblaciones de glaucoma.

Tabla 19: Análisis comparativo de características perimétricas basales entre glaucomas focales e hiperbáricos de la población final

	GLAUCOMA FOCAL		GLAUCOMA HIPERBÁRICO		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicial	74,87	22,02	72,71	21,33	0,6
DM CV1	-8,99	6,81	-10,97	7,92	0,2
p DM CV1	1,31	1,97	1,02	1,72	0,5
DSM CV1	7,04	4,19	7,49	4,20	0,6
p DSM CV1	1,5	2,13	1,19	1,80	0,5
FN CV1	6,20	10,14	7,59	7,66	0,5
FP CV1	2,05	2,39	1,66	2,60	0,4
VFI CV 2	72,60	32,0	71,32	26,09	0,8
DM CV 2	-9,77	7,29	-11,07	8,00	0,4
p DM CV 2	0,83	0,85	0,91	1,09	0,7
DSM CV 2	7,23	3,98	7,69	3,79	0,6
p DSM CV 2	1,69	2,36	1,15	1,40	0,2
FN CV 2	5,71	6,14	6,71	8,48	0,5
FP CV 2	1,69	2,53	1,58	1,83	0,6
Nº CV	6,46	1,53	6,79	2,37	0,4
AGIS basal	6,38	5,63	8,20	5,92	0,1

DM: Defecto medio, CV1: primer campo visual del seguimiento, CV2: segundo campo visual del seguimiento, DSM: Desviación estándar de la media, FN: Falsos negativos, FP: falsos positivos, Nº CV: número de campos visuales en el seguimiento

V.4.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA EN LA POBLACIÓN FINAL

Tabla 20: Análisis comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento entre glaucomas focales e hiperbáricos de la población final

	GLAUCOMA FOCAL		GLAUCOMA HIPERBÁRICO		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	70,17	8,51	70,51	9,66	0,8
AV inicial	0,76	0,24	1,11	1,32	0,08
Esfera	-1,2	3,14	0,01	2,66	0,1
Cilindro	-0.75	1,14	-0,42	0,91	0,2
Paquimetría	538	41,5	544,3	33,55	0,5
PIO inicio	19,29	4,72	28,79	3,69	0,0001
Nº tratamientos	3,33	1,56	4,97	2,13	0,0002
PIO 3mes	15,96	3,16	16,58	4,22	0,5
%descPIO12m	18,2	22,3	40,38	13,53	0,0001
%descPIO3m	18,2	22,3	40,38	13,53	0,0001
%descPIOprom	20,12	16,40	42,35	9,49	0,0001
$Desvest_1$	13,89	6,98	11,38	4,40	0,06
%descPIOinicio	27,10	23,17	50,51	13,42	0,001
PIO media	15,10	1,95	16,77	1,95	0,0003
$Desvest_2$	3,12	1,01	4,59	1,24	0,0001

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.4.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE CARACTERÍSTICAS PERIMÉTRICAS FINALES SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA EN LA POBLACIÓN FINAL

Tabla 21: Análisis comparativo de características perimétricas finales entre glaucomas focales e hiperbáricos de la población final

	GLAUCOMA FOCAL		GLAUCOMA HIPERBÁRICO		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	64,3	26,61	62,66	25,07	0,7
DM final	-12,56	7,70	-13,88	7,70	0,4
DSM final	7,78	3,37	8,54	3,64	0,3
FN final	6,59	12,62	5,73	6,84	0,7
FP final	1,71	2,28	2,30	3,54	0,3
AV final	0,67	0,27	0,77	0,24	0,09
AGIS final	8,43	6,40	10,76	5,28	0,08
VFI % año	-1,67	1,53	-1,52	2,79	0,7

Tabla 22: Análisis de la relación entre el Glaucoma Hemifield Test final y el tipo de glaucoma en la población final

p=0,6	GLAUCOMA FOCAL n (%)	GLAUCOMA HIPERBÁRICO n(%)
FLN	38 (97,4)	37 (94,8)
CD	1 (2,5)	1 (2,5)
DLN	0 (0)	1 (2,5)

FLN: fuera de límites normales, DLN: dentro de límites normales, CD: caso dudoso

V.4.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL NÚMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN CON CADA UNO DE LOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE PROGRESIÓN SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA EN LA POBLACIÓN FINAL:

En las tablas que presentamos a continuación se recogen las prevalencias de progresión por subpoblaciones de glaucoma según cada uno de los sistemas de análisis de progresión estudiados

V.4.4.1 Análisis GPA-II por tendencias:

Tabla 23: Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con VFI según tipo de glaucoma en la población final

p= 0,8	Glaucoma FOCAL		Glaucoma HIPERBÁRICO	
	Progresa	No progresa	Progresa	No progresa
n	15	24	14	25
%	38.4	61.5	35,9	64,1

V.4.4.2 Análisis GPA II por eventos:

Tabla 24: Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con GPA II – Eventos según tipo de glaucoma en la población final

p=0,4	Glaucoma FOCAL		Glaucoma HIPERBÁRICO	
	Progresa	No progresa	Progresa	No progresa
n	8	26	10	22
%	17,9	66,5	23	56,3

Tabla 25: Análisis comparativo de las categorías diagnósticas obtenidas en el estudio de progresión con GPA II eventos según tipo de glaucoma en la población final

p=0,8	GLAUCOMA FOCAL n (%)	GLAUCOMA HIPERBÁRICO n (%)
NP	20 (51,2)	17 (43,5)
MD	5 (15,3)	7 (20,5)
SPP	6 (15,3)	5 (12,8)
RPP	8 (17,9)	10 (23)

NP: no progresa, MD: campos deprimidos, SPP: progresión posible, RPP: progresión probable

V.4.4.3 Análisis AGIS:

Tabla 26: Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con el sistema AGIS según tipo de glaucoma en la población final

p=0,1	Glaucoma FOCAL		Glaucoma HIPERBÁRICO	
	Progresa	No progresa	Progresa	No progresa
n	6	33	11	28
%	15.38	84.62	28.21	71.79

V.4.4.4 Análisis Clínico:

Tabla 27: Análisis comparativo del número de pacientes diagnosticados de progresión con el análisis clínico según tipo de glaucoma en la población final

p=1	Glaucoma FOCAL		Glaucoma HIPERBÁRICO	
	Progresa	No progresa	Progresa	No progresa
n	19	20	19	20
%	48.72	51.28	48.72	51.28

Tabla 28: Análisis descriptivo de las categorías diagnósticas obtenidas en el estudio clínico por el observador MC según tipo de glaucoma en la población final

	Glaucoma focal	Glaucoma hiperbárico
No progresa	6	13
Progresión posible	9	6
Progresión probable	24	20

Tabla 29: Análisis descriptivo de las categorías diagnósticas obtenidas en el estudio clínico por el observador JP según tipo de glaucoma en la población final

	Glaucoma focal	Glaucoma hiperbárico
No progresa	17	19
Progresión posible	9	8
Progresión probable	13	12

V.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

V.5.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS DE PROGRESIÓN GPA II:

Al aplicar el análisis de tendencias a la población final, 49 de los ojos no progresan, mientras que 29 sí que lo hacen.

V.5.1.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales:

Tabla 30: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	76.89	22.4	71.95	24.52	0.3
DM inicio	-9.08	6.33	-10.51	7.99	0.4
DSM inicio	6.70	3.74	7.59	4.41	0.3
Nº CV	6.31	1.36	6.81	2.27	0.2
AGIS basal	6.96	5.06	7.49	6.29	0.7

V.5.1.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 31: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
DM final	-16,14	7,43	-11,49	7,36	0,008
DSM final	8,03	3,73	8,38	3,13	0,6
AGIS final	8,12	6,09	12,10	4,84	0,003
VFI % año	-3.05	2.35	-0.74	1.74	0.0001

V.5.1.3 Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 32: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	72,55	8.27	69.0	6.13	0.08
AV inicio	0.77	0.22	0.82	0.23	0.3
Esfera	-0.52	3.15	-0.64	2.89	0.8
Cilindro	-0.54	0.68	-0.61	1.20	0.8
Paquimetría	542	52.5	541.71	32.93	0.9
PIO inicial	25	6.89	23.40	6.03	0.2
PIO 3mes	16.92	3.16	15.84	4.01	0.2
%descPIO12m	29.14	22.19	29.87	21.11	0.8
%descPIOprom	31.41	17.83	31.14	18.31	0.9
$Desvest_1$	12.8	5,79	12.67	6.35	0.9
%descPIOinicio	42.03	19	36.89	23.41	0.3
PIO media	16.35	2.59	15.69	1.76	0.1
$Desvest_2$	3.81	1.49	3.88	1.28	0.8
AV final	0,72	0,24	0,71	0,29	0,8

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.5.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II:

Al aplicar el sistema de análisis de eventos a la población final en conjunto, diagnosticamos progresión a 48 ojos, mientras que 18 no progresan.

V.5.2.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 33: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	85.22	13.48	80.04	16.43	0.2
DM inicio	-6.11	4.05	-8.21	5.42	0.1
DSM inicio	6.22	3.78	6.85	9.43	0.5
Nº CV	6.83	1.53	6.68	2.25	0.8
AGIS basal	4.27	3.52	6.18	4.94	0.13

V.5.2.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales:

Tabla 34: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	66,05	14,63	72,79	20,66	0,2
DM final	-12,59	4,26	-10,43	6,44	0,1
DSM final	9,77	2,65	7,48	3,73	0,02
AGIS final	9,88	3,10	7,43	5,57	0,08
VFI % año	-2.87	1.23	-1.18	2.38	0.005

V.5.2.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 35: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	70.22	9.34	70.11	8.49	0.9
AV inicio	0.9	0.16	0.79	0.22	0.8
Esfera	0.15	3.58	-0.75	2.48	0.3
Cilindro	-0.43	1.32	-0.67	1	0.55
Paqui	524.46	30.80	542.4	40.88	0.9
PIO inicio	24.38	5.79	23.12	6.47	0.47
PIO 3mes	16.92	2.23	16.32	3.67	0.5
%descPIO12m	29.88	18.77	27.70	21.80	0.7
%descPIOprom	32.05	14.67	29.20	17.84	0.5
$Desvest_1$	13.50	4.95	12.68	6.47	0.6
%descPIOinicio	39.61	16.99	37	24.54	0.6
PIO media	16.17	2.35	15.85	2.01	0.5
$Desvest_2$	3.81	1.38	3.70	1.30	0.7

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.5.3 ANÁLISIS AGIS:

En este subanálisis, son 17 los ojos que progresan, frente a 61 que no lo hacen.

V.5.3.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 36: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
VFI inicio	78.94	22.54	72.36	24.04	0.3
DM inicio	-8.49	6.70	-10.39	7.59	0.3
DSM inicio	6.51	4.24	7.47	4.17	0.4
Nº CV	6.70	1.49	6.60	2.12	0.8

V.5.3.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 37: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
VFI final	52.0	27.3	66.68	24.57	0.03
DM final	-16.51	7.70	-12.3	7.48	0.04
DSM final	8.81	3.34	7.98	3.55	0.3
VFI % año	-3.64	2.80	-1.03	1.68	0.0001

V.5.3.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 38: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
Edad	71.88	9.22	69.91	8.67	0.4
AV inicio	0.81	0.18	0.80	0.24	0.8
Esfera	0.12	3.27	-0.84	2.84	0.3
Cilindro	-0.81	0.88	0.52	1.09	0.4
Paqui	544.57	26.26	541.25	39.35	0.7
PIO inicio	26.11	6.03	23.01	6.38	0.1
PIO 3mes	18.71	3.51	15.57	3.48	0.004
%descPIO12m	31.81	20.55	29.01	21.71	0.6
%descPIOprom	32.58	13.26	30.86	18.45	0.7
$Desvest_1$	13.05	5.23	12.52	6.15	0.7
%descPIOinicio	46.05	20.47	36.78	22.39	0.1
PIO media	17.47	2.58	15.51	1.76	0.0005
Desvest	3.90	1.42	3.84	1.34	0.87
AV final	0.70	0.29	0.73	0.25	0.7

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.5.4 ANÁLISIS CLÍNICO:

Mediante el análisis clínico diagnosticamos progresión a 38 ojos y no progresión a 40 ojos.

V.5.4.1 Estudio comparativo de las características perimétricas basales:

Tabla 39: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
VFI inicio	77.71	20.88	69.22	26.25	0.1
DM inicio	-8.73	6.33	-11.44	8.35	0.1
DSM inicio	6.61	3.75	8.02	4.55	0.1
Nº CV	6.45	1.14	6.84	2.52	0.4
AGIS basal	6.61	5.11	8.08	6.52	0.2

V.5.4.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales:

Tabla 40: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
VFI final	58.97	26.02	68.75	24.69	0.09
DM final	-14.55	7.54	-11.66	7.65	0.09
DSM final	8.26	3.0	8.05	4.06	0.7
AGIS final	10.69	5.34	8.33	6.43	0.08
VFI % año	-2.64	2.20	-0.39	1.59	0.0001

V.5.4.3 Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 41: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la población final en conjunto analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	P
Edad	71.64	8.11	68.83	9.36	0.1
AV inicio	0.77	0.25	0.84	0.19	0.1
Esfera	-0.67	3.12	-0.51	2.76	0.8
Cilindro	-0.62	0.92	-0.54	1.19	0.7
Paqui	541.90	37.94	542.03	36.12	0.9
PIO inicio	24.26	6.87	23.69	5.80	0.6
PIO 3mes	16.14	2.66	16.41	4.69	0.7
%descPIO12m	28.68	21.91	30.68	20.99	0.6
%descPIOprom	29.81	18.28	32.91	16.37	0.4
$Desvest_1$	13.61	5.45	11.50	6.34	0.1
%descPIOinicio	37.54	23.65	40.27	20.62	0.5
PIO media	16.27	2.38	15.55	1.71	0.1
$Desvest_2$	3.93	1.43	3.77	1.25	0.6
AV final	0.72	0.28	0.72	0.24	0.9

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.5.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL DEFECTO MEDIO INICIAL Y VARIABLES ESTUDIADAS EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO:

En este caso utilizamos una regresión lineal que se aplica en el grupo completo (78 casos).

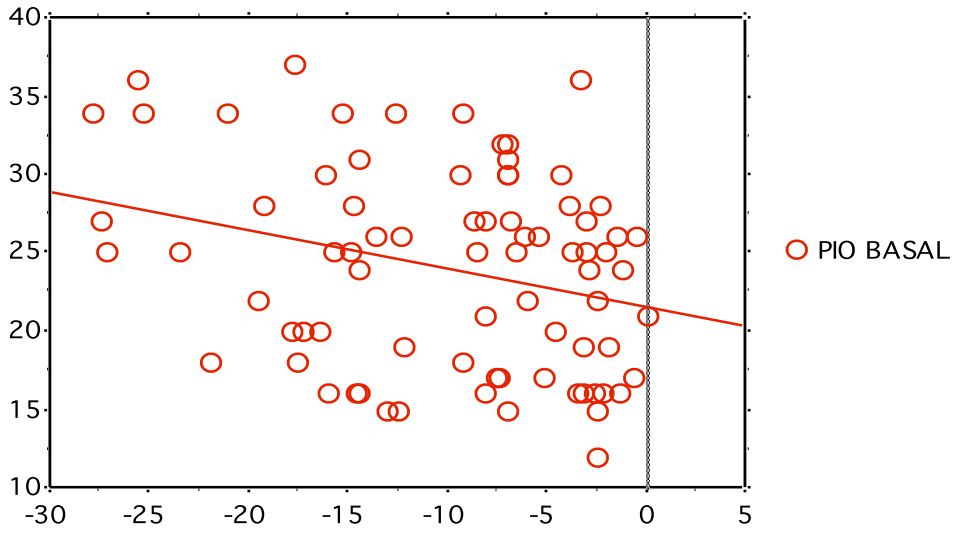


Figura 4: Correlación DM basal- PIO basal en la población final en conjunto

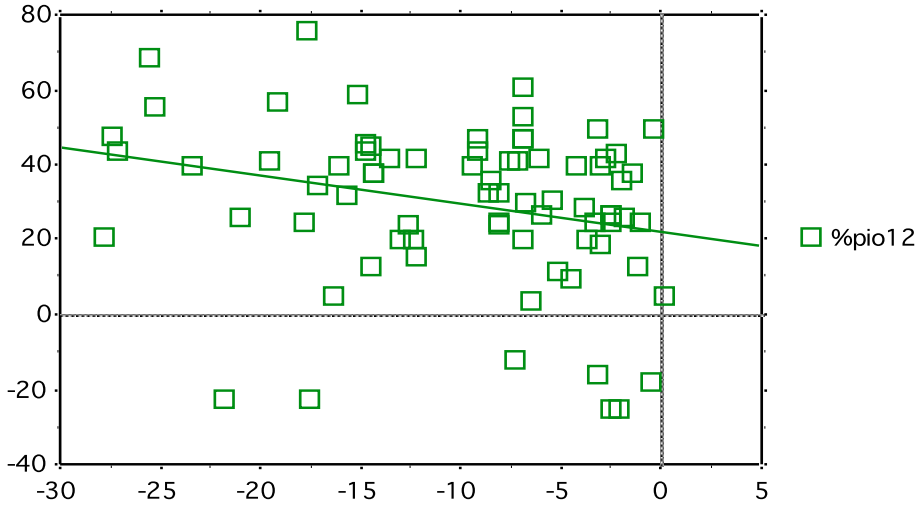


Figura 5: Correlación DM basal- porcentaje descenso de PIO a los 12 meses en la población final en conjunto

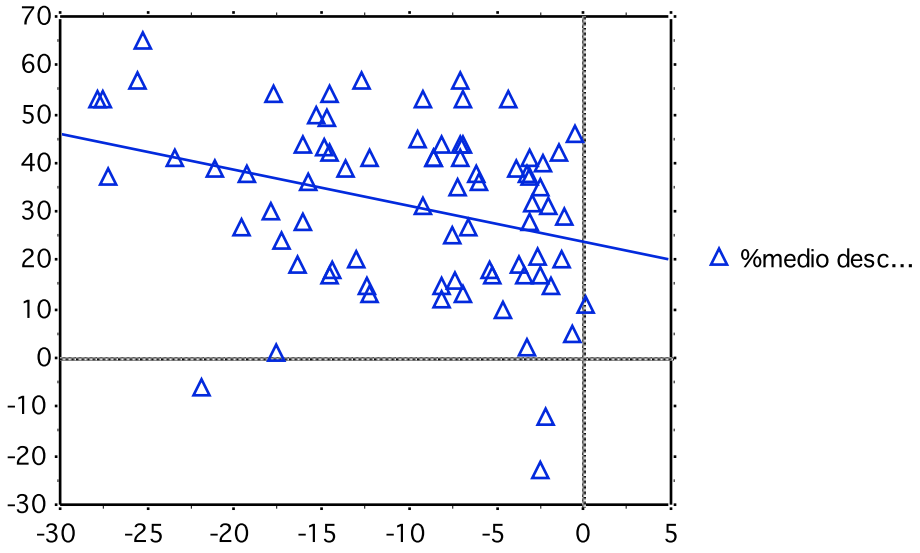


Figura 6: Correlación DM basal- porcentaje descenso de PIO promedio en la población final en conjunto

