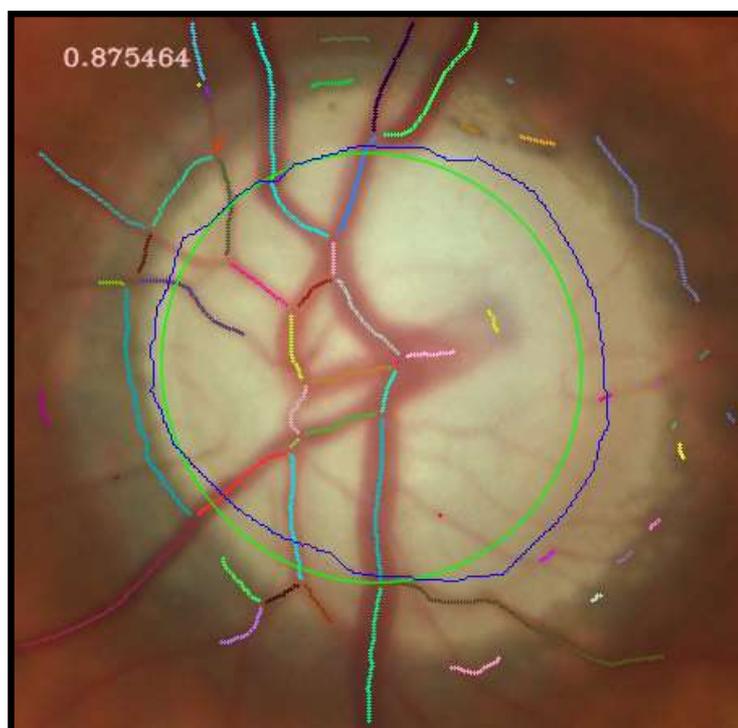


**REPRODUCIBILIDAD DE LA APLICACIÓN LAGUNA ONhE CON  
SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LOS LÍMITES DE LA  
CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO, EXCAVACIÓN Y ANILLO  
NEURORETINIANO: VALIDACIÓN DE NUEVOS ALGORITMOS**

Doctorando: Marta González Hernández

Director: Prof. José Francisco Sigut Saavedra



Universidad de La Laguna

Programa de Doctorado de Ingeniería Industrial, Informática y Medioambiental

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

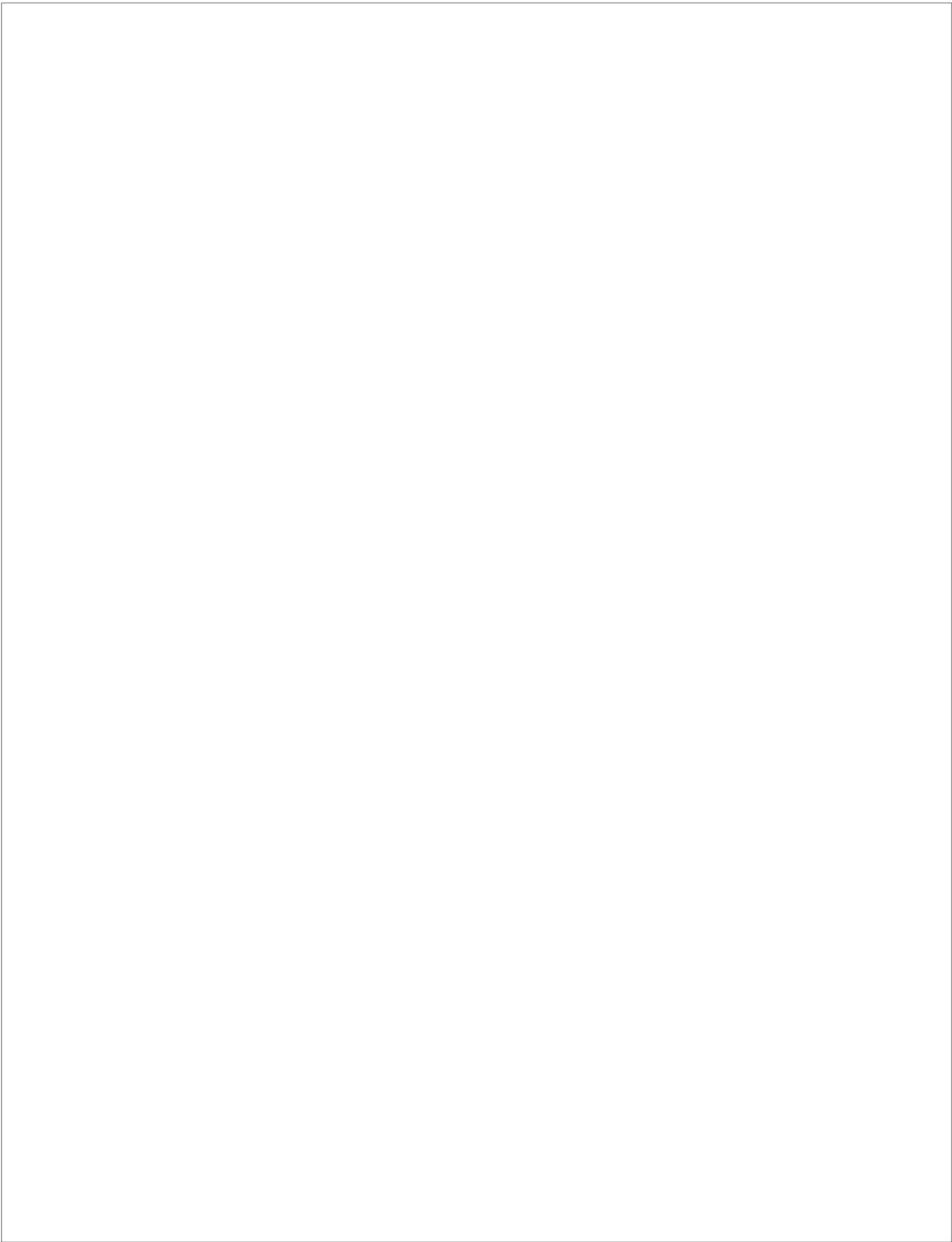
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

D. JOSÉ FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA,

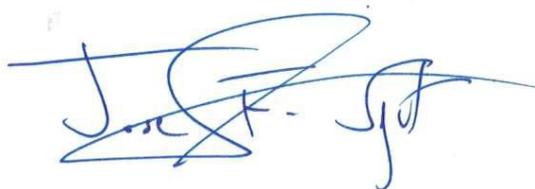
PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA INFORMÁTICA Y DE SISTEMAS DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, COMO DIRECTOR

CERTIFICA

Que Dña. Marta González Hernández ha realizado, bajo mi dirección, el trabajo de Tesis Doctoral titulado REPRODUCIBILIDAD DE LA APLICACIÓN LAGUNA ONhE CON SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LOS LÍMITES DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO, EXCAVACIÓN Y ANILLO NEURORETINIANO: VALIDACIÓN DE NUEVOS ALGORITMOS.

Que el material bibliográfico, experiencias y casuística presentados han sido cuidadosamente seleccionados, reúnen los requisitos metodológicos y valor científico adecuados, y que los resultados y conclusiones hacen estimar a quien esto suscribe, como director de la Tesis, que puede ser presentada ante el correspondiente Tribunal para optar al Grado de Doctor, de acuerdo con la legislación vigente.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en La Laguna, a 21 de abril de 2017.



Fdo: Prof. Dr. D. José F. Sigut Saavedra

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