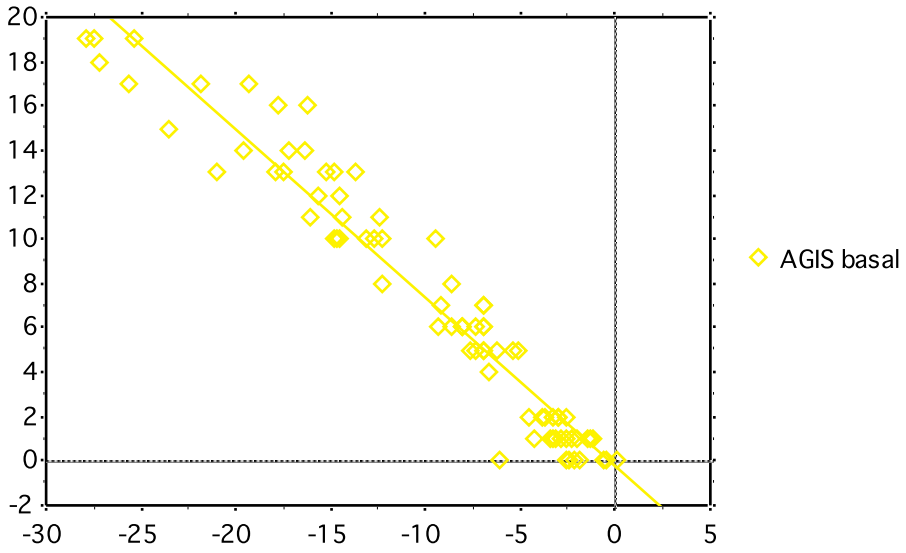


Figura 7: Correlación DM basal- AGIS basal en la población final en conjunto

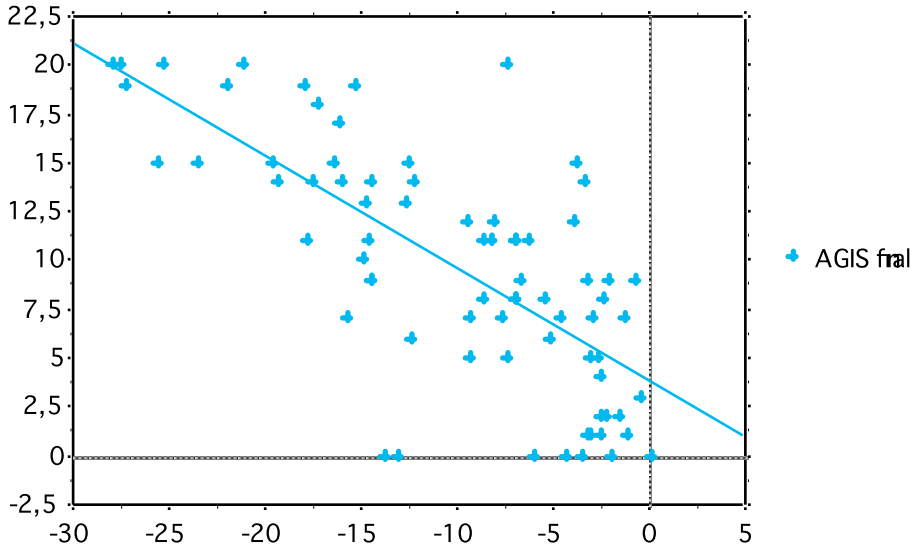


Figura 8: Correlación DM basal- AGIS final en la población final en conjunto

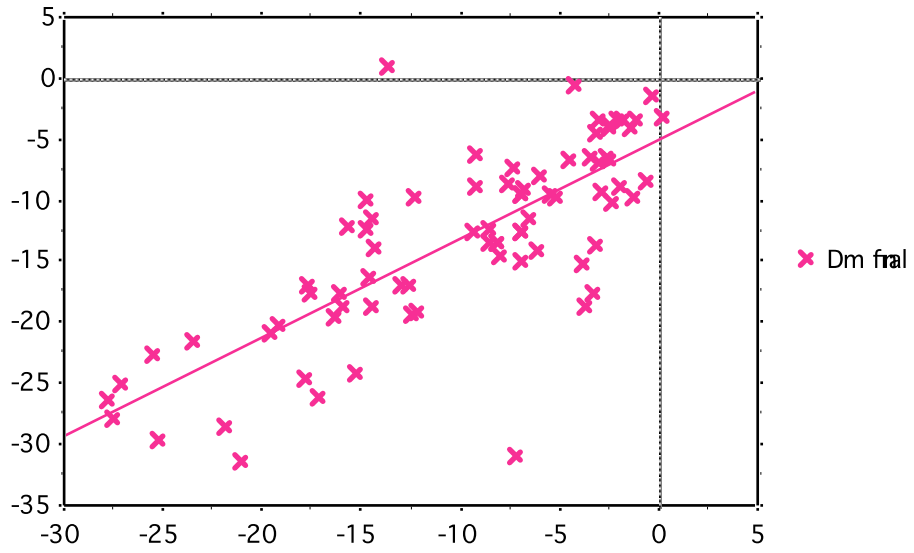


Figura 9: Correlación DM basal- DM final en la población final en conjunto

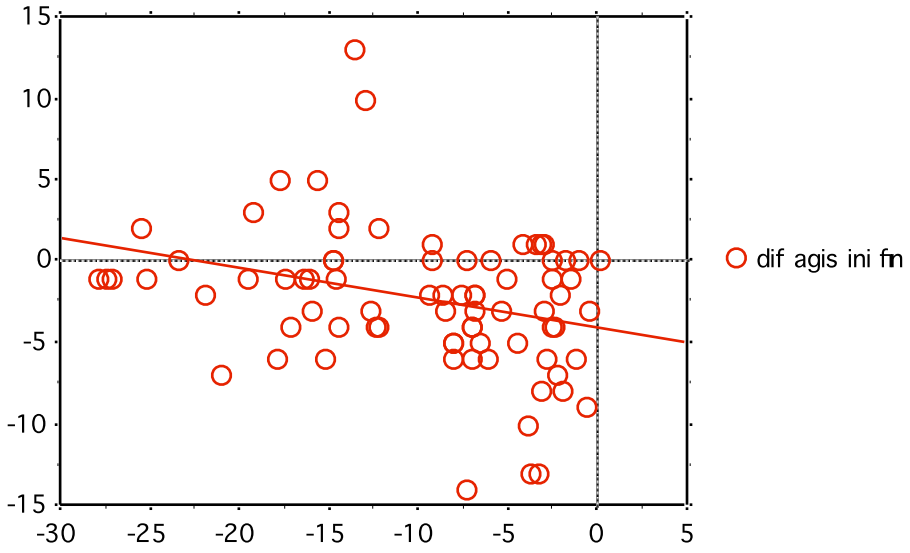


Figura 10: Correlación DM basal- Diferencia AGIS inicial-final en la población final en conjunto

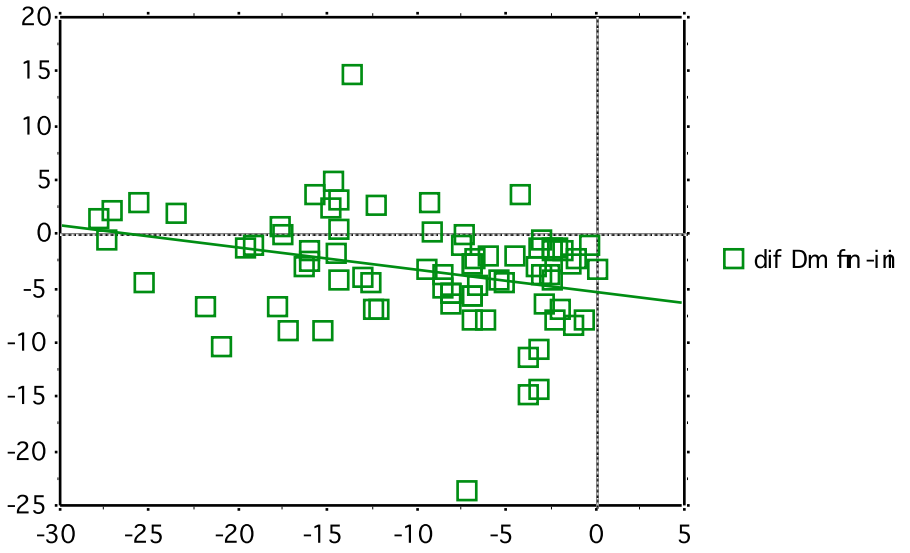


Figura 11: Correlación DM basal- Diferencia DM inicial-final en la población final en conjunto

En la siguiente tabla se recogen los valores de significación y el coeficiente de determinación.

Tabla 42: Valores de significación y coeficiente de determinación de las regresiones lineales con el DM basal en la población final en conjunto

DM basal	Vs	P	R^2
	PIO basal	0,001	0,008
	%descPIO12m	0,02	0,06
	AGIS final	0,0001	0,5
	AGIS basal	0,0001	0,9
	DM final	0,0001	0,5
	%descPIOprom	0,004	0,1
	Dif DM inicio-final	0,01	0,08
	Dif AGIS inic-fin	0,005	0,09

V.5.6 ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR BASAL Y VARIABLES ESTUDIADAS EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO:

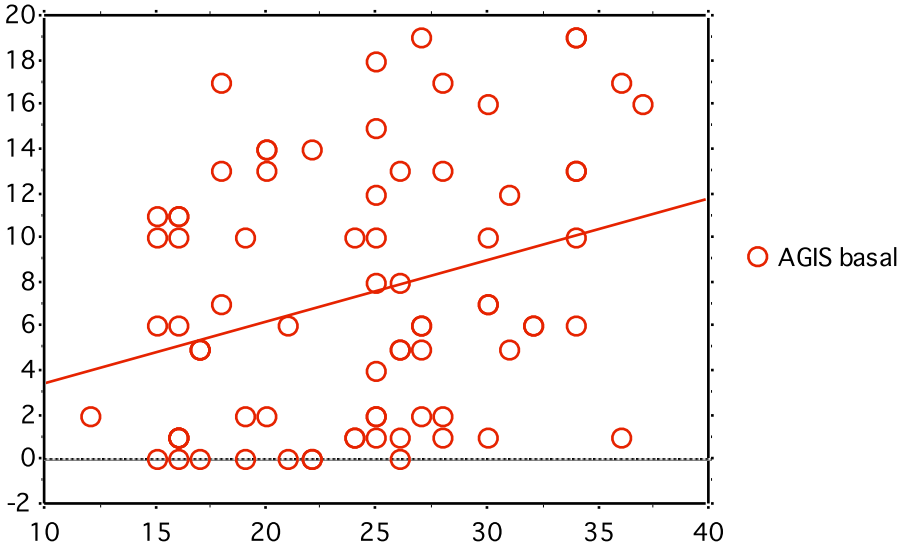


Figura 12: Correlación PIO basal- AGIS basal en la población final en conjunto

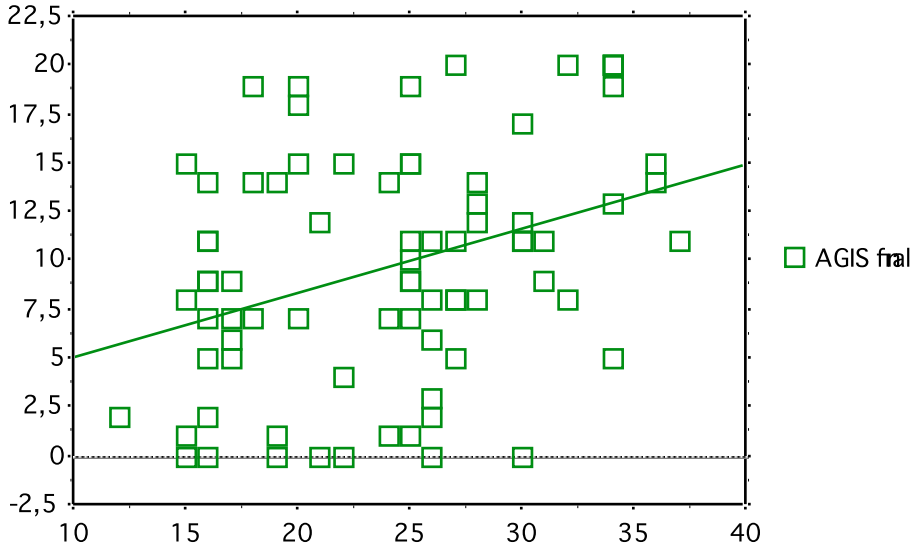


Figura 13: Correlación PIO basal- AGIS final en la población final en conjunto

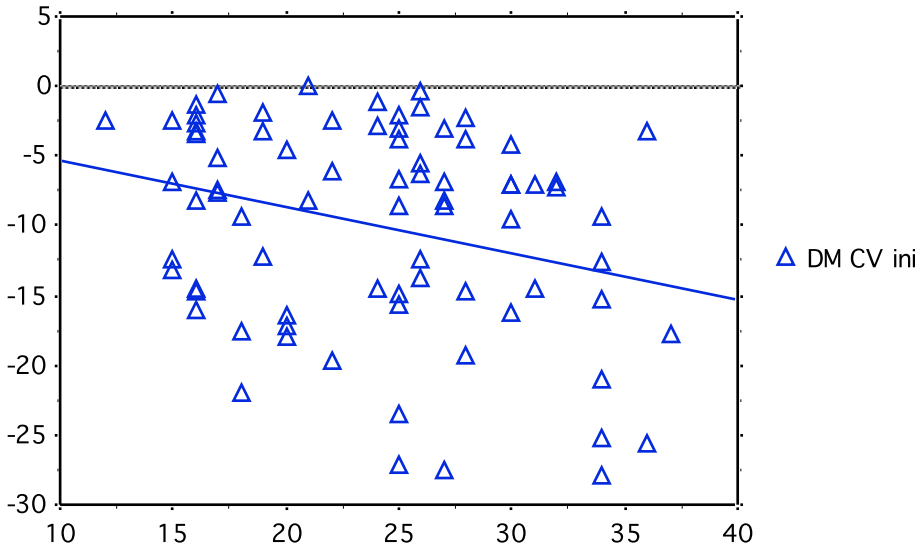


Figura 14: Correlación PIO basal- DM inicial en la población final en conjunto

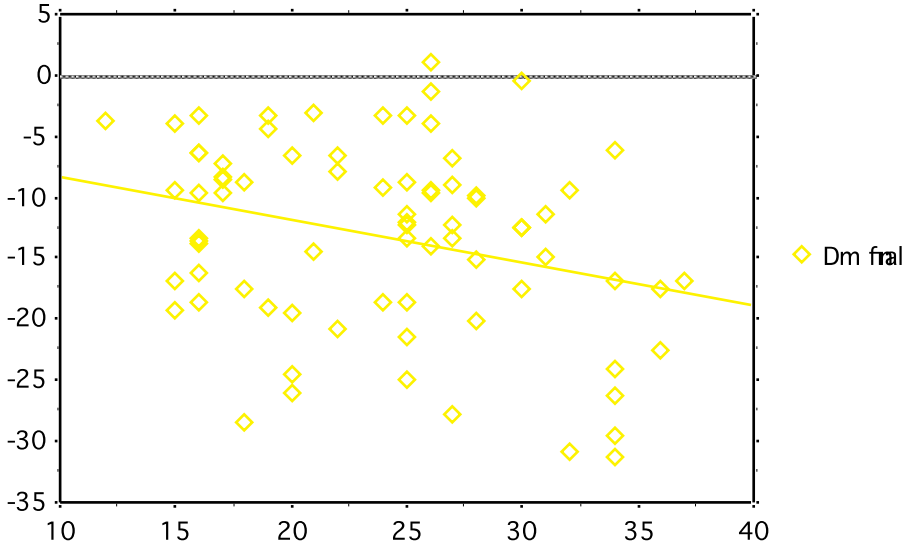


Figura 15: Correlación PIO basal- DM final en la población final en conjunto

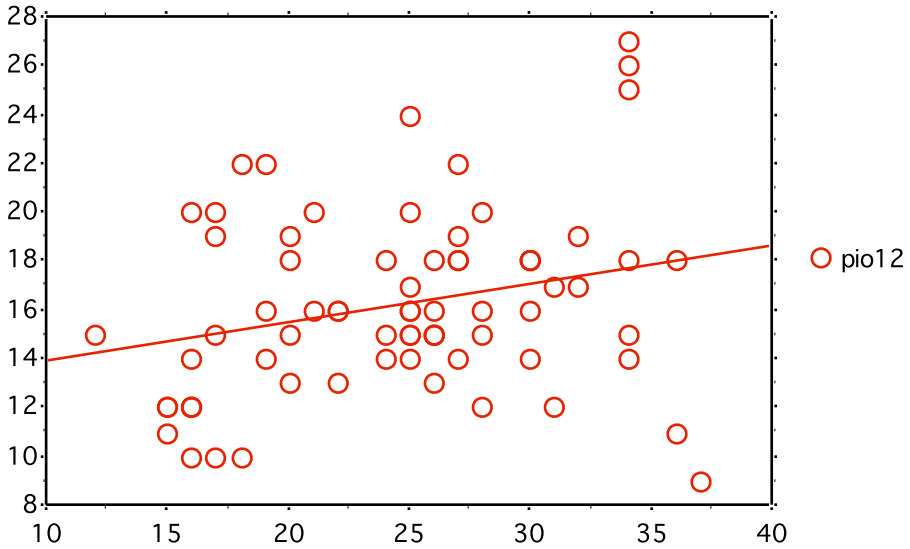


Figura 16: Correlación PIO basal- PIO a los 12 meses en la población final en conjunto

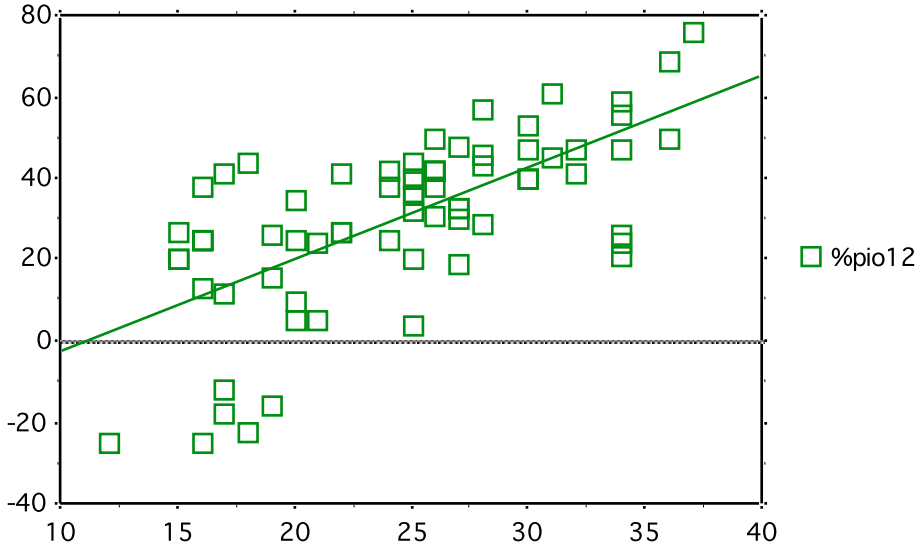


Figura 17: Correlación PIO basal- porcentaje de descenso de PIO a los 12 meses en la población final en conjunto

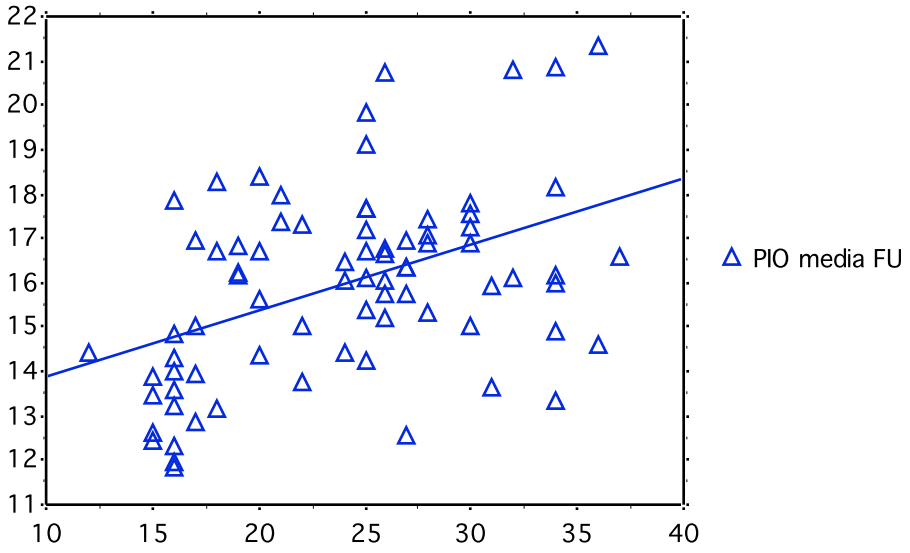


Figura 18: Correlación PIO basal- PIO media en la población final en conjunto

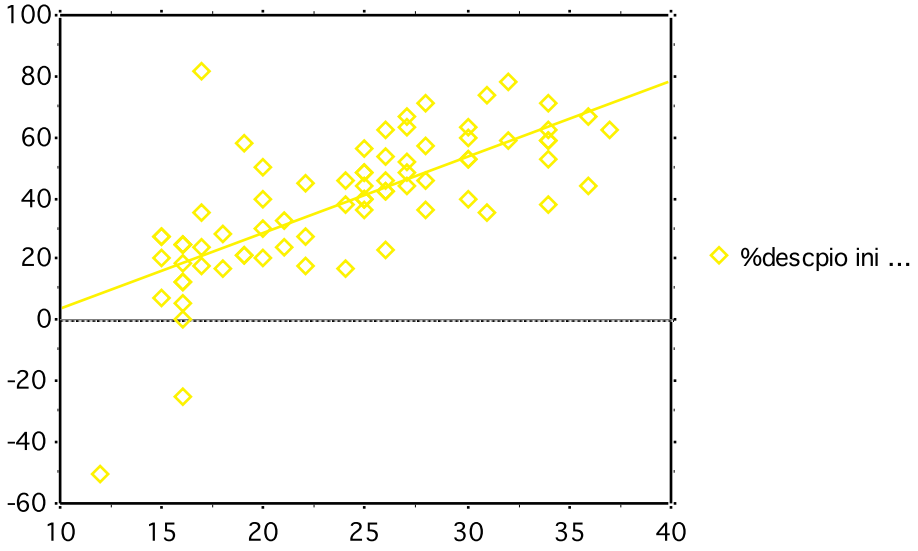


Figura 19: Correlación PIO basal- porcentaje de descenso de PIO inicial Vs final de seguimiento en la población final en conjunto

En la siguiente tabla se recogen los valores de significación y el coeficiente de determinación.

Tabla 43: Valores de significación y coeficiente de determinación de las regresiones lineales con la PIO basal en la población final en conjunto

PIO basal	Vs	P	R^2
	PIO 12 meses	0,02	0,06
	PIO media	0,0001	0,2
	%descPIO12m	0,0001	0,4
	AGIS final	0,001	0,12
	AGIS basal	0,007	0,09
	DM inicial	0,001	0,008
	DM final	0,001	0,08
	%descPIOinicio	0,0001	0,5

V.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA HIPERBÁRICO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

V.6.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS DE PROGRESIÓN GPA II

En el estudio de la población con glaucoma hiperbárico mediante el sistema de análisis de eventos, 14 ojos son diagnosticados de progresión, frente a 25 ojos que no progresan.

V.6.1.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 44: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	84.88	16.68	66.24	27.63	0.03
DM inicio	-7.84	4.56	-12.72	8.90	0.06
DSM inicio	5.63	3.05	8.53	4.44	0.03
Nº CV	6.21	1.12	7.12	2.81	0.2
AGIS basal	6.07	3.49	9.40	6.69	0.09

V.6.1.2 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 45: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	73,5	8.0	68.84	9.94	0.1
AV inicio	0.8	0.14	0.86	0.24	0.4
Esfera	0.81	1.72	-0.39	3.0	0.3
Cilindro	-0.37	0.68	-0.45	1.04	0.8
Paqui	549	34.28	541.32	33.47	0.4
PIO inicio	29.57	3.93	28.4	3.54	0.3
PIO 3mes	18.58	2.19	15.31	4.73	0.03
%descPIO12m	38.07	15.01	41.68	12.72	0.4
%descPIOprom	40.42	10.72	43.44	8.76	0.3
$Desvest_1$	11.58	3.3	11.12	4.96	0.6
%descPIOinicio	52.14	15.79	49.6	12.16	0.5
PIO media	17.60	2.41	16.31	1.51	0.04
$Desvest_2$	4.60	1.39	4.58	1.18	0.9
AV final	0.69	0.27	0.82	0.22	0.12

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.6.1.3 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 46: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
DM final	-16.06	6.93	-12.66	7.97	0.1
DSM final	8.40	3.54	8.61	3.77	0.8
AGIS final	12.3	3.87	9.88	5.81	0.1
VFI % año	-3.72	2.94	-0.29	1.81	0.0001

V.6.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II

Con el análisis de eventos GPA II en la población con glaucoma hiperbárico, 10 ojos son los que progresan, frente a 22 que no lo hacen.

V.6.2.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 47: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	88.4	11.15	79.72	15.74	0.12
DM inicio	-5.18	3.41	-9.27	4.97	0.02
DSM inicio	5.54	3.12	7.51	4.82	0.2
Nº CV	6.30	1.25	7.13	2.91	0.3
AGIS basal	3.60	3.27	7.54	4.69	0.02

V.6.2.2 Estudio comparativo de las características perimétricas finales:

Tabla 48: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	65.70	13.60	72.63	20.92	0.3
DM final	-13.0	4.10	-10.70	6.66	0.3
DSM final	9.93	2.87	7.33	3.90	0.1
AGIS final	10.4	3.16	8.77	4.94	0.3
VFI % año	-3.08	1.34	-1.23	3.23	0.09

V.6.2.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 49: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	71.10	9.21	71.45	9.21	0.9
AV inicio	0.92	0.16	0.81	0.23	0.2
Esfera	2.12	1.15	-0.81	2.85	0.02
Cilindro	-0.47	0.62	-0.51	1.04	0.9
Paqui	541.60	28.95	546.81	36.83	0.6
PIO inicio	28.10	3.16	28.63	3.21	0.6
PIO 3mes	17.62	1.84	17.0	4.41	0.7
%descPIO12m	37.30	13.39	40.77	12.9	0.4
%descPIOprom	39.0	11.40	42.4	10.39	0.2
$Desvest_1$	13.20	2.70	10.95	4.84	0.1
%descPIOinicio	48.40	15.21	50.68	12.98	0.6
PIO media	16.98	2.27	16.91	1.57	0.9
$Desvest_2$	4.42	1.50	4.47	1.18	0.9
AV final	0.87	0.17	0.78	0.21	0.2

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.6.3 ANÁLISIS AGIS

Con el sistema de puntación AGIS, 11 ojos progresan y 28 ojos no lo hacen en esta subpoblación.

V.6.3.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 50: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	82.36	21.25	68.92	26.47	0.1
DM inicio	-7.56	5.87	-12.31	8.31	0.09
DSM inicio	6.36	3.95	7.93	4.98	0.3
Nº CV	6.54	1.12	6.89	2.62	0.6
AGIS basal	5.36	4.92	9.32	5.98	0.05

V.6.3.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 51: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	52.72	28.26	66.57	23.09	0.1
DM final	-16.68	7.97	-12.79	7.46	0.1
DSM final	8.95	3.88	8.38	3.60	0.6
VFI % año	-3.82	3.40	-0.62	1.92	0.0007

V.6.3.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 52: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	74.27	8.08	69.03	9.95	0.1
AV inicio	0.84	0.16	0.84	0.23	0.9
Esfera	1.25	1.63	-0.5	2.87	0.1
Cilindro	-0.84	0.86	-0.22	0.89	0.1
Paqui	546.81	29.42	543.32	35.50	0.7
PIO inicio	28.63	4.15	28.78	3.57	0.9
PIO 3mes	19.0	3.09	15.42	4.29	0.02
%descPIO12m	35.63	15.32	42.25	12.57	0.1
%descPIOprom	36.72	9.96	44.57	8.48	0.01
$Desvest_1$	11.9	3.56	11.16	4.73	0.6
%descPIOinicio	54.5	17.7	48.96	11.30	0.2
PIO media	18.8	2.42	16.22	1.44	0.003
$Desvest_2$	4.12	1.55	4.77	1.08	0.1
AV final	0.75	0.29	0.78	0.22	0.7

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.6.4 ANÁLISIS CLÍNICO

Por último, mediante el estudio realizado por los clínicos participantes en el estudio a la población con glaucoma hiperbárico, se diagnostica progresión a 20 ojos y ausencia de progresión a 19.

V.6.4.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales

Tabla 53: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	85.05	16.20	59.73	27.52	0.01
DM inicio	-7.09	5.15	-15.05	8.32	0.001
DSM inicio	5.53	3.27	9.54	4.15	0.001
Nº CV	6.4	1.18	7.12	3.17	0.2
AGIS basal	5.25	4.19	11.31	5.97	0.007

V.6.4.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 54: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	63.9	25.35	61.36	25.41	0.7
DM final	-13.64	7.33	-14.13	8.27	0.8
DSM final	7.97	3.51	9.14	3.77	0.3
AGIS final	10.51	4.43	11.05	6.17	0.7
VFI % año	-2.80	2.90	-0.18	1.97	0.002

V.6.4.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 55: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	73.5	8.51	67.84	10.29	0.09
AV inicio	0.79	0.22	0.90	0.20	0.1
Esfera	0.58	2.24	0.8	0.11	0.21
Cilindro	-0.48	0.77	-0.32	1.10	0.6
Paqui	540.65	34.82	548.15	32.65	0.4
PIO inicio	29.20	4.20	28.26	3.10	0.4
PIO 3mes	16.93	2.40	16.20	5.63	0.6
%descPIO12m	39.05	16.14	41.78	10.36	0.5
%descPIOprom	40.00	11.35	44.84	6.44	0.1
$Desvest_1$	13.20	4.40	9.47	3.57	0.006
%descPIOinicio	50.80	15	50.21	11.94	0.8
PIO media	17.40	2.26	16.11	1.33	0.03
$Desvest_2$	4.71	1.43	4.46	1.03	0.5
AV final	0.76	0.25	0.78	0.25	0.8

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA FOCAL DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

V.7.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS PROGRESIÓN GPA II:

En nuestro estudio, al aplicar el sistema de análisis de progresión de tendencias GPA II a la subpoblación con glaucoma focal, 15 ojos progresan y 24 ojos no.

V.7.1.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 56: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	70.0	25.33	77.91	19.64	0.2
DM inicio	-10.24	7.61	-8.21	6.30	0.3
DSM inicio	7.70	4.14	6.62	4.62	0.4
Nº CV	6.4	1.59	6.5	1.53	0.8
AGIS basal	7.8	6.20	5.5	5.19	0.2

V.7.1.2 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 57: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	71.66	8.08	69.65	7.81	0.3
AV inicio	0.73	0.28	0.77	0.21	0.6
Esfera	-1.72	3.72	-0.9	2.86	0.8
Cilindro	-0.72	0.66	-0.72	1.35	0.9
Paqui	533.83	50.82	542.42	33.18	0.6
PIO inicio	19.73	5.34	18.33	3.18	0.1
PIO 3mes	15.38	3.20	16.36	3.16	0.3
%descPIO12m	20.21	25.03	17.04	21.06	0.6
%descPIOprom	23.0	19.28	18.33	14.47	0.3
$Desvest_1$	13.26	5.93	14.29	7.66	0.6
%descPIOinicio	32.6	19.17	23.60	25.13	0.2
PIO media	15.19	1.6	15.05	1.80	0.8
$Desvest_2$	3.07	1.19	3.16	0.91	0.7
AV final	0.74	0.32	0.63	0.23	0.2

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.7.1.3 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 58: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis de tendencias GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
DM final	-16.21	8.12	-10.27	6.61	0.01
DSM final	8.36	2.82	7.42	3.68	0.4
AGIS final	11.86	5.73	6.29	5.93	0.06
VFI % año	-2.42	1.46	-1.21	1.41	0.01

V.7.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II:

Con el sistema de análisis de eventos GPA II, diagnosticamos progresión perimétrica a 8 ojos, frente a 26 ojos que no progresan.

V.7.2.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 59: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	81.25	15.77	80.3	17.3	0.8
DM inicio	-7.27	4.71	-7.32	5.72	0.9
DSM inicio	7.07	4.55	6.29	4.08	0.6
Nº CV	7.5	1.77	6.3	1.43	0.06
AGIS basal	5.12	3.87	5.03	4.94	0.9

V.7.2.2 Estudio comparativo de características campimétricas finales:

Tabla 60: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	66.5	16.77	72.92	20.87	0.4
DM final	-12.07	4.68	-10.14	6.36	0.4
DSM final	9.58	2.54	7.27	3.65	0.1
AGIS final	9.25	3.10	6.30	5.91	0.1
VFI % año	-2.61	1.12	-1.14	1.37	0.009

V.7.2.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento

Tabla 61: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis de eventos GPA II

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	69.12	10.0	69.53	7.50	0.9
AV inicio	0.87	0.17	0.77	0.22	0.2
Esfera	-2.81	4.10	-0.7	2.17	0.1
Cilindro	-0.37	2.14	-0.8	0..99	0.5
Paqui	544.20	37.1	537.45	45.0	0.7
PIO inicio	19.75	3.84	18.42	4.46	0.4
PIO 3mes	16.0	2.53	15.81	3.01	0.8
%descPIO12m	19.28	21.17	16.20	21.70	0.7
%descPIOprom	23.37	14.15	17.61	15.12	0.3
$Desvest_1$	13.87	7.06	14.15	7.36	0.9
%descPIOinicio	28.62	12.42	25.42	26.20	0.7
PIO media	15.16	2.16	14.96	1.93	0.8
$Desvest_2$	3.04	0.71	3.05	1.03	0.9
AV final	0.71	0.30	0.7	0.23	0.9

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.7.3 ANÁLISIS AGIS:

Aplicando el sistema AGIS de diagnóstico de progresión en nuestra población de glaucoma focal, 6 ojos son diagnosticados de progresión frente a 33 que no progresan.

V.7.3.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 62: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	72.66	25.48	75.27	21.76	0.7
DM inicio	-10.20	8.32	-8.77	6.62	0.6
DSM inicio	6.78	5.11	7.09	4.10	0.8
Nº CV	7.0	2.09	6.36	1.43	0.3
AGIS basal	7.16	6.79	6.24	5.5	0.7

V.7.3.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 63: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	50.66	27.5	66.78	26.11	0.1
DM final	-16.28	7.91	-11.88	7.59	0.2
DSM final	8.56	2.35	7.64	3.53	0.5
VFI % año	-3.30	1.33	-1.38	1.39	0.03

V.7.3.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 64: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis AGIS

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	67.80	10.29	70.66	7.48	0.3
AV inicio	0.75	0.20	0.76	0.24	0.8
Esfera	-1.45	4.48	-1.13	2.86	0.8
Cilindro	-0.75	1.04	-0.75	1.18	0.1
Paqui	536.33	44.93	538.73	44.28	0.9
PIO inicio	20.5	4.50	18.84	4.33	0.2
PIO 3mes	18.0	4.89	15.67	2.85	0.1
%descPIO12m	23.4	29.46	17.43	21.53	0.5
%descPIOprom	25.0	16.05	19.24	16.5	0.4
$Desvest_1$	15.0	7.37	13.66	7.0	0.6
%descPIOinicio	30.66	16.41	26.45	24.35	0.6
PIO media	16.16	2.55	14.91	1.81	0.1
$Desvest_2$	3.50	1.16	3.05	1.99	0.3
AV final	0.61	0.29	0.68	0.27	0.5

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.7.4 ANÁLISIS CLÍNICO

Por último, según el criterio clínico, son 22 ojos los que progresan, frente a 17 que no lo hacen.

V.7.4.1 Estudio comparativo de características perimétricas basales:

Tabla 65: Estudio comparativo de las características perimétricas basales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI inicio	71.04	22.71	79.82	20.71	0.2
DM inicio	-10.21	5.84	-7.43	6.36	0.2
DSM inicio	7.59	4.20	6.32	4.49	0.3
Nº CV	6.5	1.59	6.41	1.50	0.8
AGIS basal	7.86	5.64	4.47	5.17	0.06

V.7.4.2 Estudio comparativo de características perimétricas finales:

Tabla 66: Estudio comparativo de las características perimétricas finales en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
VFI final	54.5	26.39	77.0	221.5	0.007
DM final	-15.38	7.80	-8.9	5.98	0.007
DSM final	8.52	2.50	6.83	4.12	0.1
AGIS final	10.86	6.15	5.29	5.39	0.005
VFI % año	-2.49	1.35	-0.62	1.05	0.0001

V.7.4.3 Estudio comparativo de características clínicas a lo largo del seguimiento:

Tabla 67: Estudio comparativo de las características clínicas a lo largo del seguimiento en la subpoblación de glaucoma focal de la población final analizada con el sistema de análisis clínico

	Progresa		No progresa		
	Media	Desv est	Media	Desv est	p
Edad	70.36	7.71	69.99	8.37	0.8
AV inicio	0.75	0.28	0.78	0.17	0.7
Esfera	-1.85	3.43	-0.22	2.51	0.21
Cilindro	-0.75	1.06	-0.75	1.30	1
Paqui	543.84	43.74	533.07	40.30	0.5
PIO inicio	18.77	4.65	18.58	3.20	0.4
PIO 3mes	15.4	2.74	16.64	3.62	0.2
%descPIO12m	18.81	22.42	17.50	22.98	0.8
%descPIOprom	20.54	18.64	19.58	13.51	0.8
$Desvest_1$	14.0	6.34	13.76	7.94	0.9
%descPIOinicio	25.50	23.86	29.17	22.81	0.6
PIO media	15.24	2.03	14.92	1.90	0.6
$Desvest_2$	3.22	1.02	2.99	1.02	0.5
AV final	0.68	0.31	0.65	0.21	0.7

PIO 3mes: PIO al tercer mes de seguimiento, %descPIO12m: porcentaje de descenso de la PIO a los doce meses, %descPIO3m: porcentaje de descenso de la PIO a los tres meses, %descPIOprom: porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_1$: desviación estándar del porcentaje de descenso de la PIO promedio a lo largo del seguimiento, $Desvest_2$: desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento

V.8. ESTUDIO DEL GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN MEDIANTE ESTADÍSTICO KAPPA SEGÚN POBLACIONES DE GLAUCOMA:

V.8.1 ESTUDIO EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO

Tabla 68: Estudio del grado de acuerdo entre los distintos sistemas de de diagnóstico de progresión mediante estadístico kappa en la población final en conjunto

	Estadístico kappa	Grado Landis-Koch
VFI-Eventos GPA	0,37	Aceptable
VFI-AGIS	0,28	Aceptable
VFI-Clínica	0,54	Moderada
Eventos GPA-AGIS	0,45	Moderada
Eventos GPA-Clínica	0,36	Aceptable
AGIS-Clínica	0,23	Aceptable
Clínica JP-Clínica MC	0,53	Moderada

V.8.2 ESTUDIO EN LA POBLACIÓN CON GLAUCOMA HIPERBÁRICO

Tabla 69: Estudio del grado de acuerdo entre los distintos sistemas de de diagnóstico de progresión mediante estadístico kappa en la subpoblación de glaucoma hiperbárico de la población final.

	Estadístico kappa	Grado Landis-Koch
VFI-Eventos GPA	0,40	Aceptable
VFI-AGIS	0,47	Moderado
VFI-Clínica	0,63	Considerable
Eventos GPA-AGIS	0,42	Moderado
Eventos GPA-Clínica	0,25	Aceptable
AGIS-Clínica	0,35	Aceptable
Clínica JP-Clínica MC	0,59	Moderado

V.8.3 ESTUDIO EN LA POBLACIÓN CON GLAUCOMA FOCAL:

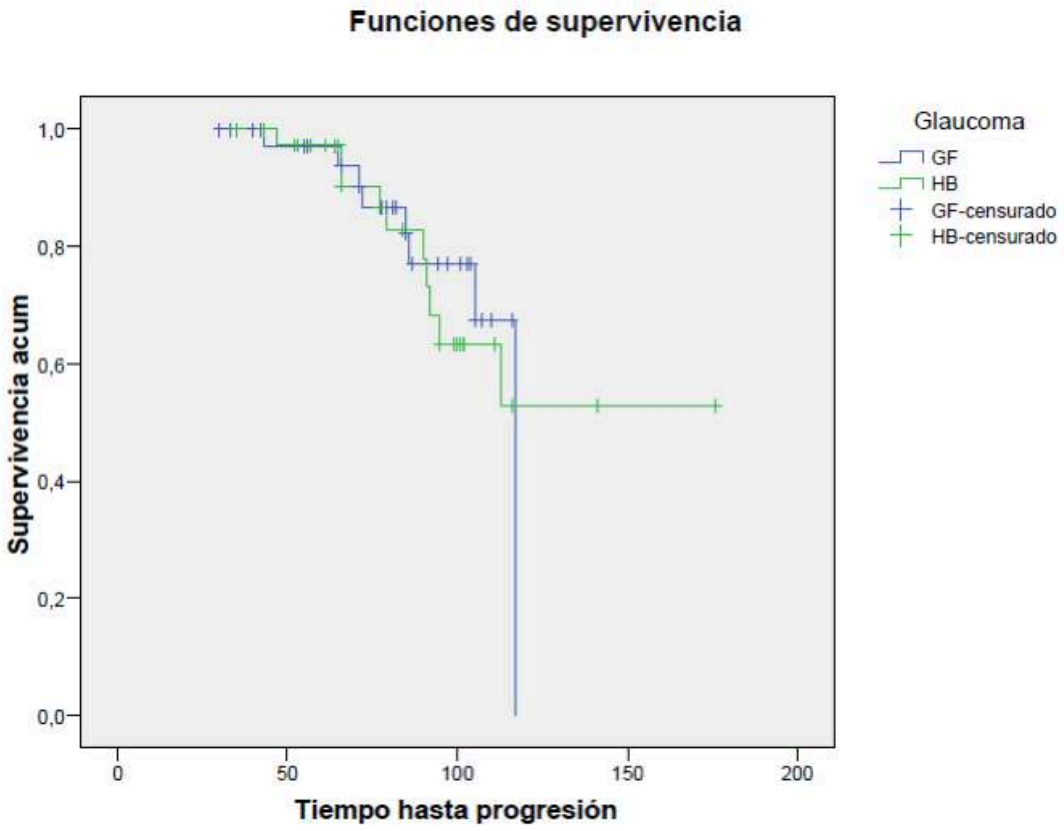
Tabla 70: Estudio del grado de acuerdo entre los distintos sistemas de de diagnóstico de progresión mediante estadístico kappa en la subpoblación de glaucoma focal de la población final.

	Estadístico kappa	Grado Landis-Koch
VFI-Eventos GPA	0,34	Aceptable
VFI-AGIS	0,09	Leve
VFI-Clínica	0,45	Moderada
Eventos GPA-AGIS	0,48	Moderada
Eventos GPA-Clínica	0,46	Moderada
AGIS-Clínica	0,15	Leve
Clínica JP-Clínica MC	0,48	Moderada

V.9. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA MEDIANTE CURVAS KAPLAN-MEIER:

Este análisis sólo puede aplicarse a los sistemas que aportan un punto definido donde se produce la progresión, es decir, en nuestro estudio únicamente al sistema de evaluación de progresión AGIS y al sistema automatizado GPAII para eventos.

V.9.1 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA GPA II EVENTOS



GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Figura 20: Curvas Kaplan-Meier de análisis de supervivencia mediante análisis de eventos GPA II para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Tabla 71: Análisis estadístico mediante análisis de Breslow de las curvas de supervivencia mediante análisis de eventos GPA II para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Comparaciones por pares

		GF		HB	
	Glaucoma	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	GF			,089	,766
	HB	,089	,766		

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Tabla 72: Análisis estadístico mediante análisis Log Rank de las curvas de supervivencia mediante análisis de eventos GPA II para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Comparaciones por pares

		GF		HB	
	Glaucoma	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	GF			,036	,850
	HB	,036	,850		

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Tabla 73: Medias y medianas de supervivencia diagnosticada mediante análisis de eventos GPA II para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

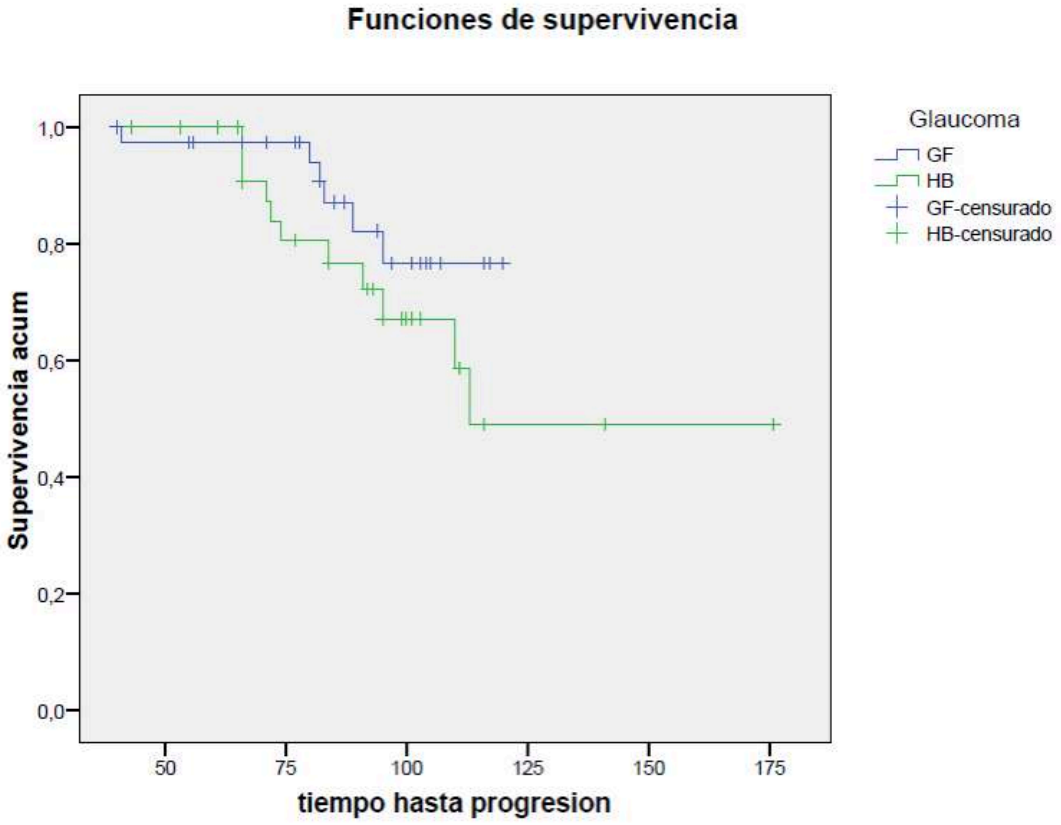
Glaucoma	Media[a]			
			Intervalo de confianza al 95%	
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
GF	105,713	4,026	97,822	113,605
HB	134,456	10,381	114,108	154,803
Global	129,660	9,739	110,571	148,749

Glaucoma	Mediana			
			Intervalo de confianza al 95%	
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
GF	117,000	,000	.	.
HB	.	.	.	.
Global	117,000	4,017	109,127	124,873

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

V.9.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA AGIS



GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Figura 21: Curvas Kaplan-Meier de análisis de supervivencia mediante análisis AGIS para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Tabla 74: Análisis estadístico mediante análisis de Breslow de las curvas de supervivencia mediante análisis de AGIS para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Comparaciones por pares

		GF		HB	
	Glaucoma	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	GF			1,590	,207
	HB	1,590	,207		

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Tabla 75: Análisis estadístico mediante análisis Log Rank de las curvas de supervivencia mediante análisis AGIS para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

		GF		HB	
	Glaucoma	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	GF			1,959	,162
	HB	1,959	,162		

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Tabla 76: Medias y medianas de supervivencia diagnosticada mediante análisis AGIS para las subpoblaciones de glaucoma focal e hiperbárico de la población final

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Glaucoma	Media[a]			
			Intervalo de confianza al 95%	
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
GF	111,092	3,326	104,574	117,610
HB	132,014	10,258	111,909	152,120
Global	142,122	7,072	128,260	155,984

Glaucoma	Mediana			
			Intervalo de confianza al 95%	
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
GF	.	.	.	.
HB	113,000	.	.	.
Global	.	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

GF: glaucoma focal, HB: glaucoma hiperbárico

Discusión

VI.1. ANÁLISIS DE LA APLICABILIDAD DE GPA II A LA POBLACIÓN INICIAL:

En la literatura encontramos múltiples sistemas para el diagnóstico y monitorización de la progresión del glaucoma, tal y como ha sido recogido en la introducción. Con el fin de facilitar la elección del mejor sistema, existe una producción constante de artículos, con una tendencia en los últimos tiempos a presentar recomendaciones prácticas aplicables a la atención clínica diaria[89,98,104,133,199]. Como complemento a esta tendencia, Ernest y colaboradores[107] ponen de manifiesto la influencia clara del sistema elegido en la probabilidad de detección de progresión.

De esta manera, hemos creído necesario estudiar la compatibilidad del software GPA II con la pauta de seguimiento perimétrica de nuestro servicio, con el fin de valorar si aplicar la nueva herramienta exige un cambio en la misma.

Los datos obtenidos en nuestro estudio, con una pérdida del 73,6% de la población inicial (66,7% de glaucomas focales, 69,9% de glaucomas hiperbáricos y 100% de glaucomas pseudoexfoliativos) al aplicar GPAII, nos indican que las pautas perimétricas clásicas descritas por Hodapp et al[115] no son compatibles con la aplicación del nuevo software. Los estudios publicados hasta la fecha que utilizan el VFI, principal elemento del GPA II[136,138,139-141,198,200-202], recogen los pacientes que cumplen con los requisitos necesarios para aplicar GPA II, pero no existe en la literatura ningún estudio que evalúe su aplicación en una población bajo un patrón de seguimiento clásico.

La causa más frecuente para la no aplicación del GPA II fue un número insuficiente de campos visuales, tanto en la población en total (69,3%), como por tipos de glaucoma (73,3% en glaucomas focales, 66% en glaucomas hiperbáricos y 70,8% en glaucomas pseudoexfoliativos). Dentro de las causas por las que no se obtuvieron campos visuales suficientes se encuentran: la dificultad para ceñirse a la frecuencia de realización de campimetrías según

una pauta clásica en el contexto de una consulta de glaucoma de un hospital terciario dada la presión asistencial, a pesar del largo tiempo de seguimiento (100,7±40 meses en la población en conjunto, 124,4±21,7 en glaucomas focales, 84,3±44 en la población de glaucoma hiperbárico y 95,8±35,3 en la población con glaucoma pseudoexfoliativo), así como la detección automática por parte del propio software de aquellos campos visuales no adecuados para la aplicación de este software, como es la detección de un efecto aprendizaje y una tasa de falsos positivos por encima de un 15%.

En segundo lugar, la ausencia de conexión informática entre los campímetros del servicio provocó que no pudiera ser aplicado el GPA II en el 16,51% de los casos, dado que los campos visuales estaban repartidos entre las bases de datos de distintos campímetros.

En tercer lugar, el efecto aprendizaje a largo plazo provocó que se reconsiderara el diagnóstico de glaucoma en el 7,8% de los casos al analizar el registro campimétrico global. Este dato no debe sorprender, dado que Keltner y colaboradores en el estudio OHTS[110,205] encuentran un porcentaje elevado de ausencia de repetición del daño campimétrico en exámenes sucesivos.

Por último, dado que el GPAII requiere de una determinada secuencia en las estrategias campimétricas, el 6,42% de la muestra no pudo ser analizada.

A la vista de los resultados obtenidos, parece necesaria una pauta propia de seguimiento campimétrico para que pueda ser aplicado el GPAII, tanto en la frecuencia de los exámenes, como en las estrategias a utilizar, que sería diferente de las recomendaciones clásicas.

VI.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN TIPOS DE GLAUCOMA:

La influencia de las características perimétricas basales en el estudio de la progresión perimétrica ha sido recogida por varios autores en la literatura, si bien con resultados opuestos[37,107,145,148,149,151,155-157,164,166,173,184]. En nuestro estudio, dado que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las características perimétricas basales entre las dos poblaciones estudiadas, la posible influencia que encontremos de las características perimétricas basales en el desarrollo de progresión perimétrica se deberá, por tanto, a una influencia real del daño perimétrico basal, y no a diferencias en el daño perimétrico de partida.

Otro de los factores que influyen en las diferencias en la incidencia de diagnóstico de progresión es el tiempo de seguimiento[107], pero en nuestro caso los tiempos de seguimiento son similares: 7,63±2,07 años para la población final en conjunto, 7,74±2,38 años para el glaucoma hiperbárico y 7,52±1,72 años para la población con glaucoma focal.

Con respecto a factores de riesgo para progresión conocidos como son la edad[38,146,149,150,153,154,156,158,162,165-167,169], el espesor corneal central[38,145,175-178], la esfera[60,153,179] y la agudeza visual al diagnóstico[154,173], no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones. De esta manera, la interferencia en el análisis de progresión por exposición a un distinto nivel de un mismo factor de riesgo entre las dos poblaciones a estudio, no afecta a nuestro estudio.

Únicamente existen diferencias estadísticamente significativas en los indicadores relacionados con la presión intraocular, como era de esperar, dado que se trata de uno de los criterios de inclusión en el estudio. La subpoblación con glaucoma hiperbárico estará sometida a una mayor influencia de estos factores de riesgo, como son la PIO inicial[164,165], la PIO media[145,153-155] y la fluctuación de la PIO a lo largo del seguimiento[155,158,159].

La diferencia entre subtipos de glaucoma per se, no parece ser un factor de riesgo para presentar diferencias en la progresión glaucomatosa una vez ajustado por otros factores de riesgo conocidos para la progresión de glaucoma según De Moraes y colaboradores[206].

Las diferencias en el número de tratamientos se justifican por una razón clínica, el oftalmólogo será más agresivo sobre aquellos ojos con una PIO más alta al inicio y durante el seguimiento, dado el carácter primordial de la PIO en la patogenia del glaucoma[38,146-151].

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las características perimétricas y clínicas basales estudiadas, a excepción de los parámetros de PIO, hace que podamos asumir que las diferencias en el comportamiento de esas variables a lo largo del seguimiento serán por características específicas de cada subtipo de glaucoma y no por diferencias en el punto de partida entre las poblaciones.

Como último punto de este apartado, hemos realizado un estudio de la incidencia de progresión en la población final conjunta y por subpoblaciones con cada uno de los sistemas de evaluación de progresión que resumimos en la siguiente tabla:

Tabla 77: Cuadro resumen de incidencias de progresión diagnosticada según sistemas de progresión y poblaciones de glaucoma

Población	VFI	GPA II eventos	AGIS	Clínico
Final conjunta	37,1%	23,1%	21,8%	48,7%
Focal	38,5%	17,9%	15,4%	48,7%
Hiperbárico	35,9%	23%	28,2%	48,7%

Ernest y colaboradores publicaron un metaanálisis[107] en el que se recogen de forma tabulada las diferentes incidencias de progresión diagnosticada con los principales sistemas de progresión existentes. En dicho estudio se ponía de manifiesto las importantes diferencias existentes entre los diferentes sistemas utilizados, aún ajustando por tiempo de seguimiento y MD

basal, con una incidencia media a los 6 años de seguimiento del 21% (rango 2-62%). En nuestro estudio, con un tiempo de seguimiento y características perimétricas y clínicas comparables entre los grupos, el rango de incidencia de progresión está más acotado, siendo algo mayor en la población con glaucoma focal, probablemente por el tipo de defecto perimétrico que dificulta el diagnóstico de progresión de sistemas con un sistema de ponderación global.

Por subpoblaciones de glaucoma, tanto la población con glaucoma hiperbárico como la de glaucoma focal, tienen un porcentaje de progresión inferior al de la serie de Heijl et al[207], independientemente del sistema de progresión escogido mientras que se encuentra dentro del rango de progresión publicado por otros autores para ambos tipos de glaucoma[63,81]. En el caso de los glaucoma focales exclusivamente, asimilándolos a los normotensionales, la incidencia de nuestra progresión engloba a la publicada por De Moraes[206], aunque en su caso los criterios barométricos para la definición de glaucoma normotensional fueron más estrictos (<21mmHg Vs <25mmHg).

Estas discrepancias con respecto a otras series publicadas están en relación con las diferencias en las características perimétricas basales[108], el tiempo de seguimiento [107], el tipo de sistema utilizado para detectar progresión, y como proponen Nouri-Mahdavi et al[208], la frecuencia de realización de campos visuales de los estudios comparados.

Por último, poner de manifiesto la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de progresión entre las dos poblaciones a estudio independientemente del sistema de análisis de progresión utilizado. Probablemente esto esté en relación con que se trata de dos grupos de estudio bajo tratamiento, así, en nuestro estudio, una intervención terapéutica adecuada logra que dos tipos de glaucoma diferentes se comporten igual.

VI.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

VI.3.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS PROGRESIÓN GPA II:

VI.3.1.1 Características perimétricas basales:

Al estudiar la influencia de las características perimétricas basales sobre la progresión perimétrica en la población final en conjunto con el sistema de análisis de tendencias de GPA, encontramos que ninguno de los índices estudiados se asocian a progresión del daño campimétrico.

Como se comentó en la introducción, los grandes estudios multicéntricos aportan resultados opuestos al definir el papel predictor de progresión a los baremos de daño perimétrico basal. La comparación directa de la población final en conjunto con ninguno de estos estudios es correcta dadas las diferencias en las características de la población de estudio, así el OHTS [151] recluta pacientes hipertensos oculares, el EMGT [149] recluta pacientes con daño precoz, el CNTGS [165] pacientes con glaucoma normotensional y el AGIS [158] pacientes con daño glaucomatoso avanzado. Aún así, diremos que nuestros resultados coinciden con los del CNTGS [165] y OHTS [151], en este último caso únicamente en el análisis del DM, y que va en contra de lo descrito en el EMGT [37,149], en el OHTS [151] al analizar el PSD, en el AGIS [158] y en el CIGTS [223] . Es necesario resaltar, que el estudio AGIS [158], es el único en el que se encuentra una asociación entre un menor daño perimétrico basal y un mayor riesgo de porgresión perimétrica; en todos los demás la asociación con el riesgo de progresión es con un mayor defecto perimétrico basal.

Con respecto a otras cohortes de pacientes estudiadas en las que sí se encuentra influencia del daño perimétrico basal en el posterior desarrollo de progresión campimétrica, Gardiner [215] encuentra resultados opuestos a los de

nuestra población, en una cohorte de pacientes que posee características diferentes a las nuestras al estar subdividida en pacientes hipertensos oculares y pacientes con glaucoma incipiente. Al igual que Schwartz [219] y Martus [224], encuentra una mayor velocidad de progresión en aquellos pacientes que presentan un daño perimétrico mayor al inicio, en el caso del segundo autor únicamente en la cohorte de pacientes con mayor valor de PIO. En cambio, Suzuki [220] ha publicado un estudio en el que aquellos que presentaban un menor daño perimétrico basal, tenían un mayor riesgo de progresión perimétrica.

Por el contrario, De Moraes [145] no encuentra asociación entre el DM inicial y el posterior desarrollo de progresión en una población con unas características más parecidas a las nuestras. Otros estudios que tampoco encuentran asociación con las características perimétricas basales son los publicados por Stewart [154], Smith [217] , Eid [221] y otros tantos autores [157,164,166].

Al comparar con otras cohortes de estudio que han sido estudiadas con VFI, Rao [216] encuentra asociación entre el daño basal (DM y PSD) y la tasa de progresión diagnosticada con VFI de forma opuesta en glaucoma incipiente y avanzado, pero no encuentra asociación en pacientes con glaucoma moderado, como es el caso de nuestra población (DM medio: -9,98 dB). Al contrario que Rasker et al [218] quienes, utilizando un sistema de diagnóstico de progresión de tendencias también basado en pérdida de puntos porcentuales al año pero diferente al VFI, no encuentran diferencias entre los pacientes que progresan y los que no progresan, tanto en pacientes con glaucoma de ángulo abierto como en pacientes con glaucoma normotensional. La ausencia de correlación entre el VFI inicial y la posterior tasa de progresión que encontramos nosotros ya fue publicada por Bengtsson [200], a pesar de que luego encuentra una correlación elevada entre la tasa de progresión estimada y la obtenida.

No hemos encontrado estudios que analicen la relación entre el AGIS basal y el diagnóstico de progresión con VFI.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el número de campos visuales entre los pacientes que progresan y los que no, elimina un factor de confusión en el diagnóstico de de progresión, dado que, como ha publicado Nouri- Mahdavi [208], un aumento en la frecuencia de realización de campos visuales implica una mayor tasa de diagnóstico de progresión perimétrica, principalmente en sistemas de diagnóstico de tendencia. Este hecho ya podía inferirse de las recomendaciones publicadas por Chauan et al[89] quienes publicaron que para detectar una tasa de progresión más baja era necesario un mayor número de campos visuales al año.

VI.3.1.2 Características perimétricas finales:

Nosotros hemos encontrado que el diagnóstico de progresión con VFI se asocia con el DM final y el AGIS final. La asociación con el DM final indica que ambos parámetros discurren en paralelo, así aquellos pacientes que son diagnosticados de progresión del daño campimétrico presentan unos valores de DM final peores. En cambio el AGIS final se asocia en el sentido apuesto, de manera que aquellos pacientes que progresan tienen mejor AGIS final que los que no lo hacen.

La correlación del VFI con el DM ha sido estudiada por Kimura [201], quien encuentra correlación entre estos dos parámetros, así como de las curvas de regresión de los mismos. Asimismo Cho [228], encuentra que dicha asociación es independiente del grado de daño perimétrico. Artes [138], en cambio, detecta un “efecto techo” en la capacidad del VFI para valorar los campos visuales con daño leve frente al DM, a la vez que describe un comportamiento comparable de ambos parámetros en el resto del espectro de la enfermedad. Otros autores [140] han descrito una correlación entre estos dos parámetros algo más débil sin dejar de considerarla adecuada.

No hemos encontrado en la literatura ningún artículo que valore la correlación entre VFI y AGIS, pero dada la asociación estadística que hemos encontrado es plausible pensar que la puntuación AGIS y el sistema de marcado de significación estadística de la pendiente de VFI a lo largo del

seguimiento miden cosas diferentes dentro de los mismos campos visuales porque si bien el primero encuentra mejoría en estos pacientes, el otro detecta profundización del daño.

En nuestro estudio DSM no se correlaciona con el VFI en la población a estudio. El DSM se diseñó con el fin de valorar más adecuadamente el daño focal, pero algunos autores [82,229] han señalado que en la práctica clínica este parámetro no se comporta de la manera esperada, dado que evalúa de la misma manera el daño focal en zonas centrales próximas a la fijación que los defectos focales en la periferia, donde el daño subyacente a células ganglionares es menor. Incluso Ernest, en una revisión acerca de los sistemas de evaluación de progresión perimétrica [107], desaconseja directamente su uso para el seguimiento del glaucoma.

La tasa de progresión detectada por nosotros en este subgrupo está por encima de varios de los artículos publicados que recogen este parámetro [140,200,228,230]. En cambio, es similar a la tasa de progresión calculada para glaucomas avanzados al estratificar por daño perimétrico [141], además de ser similar a la obtenida para pacientes con diagnóstico de progresión probable mediante consenso entre expertos y progresión posible mediante GPA II [139]. Coincidimos con estos últimos autores en que la tasa de progresión que calculemos dependerá del sistema de diagnóstico de progresión que apliquemos, como veremos a lo largo de esta discusión.

VI.3.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II:

VI.3.2.1 Características perimétricas basales:

En nuestro análisis mediante el sistema de detección de eventos, las características perimétricas basales no se correlacionan con el diagnóstico de progresión perimétrica.

El análisis comparativo poblacional frente a estudios multicéntricos y otros estudios poblacionales menores ya se ha discutido en el apartado 3.1.1 de esta discusión, dado que la población es la misma.

Con respecto a otros estudios que utilizan el análisis de eventos GPA II para el análisis de progresión, hay que tener en cuenta que es correcta la comparación frente a los estudios que utilizan el análisis de eventos GPA I, dado que el diagnóstico de progresión es el mismo, teniendo en cuenta las dos únicas diferencias:que el GPA II elimina el primer CV en el caso de detectar efecto aprendizaje y que se eliminan directamente campos visuales con un DM peor de -20 dB [140].

Varios estudios en los que se estudia el GPA como herramienta de diagnóstico de progresión [106,139,140,214] recogen los valores del DM al inicio del seguimiento, pero no analizan la influencia de dicho parámetro en la progresión perimétrica. Al igual que nosotros, Wesselink [222] no encuentra relación entre el diagnóstico de progresión y las características perimétricas basales, pero en su caso se trata de una población seguida con un algoritmo SITA-Fast. En cambio, el grupo de investigadores del EMGT [37,149], encuentra asociación entre la progresión y presentar un peor DM basal en el subgrupo de pacientes con mayor PIO entre los incluídos en el EMGT y no entre aquellos que tienen un valor basal de PIO menor, aunque describe esta influencia como marginal. Estos estudios pueden ser comparables a los nuestro, dado que el análisis de eventos GPA se basó en los criterios de progresión descritos en el EMGT.

Tampoco en este caso el número de campos visuales está estadísticamente relacionado con el diagnóstico de progresión, en línea de lo

descrito en el apartado 3.1.1 de esta discusión y en contra de lo publicado en la literatura [89,208].

VI.3.2.2 Características perimétricas finales:

Nuestros hallazgos sugieren que el diagnóstico de progresión con el sistema de análisis de eventos GPA-II se asocia de forma significativa al registro de un peor DSM final y a la caída porcentual anual de VFI.

La discrepancia entre la asociación con el diagnóstico de progresión con el análisis por eventos GPA II del VFI del último campo visual y la caída porcentual VFI/año que encontramos en este apartado y que encontraremos a su vez en los apartados siguientes, parece radicar en el fundamento de cada uno de estos parámetros. Si bien el cálculo del VFI por cada campo es un cálculo ponderado de la sensibilidad perimétrica global basado en el mapa de desviación patrón calculado de forma independiente para cada uno de los campos visuales estudiados; la caída porcentual de VFI al año es una inferencia matemática que estima la velocidad de cambio entre los datos aportados por cada uno de los campos visuales analizados, de manera que esta estimación se ajustará más a la realidad conforme más campos visuales aportemos para su cálculo[96]. En otras palabras, mientras el primero es un cálculo “real” de la sensibilidad en conjunto del campo visual basado en la valoración de la sensibilidad punto a punto de cada campo visual concreto; la segunda es un cálculo “ficticio”, una estimación matemática de lo que ha ocurrido entre cada una de las pruebas registradas. De hecho, Bengtsson [200] publica un grado de acuerdo kappa de 0,78 entre el VFI estimado para el útlimo campo visual del estudio y el VFI real obtenido en dicho campo visual, que si bien es alto, no es perfecto, lo que demuestra cierta discrepancia entre ambos cálculos.

Por tanto, nuestros resultados parecen indicar que la estimación de la caída de sensibilidad (caída porcentual de VFI/año) se aproxima más a la progresión perimétrica real, y por lo tanto es más específica, que el cálculo aislado del VFI del último campo visual registrado, dado que se asocia de

forma significativa al diagnóstico de progresión con todos los sistemas aplicados, en algunos casos con una significación muy alta (p=0.0001, para el sistema de puntuación AGIS). El cálculo del VFI para un campo dado no deja de estar sometido a la influencia de la fluctuación a largo y corto plazo y efecto aprendizaje descrito para cualquier campo visual [89,92,98-100,104].

El análisis de la progresión campimétrica GPA eventos se correlaciona de forma estadísticamente significativa con el DSM final, pero no lo hace con el DM ni con la puntuación AGIS final. La ausencia de correlación entre el análisis de eventos de GPA (basado en el EMGT) y el AGIS, radica en las diferencias de diseño de ambos sistemas ya puestas de manifiesto por Heijl [122], y que se basan en el tipo de población a estudio, la sensibilidad y especificidad requerida para los objetivos específicos de cada estudio y el diseño matemático de cada uno de ellos. El mismo razonamiento podríamos aplicarlo a la falta de asociación estadística con el DM; Casas-Llera [140], en un estudio comparativo entre las dos versiones de GPA, encuentra una correlación baja entre el análisis de eventos y la regresión lineal del DM. Aunque en nuestro caso lo comparamos con el cálculo de la integridad del último campo visual medido con el DM, y no con la regresión lineal del mismo, la conclusión parece apuntar en la dirección de que ambos parámetros están midiendo cosas diferentes dentro del cálculo de la progresión campimétrica.

Para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 3.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella.

VI.3.3 ANÁLISIS AGIS:

VI.3.3.1 Características perimétricas basales:

En nuestro estudio mediante el sistema AGIS, las características perimétricas basales tampoco se correlacionan con el diagnóstico de progresión perimétrica.

El análisis comparativo de la población final en conjunto frente a estudios multicéntricos y otros estudios poblacionales menores ya se ha discutido en el apartado 3.1.1 de esta discusión, dado que la población es la misma en ambos apartados.

En análisis publicados sobre la población del estudio AGIS, el hecho de presentar un menor daño basal es un predictor de progresión campimétrica a lo largo del seguimiento [158,173], sin que los propios autores hayan podido justificar esta asociación [158]. De hecho, en este último artículo, la influencia descrita del mejor DM basal sobre el riesgo de progresión, desaparece al utilizar otro sistema de análisis de progresión, lo que apunta en la dirección de una justificación intrínseca al diseño de la puntuación AGIS.

El número de campos visuales no es diferente entre aquellos que progresan y los que no, como en los dos apartados previos.

VI.3.3.2 Características perimétricas finales:

Hemos encontrado que los parámetros que se asocian con el diagnóstico de progresión con la puntuación AGIS son el VFI final, el DM final y la caída porcentual de VFI por año.

En este caso encontramos asociación estadística del sistema de puntuación AGIS con los dos índices del análisis de tendencias del VFI. Nos remitiremos en este punto al apartado 3.1.3, donde existía una asociación estadística inversa entre el VFI y el AGIS, allí los que progresan tienen mejor

AGIS final que los que no progresan. Bajo nuestro punto de vista, esta discrepancia puede provenir de un diseño inadecuado de la manera de calcular la significación estadística de la tasa de progresión medida mediante VFI. La manera de definir la significación estadística de la tasa de progresión con VFI es de forma puramente matemática, al basarse en el cálculo del intervalo de confianza al 95% de la regresión lineal de los VFI obtenidos [96]. El hecho de que la tasa de progresión estimada se correlacione con la mayor parte de los sistemas de diagnóstico de progresión en las tres poblaciones estudiadas en esta tesis, pero que por el contrario, el diagnóstico de progresión perimétrica aplicando el VFI (es decir cuando la tasa de progresión se considera estadísticamente significativa) no se correlacione con el resto de parámetros de valoración del daño de campo visual, nos hace pensar en que el sistema de detección de significación estadística de la regresión lineal debe ser mejorado.

Algunos autores han propuesto la modificación de la definición de significación al combinar valores de pendiente de curva con valores de significación del intervalo de confianza con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico de progresión[107,131,132], dato que el análisis VFI incluye, pero tal vez sería necesario un punto de corte en la tasa de progresión estimada según la regresión lineal obtenido a partir de un estudio de la tasa de pérdida de puntos porcentuales de VFI al año en el seno de una población normal, en la línea de lo que han propuesto otros autores [92].

Nuestros resultados acerca de la correlación entre el DM final y el sistema AGIS que encontramos en esta parte del estudio coinciden con lo publicado por Naka et al [231]. El hecho de que el sistema AGIS se correlacione de forma significativa con el resto de parámetros de función perimétrica, a excepción del DSM que ya comentamos que tiene puesta en duda su utilidad por algunos autores [82,229], es coherente con lo recogido por la literatura, donde describen al sistema de puntuación AGIS como uno de los más específicos entre los disponibles [108,122-126].

Para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 3.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella.

VI.3.4 ANÁLISIS CLÍNICO:

VI.3.4.1 Características perimétricas basales:

Nosotros, en el análisis clínico, no encontramos asociación entre el riesgo de progresión y las características perimétricas basales, pero hay una tendencia a la significación (p=0,1) en todos los parámetros de gradación de daño perimétrico basal, en el sentido de que aquellos con mejores valores perimétricos basales tienen mayor riesgo de progresión. Aunque sería necesario un estudio con un número de pacientes mayor para confirmar este dato, va en la línea de lo publicado por otros autores [158,173, 220].

El análisis comparativo de la población final en conjunto frente a estudios multicéntricos y otros estudios poblacionales menores ya se ha discutido en el apartado 3.1.1 de esta discusión, dado que la población es la misma en ambos apartados.

Tampoco en este caso el número de campos visuales se ha asociado a progresión perimétrica, en la línea de lo descrito para esta población de forma independiente del sistema de diagnóstico de progresión.

VI.3.4.2 Características perimétricas finales:

Según nuestros resultados, la tasa de progresión perimétrica medida con VFI es el único parámetro que se asocia de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de progresión según criterios clínicos.

El estudio de la progresión perimétrica con criterios clínicos en nuestra población parece comportarse de forma adecuada, dado que se correlaciona de forma estadísticamente significativa con la tasa de progresión y presenta tendencia a la significación con el VFI, el DM y el AGIS final. De esta manera, en nuestra población de estudio el análisis clínico se sitúa por detrás de la especificidad del sistema AGIS, pero por delante del GPA II en sus dos opciones de análisis.

Si bien no podemos eliminar el componente subjetivo del criterio clínico, la utilización del consenso entre especialistas ya ha sido aplicado por otros autores como diagnóstico de referencia para analizar el comportamiento de algunos sistemas de diagnóstico de progresión [138,139]. Además, y como proponen autores como Ang [139] o Bengtsson [200], el papel de los sistemas informatizados de análisis de campos visuales tal vez sea el de prestar apoyo al clínico cuando el diagnóstico de progresión no sea evidente o se sospeche un cambio en la tendencia de progresión de un enfermo.

Para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 3.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella. Resaltaremos lo esbozado en dicho apartado en el sentido de que la tasa de progresión puede modificarse hasta en un punto porcentual completo en función del sistema de progresión utilizado (-2.64 %/año a -3.64 %/año) en una misma población, de acuerdo a lo publicado por otros [139].

VI.3.5 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A PROGRESIÓN EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO:

El estudio asociado de las características clínicas y del diagnóstico de progresión según diferentes sistemas se ha realizado con el fin de realizar un análisis comparativo de la validez de los sistemas estudiados, entendiendo como validez el grado de adecuación de una prueba a lo que se considera que mide [232] , y la capacidad de poder medir lo que realmente queremos medir [130].

El estudio de validez que más habitualmente se realiza es el estadístico, a través del cálculo de valores como la sensibilidad, la especificidad, el Odds ratio, y los valores predictivo negativo y positivo. La condición sine qua non para el cálculo de todos estos parámetros es disponer de un criterio de referencia (gold standard) que se utiliza como criterio de verdad [130]. En el caso del estudio de la progresión perimétrica en el glaucoma, carecemos de éste [133,134]. Por lo tanto, los estudios de validez de los sistemas de diagnóstico de progresión perimétrica se basan en conceptos clinimétricos de validez que suplen la falta de dicho criterio de referencia. Estos conceptos se describieron en primera instancia en el ámbito de la psicometría, pero en la actualidad se aplican a la cuantificación de variables clínicas [133].

El análisis de la validez de los diferentes sistemas a estudio se puede realizar de dos maneras, comparando frente a criterios o sistemas diagnósticos previamente validados (validez concurrente, tipo de validez de criterio) [133,233] o comparando frente a características empíricas asociadas (validez de constructo) [133,233]. La validez de constructo se ha propuesto como un concepto que englobaría a los de validez de contenido y de criterio, por lo tanto se situaría por encima de ambos [233], y que en el caso del estudio de la valoración campimétrica sería analizar si el diagnóstico de progresión de la enfermedad glaucomatosa mediante campo visual (prueba psicofísica) se correlaciona con factores clínicos reconocidos como factores de riesgo de progresión (datos empíricos) [133]. Para Ernest, este tipo de estudios serían los que deberían realizarse en el futuro, por encima de aquellos en los que se compara frente a

otros sistemas de diagnóstico de progresión, asignándole a uno de forma arbitraria la categoría de sistema de referencia [133].

Los parámetros escogidos para valorar la validez del diagnóstico de progresión perimétrica han sido seleccionados basándonos en la literatura.

Dentro de los parámetros analizados relacionados con la presión intraocular se han definido en la literatura como factor de riesgo para progresión, y por lo tanto los hemos considerado adecuados para el análisis de validez de los sistemas de análisis de progresión estudiados, los siguientes: la PIO media[145,153,154], la fluctuación de la PIO a lo largo del seguimiento[155,158,159,162] (representada en nuestro estudio por la desviación estándar de la PIO media a lo largo del seguimiento), la PIO máxima a lo largo del seguimiento[145,163], la PIO basal[164,234] y la magnitud de la caída de la PIO basal (representada en nuestro estudio por la PIO al tercer mes y el porcentaje de descenso de PIO a los 12 meses).

Con respecto a resto de parámetros, la edad [146,149,150,154,158], el espesor corneal central [38,145,175], y el grado de miopía [153,179] también tienen referencias bibliográficas que les acreditan como posibles factores de riesgo de progresión glaucomatosa.

En el análisis comparativo de la correlación entre el diagnóstico de progresión con cada uno de los cuatro sistemas y las características clínicas estudiadas en la población final en conjunto, el sistema que tiene una mayor correlación es el sistema AGIS, en el cual dos medidas de la presión intraocular, factor de riesgo probado [38,146-151] y única diana terapéutica en el tratamiento del glaucoma, la PIO al tercer mes y la PIO media durante el seguimiento, se asocian a progresión. Por lo tanto, bajo nuestro punto de vista, el sistema que más lógica clínica tiene, el más específico entre los estudiados, es el sistema de puntuación AGIS en el estudio de la población final en conjunto.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con lo publicado en la literatura acerca de la especificidad de este sistema de diagnóstico. Desde las conclusiones del propio grupo de estudio AGIS [126], a

los estudios publicados con posterioridad comparando frente a otros sistemas[108,122-125] o frente a sistemas similares como el del CIGTS[107,108,127] todos coinciden en la especificidad de este sistema frente a aquellos con los que se compara. La novedad de nuestro estudio radica en la comparación del nuevo sistema VFI con otros tres sistemas, y en concreto, con el sistema AGIS dado que no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo en el que se realice comparación directa entre estos dos últimos.

Otro enfoque de interpretación posible de los resultados obtenidos es considerar a aquellos parámetros asociados con progresión perimétrica como factores de riesgo de progresión para el glaucoma, de esta manera obtendríamos, para una misma población, distintos factores de riesgo. Por tanto, el propio sistema de análisis de progresión utilizado parece ser una factor más a añadir en el análisis de las discrepancias que se encuentran al analizar los factores de riesgo de progresión como el insuficiente tamaño muestral, las características perimétricas basales[108], el número de campos visuales[208], el tipo de estudio[145], el tiempo de seguimiento [107], etcétera, ya que como vimos en la introducción, para un mismo factor de riesgo, encontramos en la literatura artículos a favor y en contra de su influencia en la progresión campimétrica. Otros autores[107] ya han señalado que la gran variedad de sistemas disponibles influye en las variaciones en la incidencia de progresión publicadas en la literatura.

VI.3.6 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL DM BASAL Y LA PIO BASAL CON LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PERIMÉTRICAS ESTUDIADAS EN LA POBLACIÓN FINAL EN CONJUNTO:

Mediante el cálculo de la regresión lineal pretendemos valorar el porcentaje de la variabilidad total de la variable dependiente que es explicada por la variable independiente [130] (DM basal y PIO basal) expresado mediante R^2.

Con respecto al impacto del DM inicial sobre el resto de variables estudiadas, nosotros encontramos que condiciona el grado de daño perimétrico basal medido mediante AGIS, con un coeficiente de correlación muy alto (R^2=0,9), lo que es lógico, dado que ambos parámetros se calculan basándose en el mapa de desviación total [88,90,120] . De la misma manera el DM basal también condiciona hasta el 50% del valor del DM y el AGIS final (R^2=0,5), y porcentajes mucho menores al estudiar la magnitud del cambio desde el DM y AGIS basal a estos mismos parámetros al final seguimiento (R^2=0,08 y R^2=0,09 respectivamente). Esta caída de la correlación entre el daño basal con los valores de daño perimétrico final y su diferencia a lo largo del seguimiento creemos que se produce porque no sólo influye el daño perimétrico inicial en el empeoramiento posterior del campo visual a lo largo del seguimiento, sino que entran en juego el resto de factores de riesgo de progresión conocidos para el glaucoma y la posibilidad de modificarlos según el criterio del clínico (disminuyendo la PIO), y que podría justificar las discrepancias encontradas en relación al impacto del daño perimétrico basal sobre la posterior progresión de la enfermedad [37,149,151,158,165,223], en función del grado de modificación relativa del resto de factores de riesgo a estudio.

La correlación del DM basal con el nivel de PIO basal obtiene su sentido en el papel primordial de la presión intraocular en la patogenia del glaucoma [38,145-151], a pesar de que en nuestro estudio el coeficiente de correlación es bajo. Este hecho podría estar relacionado con la dificultad que existe en obtener un campo visual basal fiable[89,98,104,105] de manera que la medida de daño perimétrico basal puede estar artefactuada, distorsionando la correlación

entre el principal factor de riesgo para el glaucoma y la medida del daño basal, además de apuntar en la dirección de que no sólo el nivel de PIO influye en la génesis del daño perimétrico en el glaucoma, en mayor medida sabiendo que se trata de una población que engloba a dos subgrupos de glaucomas con de características diferentes.

Con respecto a la correlación existente entre el nivel de daño basal y la caída de la PIO en nuestra cohorte, encontramos explicación en que se trata de una población bajo tratamiento, de manera que aquellos con mayor daño basal serán sometidos a un tratamiento más agresivo para bajar la PIO.

Al analizar la correlación de la PIO basal con el resto de parámetros, aquellos que obtienen un coeficiente de correlación más alto (R^2=0,4 y R^2=0,5) son los de descenso porcentual de PIO a lo largo del seguimiento, lo cual tiene sentido, ya que serán aquellos que partan de presiones más altas al principio, los que obtendrán una mayor bajada en sus niveles de presión intraocular. También partir de unos niveles de PIO mayores parece asociarse con presentar unos niveles más altos a lo largo del seguimiento precoz (doce meses) y global.

Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa, si bien con unos coeficientes de correlación bajos, entre el nivel de presión intraocular basal y la medida inicial y final del daño perimétrico según AGIS y DM, pero no la hemos encontrado con ninguno de los valores de VFI, lo que parece apuntar en la dirección de que son aquellos los parámetros que más lógica clínica presentan, por encima del VFI, como ya hemos propuesto en el apartado 3.5 de esta discusión.

VI.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA HIPERBÁRICO DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

VI.4.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS PROGRESIÓN GPA II:

VI.4.1.1 Características perimétricas basales:

En esta subpoblación, al analizarla con el VFI encontramos que serán aquellos pacientes con un menor daño perimétrico al inicio medido con VFI y DSM, los que tengan mayor riesgo de progresión perimétrica. Además tanto el DM inicial, como el AGIS basal también presentan una tendencia a la significación en este sentido.

Esta asociación entre menor daño basal y mayor riesgo de progresión, ha sido previamente publicada por otros autores [220]. A su vez Rao [216] , empleando el VFI en el análisis de la progresión, no encuentra relación entre el DM basal y la tasa de progresión perimétrica en el caso de pacientes con glaucoma moderado. Con respecto a los grandes estudios multicéntricos, nuestros resultados coinciden con los publicados en el estudio AGIS [158,173], pero no coincide con todos los demás [37,149,151,165,223], si bien ninguno de los sistemas de diagnóstico de progresión estudiados en esos estudios coincide con el aplicado en este apartado.

Tomando en consideración el tipo de población estudiada por nosotros, glaucomas con largo tiempo de seguimento y bajo tratamiento, se podría pensar que el hecho de partir de un menor daño perimétrico basal hace que el clínico se confíe y que aquellos que tienen unas mejores características perimétricas iniciales sean tratados de forma menos agresiva, presentando un mayor número se casos entre aquellos que progresan. O bien que la relación de la progresión perimétrica con un mayor daño perimétrico (lo cual parece

apuntar a una mayor vulnerabilidad de aquellos nervios más dañados) no sea correcta.

Dado el diseño de nuestro estudio, no es posible profundizar en la razón de esta relación, serían necesarios nuevos estudios diseñados de forma específica, como por ejemplo, dos ojos con glaucoma de los mismo paciente bajo el mismo tratamiento y con distinto grado de daño basal, evaluando cual de los dos progresa más.

VI.4.1.2 Características perimétricas finales:

El sistema de análisis de tendencias VFI en la población con glaucoma hiperbárico de nuestro estudio no se asocia de forma significativa a ninguno de los índices de daño campimétrico estudiados.

Varios autores han publicado la asociación entre el DM y el VFI [138,140,201], incluso Cho [228] publica que esta relación es independiente del grado de daño del campo visual. El hecho de que nosotros encontremos una tendencia a la significación en la relación estadística de estos parámetros (p=0,1) nos hace pensar que probablemente con un tamaño poblacional mayor esta asociación pasaría a ser estadísticamente significativa.

La tasa de progresión para nuestra subpoblación de glaucomas hiperbáricos es mayor que la que encontramos al analizar la población final en conjunto y la población focal (-3.72 %/año Vs -3.05 %/año Vs -2.42 %/año). Lo que parece indicar que la tasa de progresión entre estos dos tipos de glaucoma, al menos en nuestra población de estudio, es diferente. Si bien no existen artículos que valoren la tasa de progresión con VFI de estos dos tipos de glaucoma, se han publicado tasas de progresión diferentes de estos dos tipos de glaucoma [63,81,207]. Recientemente Ahrlich [181] y su grupo de trabajo, al comparar glaucomas de tensión baja frente a glaucomas hiperbáricos de subtipo exfoliativo, encuentra que la tasa de progresión es similar al ajustar variables como la edad, la PIO y el espesor corneal central. También De Moraes [206] apunta en la misma dirección en la discusión de uno de sus trabajos

al concluir que el diagnóstico de un determinado tipo de glaucoma no es un factor de riesgo independiente, sino que son las diferencias en los restantes factores de riesgo asociados a estos glaucomas los que modulan un comportamiento diferente de cada subtipo de glaucoma.

Al comparar la tasa de progresión obtenida en nuestro estudio, encontramos que está por encima de varios de los artículos publicados que recogen este parámetro [140,200,228,230], a la vez que es comparable a la obtenida por otros autores que estratifican por daño perimétrico [141], o por tipo de sistema de análisis de progresión [139].

VI.4.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II:

VI.4.2.1 Características perimétricas basales:

En el análisis de eventos, serán aquellos que presenten un menor daño perimétrico basal medido con el sistema de puntuación AGIS y con el valor de DM basal, los que progresen menos. Al contrario del estudio de esta población con el VFI, en este caso el resto de los parámetros no muestran tendencia a la significación.

Estos resultados coinciden con los del estudio AGIS [158,173], pero no coincide con todos los demás [37,149,151,165,223], al igual que el estudio de progresión con el VFI en esta misma población. En cambio, en este caso, el sistema de diagnóstico de progresión puede ser comparado al EMGT [37,149] dado que en este caso son asimilables. La discrepancia con aquellos resultados puede estar justificada por las diferencias con respecto a la población estudiada, dado que los pacientes del EMGT presentan menor daño perimétrico que nuestra población [149].

Ninguno de los estudios encontrados en la literatura que utilizan el GPA para detección de progresión perimétrica encuentra una relación con el diagnóstico de progresión en el mismo sentido que nosotros [106,139,140,214, 222.]

La justificación de esta asociación ya ha sido descrita en el apartado 4.1.1, dado que apunta en la misma dirección que la asociación encontrada en éste.

VI.4.2.2 Características perimétricas finales:

No hemos encontrado asociación estadística entre el diagnóstico de progresión con el análisis de eventos GPA II y ninguna de las variables de análisis de daño campimétrico al final del periodo de seguimiento.

En la línea de lo argumentado en el apartado 3.2.3 donde exponíamos nuestro razonamiento acerca de la mayor especificidad de la tasa de progresión en bruto, la caída porcentual de VFI/año presenta una tendencia a la significación (p=0.09); bajo nuestro punto de vista, un incremento del tamaño muestral podría aportar resultados en el mismo sentido de la diferencia de asociación estadística con el diagnóstico de progresión entre el cálculo puntual del VFI para el último campo visual del seguimiento y la tasa de progresión.

Para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 4.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella.

VI.4.3 ANÁLISIS AGIS:

VI.4.3.1 Características perimétricas basales:

A la vista de nuestros resultados, la presencia de un menor daño basal medio con la puntuación AGIS se asocia con progresión perimétrica a lo largo del seguimiento. A su vez, en nuestro estudio presentan tendencia a la significación estadística en el mismo sentido el DM inicial y el VFI inicial.

Esta misma asociación ha sido descrita en otras dos publicaciones del estudio AGIS [158,173], sin que los autores hayan encontrado una justificación. Si bien el hecho de que la aplicación de otro sistema de evaluación de progresión a la misma población en la que se encuentra esta asociación hace que desaparezca la relación entre progresión y menor daño basal, apunta en la dirección de un factor intrínseco al diseño del sistema de puntuación AGIS [173] ; no podemos descartar que otras razones como que el mayor daño basal no sea un factor de riesgo para la progresión, aunque son necesarios nuevos estudios diseñados de forma específica para confirmar este extremo.

VI.4.3.2 Características perimétricas finales:

La caída porcentual de VFI/año es el único parámetro que se asocia en nuestro estudio de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de progresión en nuestra población con glaucoma hiperbárico según el sistema AGIS.

En tanto que no hemos encontrado en la literatura ningún estudio que compare el VFI y el sistema AGIS en una misma población de pacientes con glaucoma, consideramos que el análisis que presentamos en el punto 3.3.3 acerca de la significación del VFI sigue siendo aplicable. A pesar de que en esta población únicamente se asocia la tasa de progresión anual del VFI, pero no el VFI final, éste presenta tendencia a la significación, por lo que tal vez un

aumento del tamaño muestral ponga de manifiesto también la asociación entre la puntuación AGIS y el VFI.

De nuevo, para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 4.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella.

VI.4.4 ANÁLISIS CLÍNICO:

VI.4.4.1 Características perimétricas basales:

En este caso, encontramos que todas las características perimétricas basales (VFI, DM, DSM y AGIS) se asocian a progresión en el mismo sentido, aquellos pacientes con mejores características en su campo visual basal progresan más. Además en este apartado, el nivel de significación es alto, comparado con el resto de sistemas analizados previamente.

Como se ha comentado previamente, a excepción del estudio AGIS [158], ninguno de los estudios multicéntricos encuentra asociación entre la progresión y un menor daño campimétrico al diagnóstico [37,149,151,158,165,173,223]. En los estudios poblacionales menores, hemos encontrado únicamente un estudio que obtenga resultados en el mismo sentido que nosotros [220], pero es mayor la evidencia en el sentido opuesto [215,219,224].

Son necesarios nuevos estudios con un diseño específico para confirmar esta asociación.

VI.4.4.2 Características perimétricas finales:

En nuestro estudio, únicamente la tasa de progresión perimétrica se asocia con el diagnóstico clínico de progresión en nuestra población con glaucoma hiperbárico.

En el estudio de la población con glaucoma hiperbárico mediante criterios clínicos, encontramos menor asociación estadística con los parámetros de valoración del campo visual que las encontradas en el estudio de la población en conjunto. Esta falta de significación puede ser, por un lado por la presencia de un tamaño muestral insuficiente, o bien porque los oftalmólogos involucrados en la valoración de los campos visuales utilicen de forma preferente la escala de grises y los valores brutos de sensibilidad registrados en el campo visual, de esta manera estarían evaluando valores no comparados con bases de datos que aporta el perímetro (desviaciones patrón y estándar) que son la base para el cálculo de el resto de valores.

La tasa de progresión perimétrica estimada para aquellos que progresan según criterios clínicos es la más baja de las encontradas según el resto de los sistemas aplicados en la población con glaucoma hiperbárico (-2.80 %/año), pero está por encima de la menor de las encontradas para la población final en conjunto (-2.64 %/año).

VI.4.5 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A PROGRESIÓN EN LA SUBPOBLACIÓN CON GLAUCOMA HIPERBÁRICO:

En el estudio de validez de los sistemas de análisis de progresión en una población con glaucoma hiperbárico obtenemos el mismo resultado que lo obtenido en la población final en conjunto, esto es, que el sistema de puntuación AGIS es el sistema más específico de entre los estudiados.

En comparación directa entre el VFI y el AGIS, éste se asocia de forma estadísticamente significativa con un parámetro más que aquél y presenta tendencia a la significación en su relación con un mayor número de parámetros, como son la edad, el descenso de PIO a los 12 meses y la desviación estándar de la PIO media, considerada en éste estudio como la medida de la fluctuación.

Nos remitimos al apartado 3.5 de esta discusión donde ya se realizó el estudio comparativo de la especificidad de los sistemas de detección de progresión.

VI.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PROGRESIÓN FRENTE A LOS QUE NO PROGRESAN EN LA SUBPOBLACIÓN DE GLAUCOMA FOCAL DE LA POBLACIÓN FINAL SEGÚN SISTEMAS DE ANÁLISIS DE PROGRESIÓN

VI.5.1 ANÁLISIS DE TENDENCIAS PROGRESIÓN GPA II:

VI.5.1.1 Características perimétricas basales:

Ninguno de los parámetros de cuantificación del daño campimétrico basal ni el número de campos visuales a lo largo del seguimiento se asocia en nuestro estudio a progresión en el análisis de nuestra población de glaucoma focal con el VFI.

Con respecto a los grandes estudios multicéntricos, a pesar de las claras diferencias en la población estudiada y en el tipo de glaucoma con algunos de ellos ya puestos de manifiesto, nuestros resultados van en la misma dirección de los del CNTGS [165] y OHTS [151], en este último caso únicamente en el análisis del DM, y en contra de lo descrito en el EMGT [37,149], en el OHTS [151] al analizar el PSD, en el AGIS [158] y en el CIGTS [223].

De todos estos estudios, el más importante, dado que las características poblacionales del mismo son las más parecidas a nuestra población, es el CNTGS. En los artículos publicados acerca de sus investigaciones, no se recoge al daño perimétrico basal como un factor de riesgo para la progresión de este tipo de glaucoma [165,225]. En cambio, Nakagami [155] sí que encuentra relación entre el defecto perimétrico basal y la progresión perimétrica en función de la gravedad de éste, así, aquellos con daño glaucomatoso moderado, como la de nuestro estudio, tienen un menor riesgo de progresión, en comparación a aquellos con daño avanzado e inicial. Spaeth [226], en contraposición a estos autores, ha encontrado asociación con un menor riesgo de progresión defectos perimétricos avanzados e incipiente. Otros autores [81] describen asociación del daño perimétrico basal, sin estratificar por daño

perimétrico, de manera que aquellos con menor daño basal progresan menos, mientras que otros [156,224], no encuentran esta asociación.

De esta manera hemos recogido publicaciones que recogen puntos de vista opuestos acerca de la influencia del daño perimétrico basal sobre la progresión de pacientes con glaucoma focal. Por lo tanto, parecen necesarios nuevos estudios que definan la influencia real del daño campimétrico inicial en la posterior evolución de la enfermedad en pacientes con glaucoma focal.

No hemos encontrado en la literatura estudios que analicen la progresión campimétrica mediante VFI en pacientes con glaucoma focal. A pesar de esto, y de que este algoritmo se diseñó con el objetivo de valorar mejor el daño campimétrico paracentral y profundo [96], merece la pena destacar que existe literatura publicada que ya ha apuntado en la dirección de que este nuevo parámetro no detecta adecuadamente el daño focal [140,214], por lo que el análisis del comportamiento de este nuevo índice en este tipo de glaucoma ha de ser evaluado con cautela.

VI.5.1.3 Características perimétricas finales:

El valor de DM final es el parámetro que se asocia de forma estadísticamente significativa al diagnóstico de progresión de progresión con VFI en nuestra población con glaucoma focal, al igual que los resultados obtenidos en el estudio de la población final en conjunto.

Autores como Artes [138] Casas-Llera [140] Kimura [201] y Cho [228] han publicado la asociación entre el DM y el VFI, en la línea de nuestros resultados.

Por otro lado, si bien en el apartado 4.1.3 proponíamos que el hecho de que nosotros encontremos una tendencia a la significación en la relación estadística entre el DM y el VFI en la población con glaucoma hiperbárico (p=0,1) nos hacía pensar en que esto se debía a un tamaño poblacional insuficiente, el hecho de encontrar asociación estadística entre el DM y el diagnóstico con VFI con el mismo tamaño poblacional en la subpoblación con glaucoma focal podría ser también por un comportamiento diferenciado del VFI

inherente a las diferencias perimétricas entre los dos tipos de glaucoma y a la ponderación central característica de este parámetro[96]. Éste hecho, iría en contra de lo publicado por otros autores [140,214] que ponen en duda la capacidad para evaluar el daño focal del VFI. Hay que tener en cuenta que, a diferencia de nuestro estudio, ninguno de los dos artículos a los que nos referimos estudian poblaciones con daño focal puro.

La tasa de progresión perimétrica de nuestra población con glaucoma focal es menor a la encontrada en nuestra población con glaucoma hiperbárico (-2.42 %/año Vs -3.72 %/año), lo que concuerda con lo publicado por Heijl et al[207]. Con respecto a otras tasas de progresión calculadas con VFI, la de nuestra población con glaucoma focal, es menor que la encontrada en la mayor parte de las publicaciones[140,200,228,230], mientras que está por encima los valores encontrados por Ang et al [139] para aquellos con diagnóstico de progresión posible según el consenso entre expertos y progresión probable con el sistema de análisis de eventos GPA, y por encima de los obtenidos para los glaucomas con daño moderado estudiados por Giraud et al [141]. Ninguna de las poblaciones de los artículos previos es de glaucoma focal o normotensional, el único artículo que evalúa el VFI en pacientes con glaucoma de tensión normal [202], no publica datos acerca de la tasa de progresión perimétrica en éstos pacientes.

Reis et al [237] han realizado un estudio en el que comparan la tasa de progresión perimétrica obtenida mediante regresión lineal del MD de distintos tipos de glaucoma en función del aspecto de la cabeza del nervio óptico en el que obtienen una tasa de progresión del glaucoma focal por encima de la de pacientes con glaucoma esclerótico o con daño papilar difuso. Las poblaciones con respecto a las que se compara si bien son similares a la nuestra en cuanto a características barométricas iniciales y a lo largo del seguimiento, presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al daño perimétrico basal, lo que podría justificar en cierta manera la diferencia en la tasa de progresión.

VI.5.2 ANÁLISIS DE EVENTOS GPA II:

VI.5.2.1 Características perimétricas basales:

Al analizar nuestra población de pacientes con glaucoma focal con el análisis de eventos GPA II, no encontramos asociación del diagnóstico de progresión con ninguno de los parámetros que cuantifican el daño perimétrico basal ni con el número de campos visuales a lo largo del seguimiento.

El análisis comparativo con respecto a otros estudios sobre poblaciones con glaucoma focal se recoge en el apartado 5.1.1 ya que en aquél análisis tampoco se encuentra asociación entre el diagnóstico de progresión y las características campimétricas basales.

Al igual que en el apartado anterior, no hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que estudie la progresión campimétrica y sus factores de riesgo con GPA en poblaciones con glaucoma focal o de tensión normal. Aún así, dado el diseño del software del análisis de eventos y las características del daño perimétrico característico del glaucoma focal, es lógico proponer que este algoritmo de diagnóstico de progresión no funcionará bien en este tipo de glaucoma. El análisis de eventos GPA II realiza una comparación punto por punto del campo visual y lo compara con un registro del daño perimétrico basal[92,128]; por lo tanto, en los pacientes con glaucoma focal, que se caracterizan por un daño profundo y selectivo cercano a la fijación de inicio[75-78], este tipo de herramienta de valoración de progresión no es la más adecuada, dado que el escotoma es poco frecuente que progrese en el espacio y que el software GPA no evalúa adecuadamente la progresión en presencia de daño profundo del campo visual [96,128].

VI.5.2.3 Características perimétricas finales:

En nuestra población con glaucoma focal, únicamente la tasa anual de caída de VFI se asocia con el diagnóstico de progresión mediante el análisis de eventos GPA-II.

Ya hemos comentado en apartados previos (3.2.3) acerca de la discrepancia en la asociación estadística entre el VFI final y la tasa de caída de VFI al año.

Con respecto a la asociación estadística de la caída de VFI al año en nuestra población con glaucoma focal, es necesario destacar que en este mismo estudio en la población con glaucoma hiperbárico (apartado 4.2.3 de esta discusión), no encontramos esta misma asociación estadística. Si bien en aquél apartado proponíamos al insuficiente tamaño muestral como la justificación de dicha ausencia de significación, a la vista de los resultados obtenidos en esta subpoblación de igual tamaño muestral a la previa y de características similares, creemos que el comportamiento del VFI es mejor en esta población dada la ponderación central de este algoritmo [96], en contra de lo publicado por otros autores [140,214] .

Para el análisis comparativo de la tasa de progresión obtenida según este sistema de progresión, nos remitiremos al apartado 5.1.3 dado que la tasa de progresión obtenida es similar a aquella.

VI.5.3 ANÁLISIS AGIS:

VI.5.3.1 Características perimétricas basales:

No hemos encontrado asociación con el diagnóstico de progresión según el sistema de puntuación AGIS con ninguna de las escalas de gradación del daño perimétrico inicial ni con el número de campos visuales a lo largo del seguimiento.

El análisis comparativo con respecto a otros estudios sobre poblaciones con glaucoma focal se recoge en el apartado 5.1.1.

Hemos encontrado únicamente un artículo que aplica el sistema de puntuación AGIS a una población con glaucoma focal[227], pero no analiza la relación del daño basal sobre la progresión perimétrica a posteriori.

VI.5.3.3 Características perimétricas finales:

La caída porcentual de VFI/año se asocia en nuestro estudio de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de progresión en la población con glaucoma focal según el sistema de puntuación AGIS.

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que compare el VFI y el sistema AGIS en una misma población de pacientes con glaucoma, por lo que consideramos que el análisis que presentamos en el punto 3.3.3 acerca de la significación del VFI sigue siendo aplicable. A pesar de que únicamente se asocia la tasa de progresión anual del VFI, pero no el VFI final, éste presenta tendencia a la significación, por lo que tal vez un aumento del tamaño muestral ponga de manifiesto también la asociación entre la puntuación AGIS y el VFI.

Al analizar la tasa de progresión de aquellos que progresan mediante el análisis AGIS, el valor obtenido es más alto que cualquiera de los obtenidos en los análisis previos (-3.30%/año Vs -2,42%/año, -2.61%/año y -2.49%/año

respectivamente). Este dato podría estar en relación con la alta especificidad de este sistema ya publicado por varios autores [107,108,126,127].

VI.5.4 ANÁLISIS CLÍNICO:

VI.5.4.1 Características perimétricas basales:

En nuestrs serie, el diagnóstico de progresión perimétrica según criterios clínicos no se asocia con ninguno de los parámetros de evaluación del daño perimétrico basal recogidos ni con el número de campos visuales en la población con glaucoma focal.

El análisis comparativo con respecto a otros estudios sobre poblaciones con glaucoma focal se recoge en el apartado 5.1.1.

No hemos encontrado en la literatura ningún artículo que evalúe la progresión perimétrica según criterios clínicos en glaucomas focales.

VI.5.4.3 Características perimétricas finales:

El diagnóstico clínico de progresión en nuestra población con glaucoma focal se asocia con el VFI final, DM final, AGIS final y caída porcentual de VFI/ año.

Al contrario de lo encontrado en el estudio de la población con glaucoma hiperbárico mediante criterios clínicos, encontramos asociación estadística con todos los parámetros de valoración del campo visual, a excepción del DSM. Este hecho, dado que no concuerda con el resto de datos obtenidos a lo largo de este estudio, a nuestro juicio se produce por la misma razón expuesta en el apartado 4.4.3, esto es que los oftalmólogos involucrados en la valoración de los campos visuales utilizan de forma preferente la escala de grises y los valores brutos de sensibilidad registrados en el campo visual, sobreestimando en esta población el daño real del campo visual.

VI.5.5 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A PROGRESIÓN EN LA SUBPOBLACIÓN CON GLAUCOMA FOCAL:

Ninguno de los sistemas de diagnóstico de progresión estudiados en esta Tesis Doctoral presenta asociación estadísticamente significativa con los parámetros clínicos estudiados.

Las causas posibles para esta falta de asociación estadística podrían ser alguna de las siguientes:

Tamaño muestral insuficiente, aunque en el caso de la población de glaucomas hiperbáricos estudiada es esta Tesis y que presenta características clínicas y perimétricas similares, hemos encontrado asociación estadística con algunos de los parámetros clínicos estudiados.

Elección de factores clínicos inadecuados para el estudio de la correlación con los sistemas de análisis de progresión, pero encontramos referencias bibliográficas que sustentan el papel de factor de riesgo en la progresión del glaucoma de tensión normal de la presión intraocular [147,155] , el espesor corneal central[235] y la edad [165]. Si bien es cierto que no están incluídos factores de riesgo específicos para el glaucoma de tensión normal como son parámetros relacionados con la alteración en la regulación vascular [62,68,72,236].

Por último, el tipo de daño campimétrico del glaucoma focal, muy localizado y profundo, puede hacer que el análisis de su comportamiento a lo largo del tiempo sea difícil de estudiar de forma automatizada, a pesar de las mejoras implementadas en los sistemas de diagnóstico de progresión como el VFI, que tiene una ponderación central en su algoritmo diagnóstico[96].

VI.6 ESTUDIO DEL GRADO DE ACUERDO ENTRE LOS DISTINTOS SISTEMAS DE DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN MEDIANTE ESTADÍSTICO KAPPA SEGÚN POBLACIONES DE GLAUCOMA:

El grado de acuerdo entre los especialistas en glaucoma en nuestro estudio fue moderado, independientemente de la subpoblación estudiada. Estos resultados están en la misma línea de los publicados más recientemente acerca del acuerdo entre especialistas, en los que se documenta un grado de acuerdo de moderado a considerable[106,112,122,209]. Ninguno de los estudios publicados realiza un estudio pormenorizado del grado de acuerdo por subtipos de glaucoma, siendo el nuestro el primero en presentar datos acerca del grado de acuerdo en glaucoma hiperbárico y focal.

Por otro lado, se ha publicado la influencia del sistema de presentación de datos a los clínicos en el grado de acuerdo entre los mismos, existiendo discrepancias en los resultados obtenidos entre autores; así Viswanathan et al[210] documenta un cambio estadísticamente significativo de casi dos niveles de acuerdo presentando los datos con Progressor frente a la presentación estándar de datos del perímetro Humphrey, frente al estudio de Lin[211] en el que el uso de Progressor condiciona un grado de acuerdo kappa peor que el obtenido con la presentación de STATPAC 2 ó la presentación Humphrey. Por otro lado Iester et al[111] encuentra mejoría en el grado de acuerdo utilizando GPA II frente a GPA I y la presentación estándar de Humphrey sin que estos cambios sean estadísticamente significativos.

En nuestro estudio los datos se presentaron en una única ocasión y de la misma manera a ambos especialistas, por lo que no es posible comparar la influencia de distintos esquemas de presentación de datos.

El grado de acuerdo entre el análisis de eventos y el de tendencias GPA II es moderado en los tres grupos de estudio, comparable al obtenido por otros autores[212].

Por otro lado el grado de acuerdo entre VFI y AGIS varía ampliamente en función del subgrupo analizado, siendo más bajo en el estudio de la

subpoblación de glaucoma focal y el más alto en el caso de la subpoblación de glaucoma hiperbárico. Este dato, parece apuntar en la dirección de que dichos sistemas analizan distintas variables al estudiar la progresión; además estas variables son influenciables por el patrón perimétrico del paciente, ya que las dos subpoblaciones a estudio presentan defectos perimétricos típicos y diferenciados.

El grado de acuerdo entre VFI y los criterios clínicos es mayor en la población de glaucoma hiperbárico, si bien en el análisis global y de la población de glaucoma focal el grado de acuerdo es moderado. En este caso, a pesar del diseño con ponderación central del VFI, parece que el grado de acuerdo es mayor con el criterio clínico donde se dispone de un estudio de la evolución topográfica del defecto, poniendo de manifiesto la dificultad en el seguimiento de pacientes con escotomas profundos y centrales.

Con respecto al grado de acuerdo entre el análisis de eventos GPA y el sistema AGIS, es moderado en las tres subpoblaciones de estudio. Este grado de acuerdo es muy parecido al publicado por Nouri-Mahdavi[123] que encuentra un grado de acuerdo de 0,40.

No hemos encontrado en la bibliografía datos acerca del grado de acuerdo entre el diagnóstico de progresión con el sistema AGIS y el criterio clínico. En el análisis de la población final y en la subpoblación con glaucoma hiperbárico el grado de acuerdo es moderado, descendiendo el grado de acuerdo al analizar la población con glaucoma focal. Esto puede ser debido al análisis global de ambos sistemas, y a la ausencia de detección de progresión del sistema AGIS una vez que se ha rebasado el umbral para detectar un punto como deprimido.

Por último, en relación al grado de acuerdo entre el análisis de eventos GPA y el análisis clínico, éste oscila entre 0,25 y 0,46, por debajo del publicado por algunos autores[213,214], pero comparable a los resultados obtenidos por otros[106,113]. En estos trabajos se realizan subanálisis en función del número de campos visuales exigidos para diagnosticar progresión, así como en función del tiempo de seguimiento, pero este análisis no es aplicable a esta tesis

doctoral dado que no hemos realizado dicho estudio. La diferencia principal parece residir en las diferencias en los criterios aplicados para definir progresión clínica.

VI.7 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA MEDIANTE CURVAS KAPLAN-MEIER:

El análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan-Meier sólo puede ser utilizado para aquellos sistemas en los que se diagnostica la progresión en un punto determinado del tiempo [130]. Así los sistemas de diagnóstico mediante VFI y criterio clínico no pueden ser estudiados mediante este estadístico.

En nuestro estudio el tiempo medio hasta el diagnóstico de progresión en la población con glaucoma focal fue de 105,7 meses y de 111,1 meses al utilizar el sistema de análisis de eventos GPA II y el sistema de puntuación AGIS respectivamente. Para la población con glaucoma hiperbárico fue de 134,5 y 132,0 meses respectivamente utilizando los mismos sistemas. En ninguno de los casos estas diferencias fueron estadísticamente significativas. El tiempo hasta progresión en las poblaciones en conjunto fue de 129,7 meses para el sistema de análisis GPA II y de 142,1 meses para el sistema de análisis AGIS.

El tiempo medio de progresión de nuestro estudio está muy por encima del publicado por Heijl et al[207] en glaucomas hiperbáricos y normotensionales del EMGT. La diferencia fundamental entre nuestra cohorte de pacientes es que la suya está sin tratamiento y la nuestra sí que lo tiene, por tanto, el tratamiento hipotensor parece aumentar el tiempo necesario para que progresen estos dos tipos de glaucoma. Además en dicho estudio, sí se encontraban diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta progresión en función del tipo de glaucoma, mientras que en el nuestro no se encuentran. Estos datos van en la línea de lo publicado por De Moraes [206], en el sentido de que el subtipo de glaucoma no es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad, dado que las diferencias en este sentido desaparecen al ajustar por variables como la PIO. En el caso de nuestro estudio este ajuste de la PIO se produce bajo el criterio del clínico que obtiene un descenso de la misma de forma individualizada para cada paciente a lo largo del seguimiento.

El grupo del CNTGS [81] también encuentra un tiempo hasta progresión en pacientes con glaucoma normotensional sin tratamiento muy por debajo del que obtenemos en nuestro estudio.

Las diferencias encontradas en el tiempo medio hasta progresión para una misma población entre el GPA y el AGIS consideramos que son consecuencia de los requisitos específicos de cada sistema para diagnosticar progresión, tal y como ya ha sido publicado en la literatura [89,108] .

Conclusiones

1.Es necesario un algoritmo de seguimiento campimétrico diferente a las pautas clásicas para poder aplicar el GPA II a la población con glaucoma.

2.No encontramos diferencias con respecto a las características perimétricas al finalizar el seguimiento entre las poblaciones de glaucoma focal e hiperbárico sometidas a tratamiento.

3.No encontramos diferencias en la prevalencia de progresión entre los subgrupos con glaucoma hiperbárico y focal de la población final, independientemente del sistema de evaluación de progresión utilizado. En cambio, la prevalencia de progresión diagnosticada en cada subpoblación es diferente según el sistema de análisis de progresión utilizado.

4.Con respecto al análisis del comportamiento de los sistemas de diagnóstico de progresión junto a las características clínicas a lo largo del seguimiento, concluimos que:

a. El sistema de puntuación AGIS es el sistema de evaluación de progresión más específico al presentar mayor asociación con factores clínicos condicionantes de progresión contrastados en la literatura, aunque en la población con glaucoma focal esta asociación desaparece.

b. Los factores de riesgo de progresión para una misma población de pacientes con glaucoma son diferentes según el sistema de análisis de progresión utilizado.

c. Las diferencias en el comportamiento con los distintos sistemas de evaluación de progresión y en las tasas de progresión de las poblaciones con glaucoma focal e hiperbárico, parecen indicar que se trata de entidades clínicas diferentes dentro de una misma enfermedad.

d. La tasa de caída porcentual de VFI anual en bruto es mejor predictor de riesgo de progresión que el sistema de análisis de significación estadística aplicado por el software del GPA-II.

5.El grado de acuerdo entre los sistemas de evaluación de progresión campimétrica es moderado, tanto en el análisis conjunto como por subgrupos, siendo algo mayor en el caso de la población con glaucoma hiperbárico.

6.No encontramos diferencias entre las curvas de supervivencia de los glaucomas focales y los hiperbáricos definidas mediante el sistema AGIS ni el análisis de eventos GPA II.

Bibliografía

1- 22ª Edición Diccionario de la Lengua Española
2- Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV: "Becker- Shaffer´s Diagnosis and therapy of the glaucomas". Mosby Elsevier 2009.
3- Quigley HA, Broman AT.The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006 Mar;90(3):262-7
4- Quigley HA. "Number of people with glaucoma worlwide" Br J Ophthalmol. 1996 May; 80:389-93.
5- Anton A, Andrada MT, Mujica V: "Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Spanish population: The Segovia Study". J Glaucoma 2004; 13: 371-376
6- Iwase A, Suzuki Y, Araie M et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study.Ophthalmology. 2004;111:1641-8.
7- Leske MC, Connell AM, Schachat AP et al. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1994;112:821–9.
8- Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, et al. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:40–8.
9- American Academy of Ophthalmology. Curso de ciencias básicas y clínicas; sección 10: Glaucoma 2008-2009.
10- Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, et al. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences—The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3309–21
11- Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. Br J Ophthalmol 2002;86:238-42.
12- Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. Arch Ophthalmol 2007; 125:30-37
13- Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. Exp Eye Res 2009;88:837-44.
14- Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS: "Genetic risk of Primary Open Angle Glaucoma: population based familial aggregation Study" Arch Ophthalmol 1998; 116: 1640-45.
15- European Glaucoma Society: Terminología y pautas para el glaucoma (3ª edición). Dogma 2009.
16- Brubaker RF. Goldmann's equation and clinical measures of aqueous dynamics. Exp Eye Res 2004;78:633-7.
17- Seidel E: Weitere experimentelle untersuchengen uber die quelle und den verlauf der intraokularen saftstromung. IX Mitterlung uber den abfluss des kammerwasser aus der worderen augenkammers. Graefes Arch 1921;104: 537.
18- Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. Exp Eye Res 1971;12:275.
19- Toris CB, Yablonsky ME, Wang YL et al. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. Am J Ophthalmol 1999;127:407-12.
20- Becker B. Chemical composition of human aqueous humour: effects of acetazolamida. Arch Ophthalmol 1957;57:793-800.
21- De Bernardinis, Tieri O, Polzella A et al. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. Exp Eye Res 1965;4:179-86
22- Becker B. Ouabain and aqueous humor dynamics in the rabbit eye. Invest Ophthalmol 1963;2:325-31.
23- Cole DF. Effects of some metabolic inhibitors upon the formation of the aqueous humor in rabbits. Br J Ophthalmol 1960;44:739-50.

24- Maren TH. Ion secretion into the posterior aqueous humor of dogs and monkeys. Exp Eye Res 1977;25:245-7.
25- Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ et al. The effect of age on aqueous humor formation in man. Ophthalmology 1981;88:283-8.
26- Johnstone MA In: Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV: "Becker- Shaffer´s Diagnosis and therapy of the glaucomas." Chapter 3. Mosby Elsevier 2009
27- Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. Arch Ophthalmol 1981;99:837-9.
28- Rochtina E, Mitchell P, Wang JJ. Relationship between age and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. Clin Exp Ophthalmol 2002;30:173-5.
29- Armaly MF. On the distribution of applanation pressure statistical features and the effects of age, sex and family history of Glaucoma. Arch Ophthalmol 1965;73:11-8.
30- Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. Br J Ophthalmol 1975;59:717-720.
31- Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans: the Baltimore Eye Study. Arch Ophthalmol 1991;109:1090-5.
32- Tielsch JM, Katz J, Singh K. A population-based evaluation of glaucoma screening; the Baltimore Eye Survey. Am J Epidemiol 1991;134:1102-10
33- Davanger M. Diurnal variation of ocular pressure in normal and glaucomatous eyes. Acta Ophthalmol (Copenh) 1964;42:764-72.
34- Drance SM. The significance of the diurnal tension variation in normal and glaucomatous eyes 1960;64:494-501.
35- Jonas JB, Budde W, Stroux A et al. Single intraocular pressure measurements and diurnal intraocular pressure profiles. Am J Ophthalmol 2005;139:1136-7.
36- Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. Arch Ophthalmol 1981;99:837-9.
37- Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Predictors of long term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmology 2007;114:1965-72
38- Leske MC, Suh-Yuh MA, Hannis A et al. Risk factors for incident open angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 2008;115:85-93
39- Lempert P, Cooper KH, Culver JF et al. The effect of exercise on intraocular pressure. Am J Ophthalmol 1967;63:1673-6.
40- Daubs JG; Pitts-Crick R. Effects of refractive error on the risk of ocular hypertension and open angle glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK, 1981;101:121-6.
41- Perkins ES, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low tension glaucoma and refraction. Arch Ophthalmol 1982;100:1464-7.
42- Tomlinson A, Phillips CI. Applanation tension and axial length of the eyeball. Br J Ophthalmol 1970;54:548-53.
43- Quigley H. Mechanism of glaucomatous optic neuropathy. In: 100 years of progress in glaucoma. Edit Lippincott-Raven. Philadephia 1997.
44- Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980;19:137-52.
45- Quigkey HA, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. Invest Ophthalmol 1976;15:606-16.
46- Neufeld A. Nitric oxide: a potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. Surv Ophthalmol 1999;43:S129-35.

47- Nickells RW. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why and the maybe. J Glaucoma 1996;5:345-56.
48- Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR: "Retinal ganglion cell lose is size dependent in experimental glaucoma" Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:484-91.
49- Hernandez M, Pena J. The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. Arch Ophthalmol 1997;115:389-95.
50- Tezel G, Wax M. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma. J Glaucoma 2003;12:63-8.
51- Tielsch JM, Jatz J, Quigley HA et al. Diabetes, intraocular pressure and primary open angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1995;102:48-53.
52- Gasser P. Ocular vasospasm: a risk factor in the pathogenesis of low tension glaucoma. Int Ophthalmol 1989;13:281-90.
53- Flammer J, Orgül S, Costa VP et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002;21:359-393.
54- Spaeth G. A new classification of glaucoma including focal glaucoma. Surv Ophthalmol 1994;38:S9-S17
55- Geijssen HC, Greve EL. Focal ischemic normal pressure glaucoma versus high pressure glaucoma. Doc Ophthalmol 1990;75:291-302
56- Geijssen HC, Greve EL. The spectrum of primary open angle glaucoma I: senile sclerotic glaucoma versus high tension glaucoma.Ophthalmic Surg 1987;18:207-13.
57- Nicolela MT, Drance SM. Various glaucomatous optic nerve appearances: clinical correlation. Ophthalmology. 1996;103:640-49.
58- Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR et al. Various glaucomatous optic nerve appearances: a color Doppler imaging sudy of retrobulbar circulation. Ophthalmology 1996;103:1670-79
59- Javitt JC, Spaeth GL, Katz JL et al. Acquired pits of the optic nerve: increased prevalence in patients with low-tension glaucoma. Ophthalmology 1990;97:1038-44.
60- Nicolela MT, McCormick TA, Drance SM et al. Visual field and optic disc progression in patients with different types of optic disc damage: a longitudinal prospective study. Ophthalmology 2003;110:2178-84.
61- Von Graefe A. Über die iridectomie bei glaucoma und úber den glaukomatösen process. Arch Ophthalmol 1857;3:456-650.
62- Drance SM, Sweenwey VP, Morgan RW et al. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1973;89:457-65.
63- Araie M. Pattern of visual field defects in normal-tension and high tension glaucoma. Curr Op Ophthalmol 1995;6:36-45
64- Chumbley LC, Brubaker RF. Low tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1976;81:761-7.
65- Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high and low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1985;103:1145-9.
66- Winder AF. Circulatory lipoprotein and blood glucose level in association with low-tension and chronic simple glaucoma. Br J Ophthalmol 1977;61:641-5.
67- Gittinger JW Jr, Miller NR, Keltner JL et al. Glaucomatous cupping sine glaucoma. Surv Ophthalmol 1981; 25:383-90.
68- Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. A comparison of retinal and choroidal hemodynamics in patients with primary open-angle glaucoma and normal pressure glaucoma. Am J Ophthalmol 1997; 123:644-56.
69- Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma and the normal eye. Br J Ophtalmol 1972;56:447-53.
70- Bengtsson B. Aspects of the epidemiology of chronic glaucoma. Acta Ophthalmol Suppl 1981;146:1-48.

71- Demailly P, Cambien F, Plouin PF et al. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics? Ophthalmologica 1984;188:165-75.
72- Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T et al. 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;48:380-5.
73- Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P et al. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? J Glaucoma 2001;10:177-83.
74- Chauan BC, Drance SM, Douglas GR et al. Visual field damage in normal tension and high tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1989;108:636-42
75- Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in low tension glaucomas with those in the high tension glaucomas. Am J Ophthalmol 1984;97:730-37
76- Drance SM, Douglas GR, Airaksinene PJ et al. Diffuse visual field loss in chronic open angle glaucoma and low tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1987;104:577-80
77- Chauhan BC. Visual field damage in normal tension and high tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1989;104:577-80
78- Airaksinen PJ. Diffuse and localized nerve fiber layer loss in glaucoma. Am J Ophthalmol 1984;98:566-71
79- Yamazaki Y, Lakowsky R, Drance SM. A comparison of the blue color mechanism in high and low tension glaucoma. Ophthalmology 1989;96:12-15
80- Koseki N, Yamagami J, Araie M et al. A study of parafoveal color vision in normal tension and primary open angle glaucoma eyes. Acta Soc Ophthalmol Jpn 1993;97:526-31
81- Anderson DR, Drance SM, Schulzer M et al. Natural history of normal tension glaucoma. Ophthalmology 2001;108:247-53.
82- Castejón MA. Análisis morfológico con OCT del daño glaucomatoso en distintos tipos de glaucoma de ángulo abierto. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares 2011.
83- Pareja J. Evaluación macular y de capa de fibras nerviosas con OCT en presencia de catarata quirúrgica. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares 2006.
84- Burgoyne CF. Image analysis of optic nerve disease. Eye 2004;18:1207-13
85- Borque E, Ferreras A, Polo V. Capacidad diagnóstica del GDx VCC en pacientes con glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2008;83:357-64.
86- Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-81
87- Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease an glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;137:156-69
88- Shafranov G. Essentials of automated perimetry, Chapter 3. In Visual fields: examination and interpretation. Edited by TJ Walsh. Third edition. Ophthalmology monographs, American Academy of Ophthalmology. Oxford University Press, New York 2011.
89- Chauan BC, Garway-Heath DF, Goñi FJ et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. Br J Ophthalmol 2008;92:569-73.
90- Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry (second edition). Mosby, Saint Louis, 1999.
91- Chauan BC, Tompkins JD, LeBlanc RP et al. Characteristics of frequency of seeing curves in normal subjects, patients with suspected glaucoma and patients with glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34:3534-40.
92- Spry PG, Johnson CA. Identification of progressive glaucomatous visual field. Surv Ophtalmol 2002;47:158-73.
93- Budenz DL. Atlas of visual fields. Lippincot Williams and Wilkins, 1997

94- ,Bengtsson B, Olsson J, Heijl A et al. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. Acta Ophthalmol Scand 1997;75:368-75.
95- Mensberger SL, Sample PA, Zangwill L: Achromatic and short wave length automated perimetry in patients with glaucomatous large cups. Arch Ophthalmol 1999;117:1473-77.
96- Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. Am J Ophthalmol 2008;145:343-53.
97- González de la Rosa M, García-Feijoo J. La frecuencia topográfica global de los defectos en el glaucoma. En recuerdo de Erich Seidel (1882-1948). Arch Soc Esp Oftalmol 2011;86:39-41.
98- Rossetti L, Goñi F, Denis P et al. Focusing on glaucoma progression and the clinical importance of progression rate measurement: a review. Eye 2010;24:S1-S7.
99- Mayama C, Araie M, Suzuki Y et al. Statistical evaluation of the diagnostic accuracy of methods used to determine the progression of visual field defects in glaucoma. Ophthalmology 2004;111:2117-25.
100-Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold. Short and long term fluctuation in patients with glaucoma, normal controls and patients with suspected glaucoma. Arch Ophthalmol 1984;102:704-06.
101-Hutchings N, Wild JM, Hussey MK et al. The long term fluctuation of the visual field in stable glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:3429-36.
102-Heijl A, Lindgren A, Lindgren G. Test-retest variability in glaucomatous visual fields. Am J Ophthalmol 1989;108:130-35
103-Spry PGD, Henson DB, Sparrow JM et al. Quantitative comparison of static perimetric strategies in early glaucoma:test-retest variability. J Glaucoma 2000;9:247-53
104-González de la Rosa M, González-Hernández M. Monitoring visual field progression. Br J Ophthalmol 2011;95:157-58
105-Heijl A, Bengtsson B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. Arch Ophtalmol 1996;114:414-18.
106-Díaz-Aleman VT, Anton A, de la Rosa MG et al. Detection of visual field deterioration by Glaucoma Progresion Analysis and Threshold Noiseless Trend programs. Br J Ophthalmol 2009; 93:322-28
107-Ernest PJG et al. The influence of the assessment method on the incidence of visual field progression in glaucoma: a network meta-analysis. Acta Ophthalmol 2010;90:10-9
108-Vesti E, Johnson CA, Chauan BC. Comparison of different methods for detecting glaucomatous visual field progression. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3873-79.
109-Gros J, Cañones R, Teus M. Análisis de la aplicabilidad de Glaucoma Progression Analysis II en una población con glaucoma de ángulo abierto. Comunicación Libre. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo, Septiembre 2011.
110-Keltner JL, Johnson CA, Levine RA et al. Normal visual field test results following glaucoma visual field end points in the Ocular Hipertension Treatment Study. Arch Ophthalmol 2005;123:1201-6.
111-Iester M, Capris E, De Feo F et al. Agreement to detect glaucomatous visual field progression by using three different methods: a multicenter study. Br J Ophthalmol 2011;95:1276-83.
112-Tanna AP, Bandi JR, Budenz DL et al. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility of the subjective determination of glaucomatous visual field progression. Ophthalmology 2011;118:60-5.
113-Katz J. A comparison of the pattern and total deviation based glaucoma change probability programs. Invest Ophtalmol Vis Sci 2000:41:1012-16.

114-Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. Surv Ophthalmol 2007;52:156-79

115-Hodapp E, Parrih RK, Anderson DR: Clinical decisions in glaucoma. St Louis, Mosby Co, 1993.

116-AGIS investigators: the Advanced Glaucoma Interventios Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. Control Clin Trials 1994;15:299-325.

117-Musch DC, Lichter PR, Guire KE et al. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology 1999;106:653-62.

118-Mills RP, Budenz DL, Lee PP et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. Am J Ophthalmol 2006;141:24-30

119-Lee PP, Walt JG, Doyle JJ et al. A multicenter, retrospective pilot study of resource use and costs associated with severity of disease in glaucoma. Arch Ophthalmol 2006;124:12-9.

120-AGIS investigators. Advanced Glaucoma Interventios Study (AGIS): 1.Visual field test scoring and reliability. Ophthalmology 1994;101:1445-55.

121-Henson DB, Artes PH, Chauan BC: Diffuse loss of sensitivity in early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:3147-51

122-Heijl A, Bengtsson B, Chauan BC et al. A comparison of visual field progression criteria of 3 major glaucoma trials in early manifest glaucoma trial patients. Ophthalmology, 2008;115:1557-65.

123-Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Ralli M et al. Comparison of methods to predict visual field progression in glaucoma. Arch Ophthalmol 2007;125:1176-81

124-Nouri-Mahdavi K, Caprioli J, Coleman AJ et al. Pointwise linear regression for evaluation of visual visual field outcomes and comparison with the advanced glaucoma intervention study methods. Arch Ophthalmol 2005:123:193-9

125-Katz J. Scoring systems for measuring progression of visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. Ophthalmology 1999;106:319-95.

126-AGIS investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):14. Distinguishing progression of glaucoma from visual field fluctuations. Ophthalmology 2004;111:2109-16

127-Katz J, Congdon N, Friedman DS. Methodological variations in estimating apparent progressive visual field loss in clinical trials of glaucoma treatment. Arch Ophthalmol 1999;117:1137-42.

128-Manual de uso del Analizador de campo Humphrey II serie i. PN 66881-5 Rev A 2007.11

129-Holmin C, Krakau CE. Regression analysis of the central visual field in chronic glaucoma cases. A follow up study using automated perimetry. Acta Ophthalmol 1982;60:267-74.

130-Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin-Fajardo J. Bioestadística amigable 3ª Edición. Ediciones Díaz de Santos 2008.

131-Noureddin BN, Poinoosawmy D, Fietzke FW et al. Regression analysis of visual field progression in low tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1991;75:493-95.

132-Viswanathan AC, Fitzke FW, Hitchings RA. Early detection of visual field progression in glaucoma: a comparison of Progressor and Statpac 2 1997;81:1037-42.

133-Ernest PJG, Schouten JS, Beckers HJ et al. The evidence base to select a method for assessing glaucomatous visual field progression. Acta ophthalmologica 2011.

134-Smith SD, Katz J, Quigley HA. Effect of cataract extraction on the results of automated perimetry in glaucoma. Arch Ophthalmol 1997;115:1515-19.

135-Koucheki B, Nouri-Mahdavi K, Patel G et al. Visual field changes after cataract extraction: the AGIS experience. Am J Ophthalmol 2004;138:1022-28.
136-Ang GS, Shunmugam M, Azuara-Blanco A. Effect of cataract extraction on the Glaucoma Progression Index (GPI) in glaucoma patients. J Glaucoma 2010;19:275-78.
137-Artes PH, Nicolela MT, LeBlanc RP et al. Visual field progression in glaucoma: total versus pattern deviation analyses. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:4600-06.
138-Artes PH, O´Leary N, Hutcinson DM et al. Properties of the Statpac Visual Field Index. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:4030-38
139-Ang GS, Mustafa MS, Scott N et al. Perimetric progression in open angle glaucoma and the visual field index (VFI). J Glaucoma 2011;20:223-27.
140-Casas-Llera P, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ et al. Visual field index rate and event-based glaucoma progression analysis: comparison in a glaucoma population. Br J Ophthalmol 2009;93:1576-79.
141-Giraud JM. Analyse d'un nouvel indice d'évaluation du champ visual, le VFI, dans l'hypertonie oculaire et le glaucoma. J Fr Ophthalmol 2010;33:2-9
142-Grewal DS, Sehi M, Greenfield DS. Detecting glaucomatous progression using GDx with variable and enhaced corneal compensaton using guided progression analysis. Br J Ophthalmol 2011;95:502-8.
143-Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010:51:217-22.
144-Julvez LP, Del Castillo Sánchez JB, Feijoo JG et al. Methodologic quality of studies on prognostic factors for primary open angle glaucoma progression measured by visual field deterioration. J Glaucoma 2010;19:587-91.
145-De Moraes CGV, Juthani VJ, Liebmann JM et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. Arch Ophthalmol 2011;129:562-8.
146-Armaly MF. Lessons to be learned from the Collaborative Glaucoma Study. Surv Ophthalmol 1980;25:139-44
147-Collaborative normal tension glaucoma study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998;126:487-97
148-The AGIS investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophtalmol 2000:139:429-40.
149-Leskea MC, Heijl A, Hyman L et al. Factors for progression and glaucoma treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:102-6
150-Spry PGD, Sparrow JM, Diamond JP et al. Risk factors for progressive visual field loss in primary open angle glaucoma. Eye 2005;19:643-51.
151-Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al. The Ocular Hypertension Glaucoma Study: baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. Arch Ophtalmol 2002;120:714-20.
152-Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR et al. CIGTS Study investigators. Visual field progression in the collaborative initial glaucoma treatment study: the impact of treatment and other baseline factors. Ophthalmology 2009;116:200-7.
153-Chihara E, Liu X, Dong J et al. Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open angle glaucoma. Ophthalmologica 1997;211:66-71
154-Stewart WC, Kolker AE, Sharpe ED et al. Factors associated with long term progression or stability in primary open angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2000;130:274-9.

155-Nakagami T, Yamazaki Y, Hayamizu F. Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 2006;50:38-43

156-Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal tension glaucoma eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:105-8.

157-Martinez-Belló C, Chauan BC, Nicolela MT et al. Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. Am J Ophthalmol 2000;129:302-8

158-Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. Ophthalmology 2004;111:1627-35

159-Asrani S, Zeimer R, Wilensky J et al. Large dirurnal fluctuation in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma 2000;9:134-42.

160-Bengtsson B, Leske MC, Hyman L et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophtalmology 2007;114:205-9.

161-Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM et al. Long term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. Ophthalmology 2008;115:934-40.

162-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;115:1123-9.

163-Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK et al. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. Ophthalmology 1991;98:64-9.

164-Satilmis M, Orgüll S, Doubler B et al. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. Am J Ophthalmol 2003;135:664-9.

165-Drance S, Anderson DR, Schulzer M for the Collaborative normal tension glaucoma study group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2001;131:699-708.

166-Katz J, Gilbert D, Quigley HA et al. Estimating progression of visual field loss in glaucoma. Ophthalmology 1997;104:1017-25.

167-Jonas JB, Martus P, Horn FK et al. Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2613-18.

168-Spry PGD, Sparrow JM, Diamond JP et al. Risk factors for progressive visual field loss in primary open angle glaucoma. Eye 2005;19:643-51.

169-Kim SH, Park KH. The relationship between recurrent optic disc hemorrhage and glaucoma progression. Ophthalmology 2006;113:598-602.

170-AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 9: Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups. Am J Ophthalmol 2001;132:311-20.

171-Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG et al. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race:10 year results. Ophthalmology 2004;111:651-64.

172-Broman AT, Quigley HA, West SK et al. Estimating the rate of progressive visual field change damage in those with open angle glaucoma, from cross sectional data. Invest Ophtalmol Vis Sci 2008;49:66-7.

173-AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am J Ophthalmol 2002; 134:499-512.

174-Anderson DR, Drance S, Schulzer M, on behalf of the Collaborative normal-tension glaucoma study group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2003;136:820-9.

175-Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic nerve neuropathy. Am J Ophthalmol 2003;136:805-13.

176-Chauan BC, Hutchinson DM, LeBlanc RP et al. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. Br J Ophthalmol 2005;89:1008-12.

177-Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW. Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. Br J Ophthalmol 2006;90:732-6.

178-Shah H, Kniestedt C, Bostrom A et al. Role of the central corneal thickness on baseline parameters and progression of visual fields in open angle glaucoma. Eur J Ophthalmol 2007;17:545-9.

179-Perdiechi A, Iester M, Scuderi G et al. Visual field damage and progression in glaucomatous myopic eyes. Eur J Ophthalmol 2007;17:534-7.

180-Ritch R. The management of exfoliative glaucoma. Prog Brain Res 2008;173:211-24.

181-Ahrlich KG, De Moraes CG, Teng CC et al. Visual field progression differences between normal tension and exfoliative high tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1458-63.

182-Rasker MT, van den Enden A, Bakker D et al. Deterioration of visual fields in patients with glaucoma with and without optic disc hemorrhages. Arch Ophthalmol 1997;115:1257-62

183-Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K et al. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2000;129:707-14

184-Kono Y, Sugiyama K, Ishida K et al. Characteristics of visual field progression in patients with normal tension glaucoma with optic disc hemorrhages. Am J Ophthalmol 2003;135:499-503

185-Uchida H, Rgurlu s, Caprioli J. Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. Ophthalmology 1998;105:1541-5

186-Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. Ophthalmology 2006;113:2137-43.

187-Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. Am J Ophthalmol 1997;124:287-95.

188-Chen PP, Bhandari A. Fellow eye prognosis in patients with severe visual field loss in 1 eye from chronic open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2000;118:473-8.

189-Schumann J, Orgüll S, Gugleta K et al. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. Am J Ophthalmol 2000;129:728-33.

190-Galassi F, Sodi A, Ucci F et al. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. Arch Ophthalmol 2003;121:1711-5.

191-Zucea I, Tanda A, Piras V et al. The influence of diabetes mellitus on primary open angle glaucoma perimetry. Acta Ophthalmol Scand Suppl 1997;224:49-50.

192-Teus Guezala et al. Patología del nervio óptico. Texto y atlas. MRA. Barcelona 2004.

193-Karesh J. Topographic anatomy of the eye: an overview. The intraocular nerve. In: Tassman and Jaeger Duane's Ophthalmology CD edition. JB Lippincott. Philadelphia, 1995. Clinical volume I, chapter I.

194-Quigley HA. The pathogenesis of reversible cupping in congenital glaucoma. Am J Ophthalmol 1977;84:358-70.
195-Meirelles SH, Mathias CR, Bioise RR et al. Evaluation of the factors associated with the reversal of the disc cupping after surgical treatment of childhood glaucoma. J Glaucoma 2008;17:470-3.
196-Quigley HA, Reacher M, Katz J et al. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. Opthalmology 1993;100:1800-7.
197-Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-74.
198-Rao HL, Jonnandula GB, Addepalli UK et al. Effect of cataract extraction on visual field index in glaucoma. J Glaucoma 2011.
199-Nouri-Mahdavi K, Nassiri N, Giangiacomo A et al. Detection of visual field progression in glaucoma with standard achromatic perimetry: a review and practical implications. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011;249:1593-616.
200-Bengtsson B, Patella VM, Heijl A. Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. Arch Ophthalmol 2009;127:1610-5.
201-Kimura S, Kimura T, Ono K et al. Correlation between visual field index and mean deviation values of Humphrey field analyzer. Nihon Ganka Gakkai Zasshi 2011;115:686-92.
202-Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Evaluation of the relationship between quality of vision and the visual function index in Japanese glaucoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011;249:1721-7
203-De Moraes CGV, Hill V, Tello C et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. J Glaucoma 2011.
204-Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. Am J Ophthalmol 2006;141:868-75.
205-Keltner JL, Johnson CA, Levine RA et al. Normal visual field test results following glaucomatous visual field end points in the Ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmol 2005;123:1201-6
206-De Moraes CG, Liebmann JM, Liebmann CA et al. Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes. Acta Ophtalmologica 2011.
207-Heijl A, Bengtsson B, Hyman L et al. Natural history of open angle glaucoma. Ophthalmology 2009;116:2271-6.
208-Nouri.Mahdavi K, Zarei R, Caprioli J. Influence of visual field testing frequency on detection of glaucoma progression with trend analysis. Arch Ophthalmol 2011;129:1521-7.
209-Iester M, Corallo G, Capris E et al. Agreement in detecting glaucomatous visual field progression by using guided progression analysis and Humphrey overview printout. Eur J Ophthalmol 2011;21:573-9.
210-Viswanathan AC, Crabb DP, McNaught AI et al. Interobserver agreement on visual field progression in glaucoma: a comparison of methods. Br J Ophthalmol 2003;87:726-30.
211-Lin AP, Katz LJ, Spaeth GL et al. Agreement of visual field interpretation among glaucoma specialists and comprehensive ophthalmologists: comparison of time and methods. Br J Ophthalmol 2011;95:828-31.
212-Casas Llera P. Rendimiento del software en una población de pacientes con glaucoma. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá. Madrid, 2010.
213-Boden C, Blumenthal EZ, Pascual J et al. Patterns of glaucomatous visual field progression identified by three progression criteria. Am J Ophthalmol 2004;138:1029-36.

214-Arnalich-Montiel F, Casas-Llera P, Muñoz-Negrete FJ et al. Performance of glaucomatous progression analysis software in a glaucoma population. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:391-7.

215-Gardiner SK, Demirel S, Johnson CA. Perimetric indices as predictors of future glaucomatous functional change. Optom Vis Sci. 2011;88:56-62.

216-Rao HL, Kumar AU, Babu JG et al. Relationship between severity of visual field loss at presentation and rate of visual field progression in glaucoma. Ophthalmology 2011;118:249-53.

217-Smith SD, Katz J, Quigley HA. Analysis of progressive change in automated visual fields in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:1419-28

218-Rasker MT, van den Enden A, Bakker D et al. Rate of visual field loss in progressive glaucoma. Arch Ophthalmol 2000;118:481-488

219-Schwartz B, Takamoto T, Martin J. Increased rate of visual field loss associated with larger initial visual field threshold values on follow-up of open-angle glaucoma. J Glaucoma 2004;13:120-9.

220-Suzuki Y, Shirato S, Adachi M et al. Risk factors for the progression of treated primary open-angle glaucoma: a multivariate life-table analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:463-7.

221-Eid TM, Spaeth GL, Bitterman A et al. Rate and amount of visual loss in 102 patients with open-angle glaucoma followed up for at least 15 years. Ophthalmology 2003;110:900-7.

222-Wesselink C, Heeg G, Jansonius N. Glaucoma monitoring in a clinical setting: Glaucoma progression analysis vs Nonparametric progression analysis in the Groningen Longitudinal glaucoma Study. Arch Ophthalmol. 2009;127:270-4.

223-Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al and the CIGTS Study group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology 2001;108:1943-53.

224-Martus P, Stroux A, Budde WM et al. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2005;139:999-1009.

225-Anderson DR. Collaborative normal tension glaucoma study. Curr Opin Ophthalmol 2003;14:86-90.

226-Spaeth GL. Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 2007;51:156-7.

227-Fontana L, Armas R, Garway-Heath DF et al. Clinical factors influencing the visual prognosis of the fellow eye of normal tension glaucoma patients with unilateral field loss. Br J Ophthalmol 1999;83:1002-5.

228-Cho JW, Sung KR, Yun SC et al. Progression detection in different stages of glaucoma: mean deviation versus visual field index. Jpn J Ophthalmol 2011.

229-Thonginnetra O, Greenstein V, Chu D. Normal versus high tension glaucoma. A comparison of functional and structural defects. J Glaucoma 2010;19:151-7.

230-Medeiros FA, Alencar LM, Sample PA et al. The relationship between intraocular pressure reduction and rates of progressive visual field loss in eyes with optic disc hemorrhage. Ophthalmology 2010,117;2061-6.

231-Naka M, Kanamori A, Tatsumi Y et al. Comparison of mean deviation with AGIS and CIGTS scores in association with structural parameters in glaucomatous eyes. J Glaucoma 2009;18:379-84.

232-Diccionario de términos clave de ELE. Centro Virtual Cervantes. Instituto Cervantes. http://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca_ele/diccio_ele/indice.htm

233-Muñiz Fernández J. “Teoría clásica de los test”. 5ª Edición 2003. Ediciones Pirámide SA.

234-Leske MC, Heijl A, Hussein M et al. Factors for glaucoma progression and the effect of the treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003;121:48-56

235-Kurtz S, Haber I, Kesler A. Central corneal thickness measurements in normal tension glaucoma workups: is it worth the effort? J Glaucoma 2010;19:58-60

236-Caprioli J, Coleman AL. Blood Flow in Glaucoma Discussion.Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 2010;149:704-12

237-Reis ASC, Artes PH, Belliveau AC et al. Rates of change in the visual field and optic disc in patients with distinct patterns of glaucomatous optic disc damage. Ophthalmology 2012;119:294-303.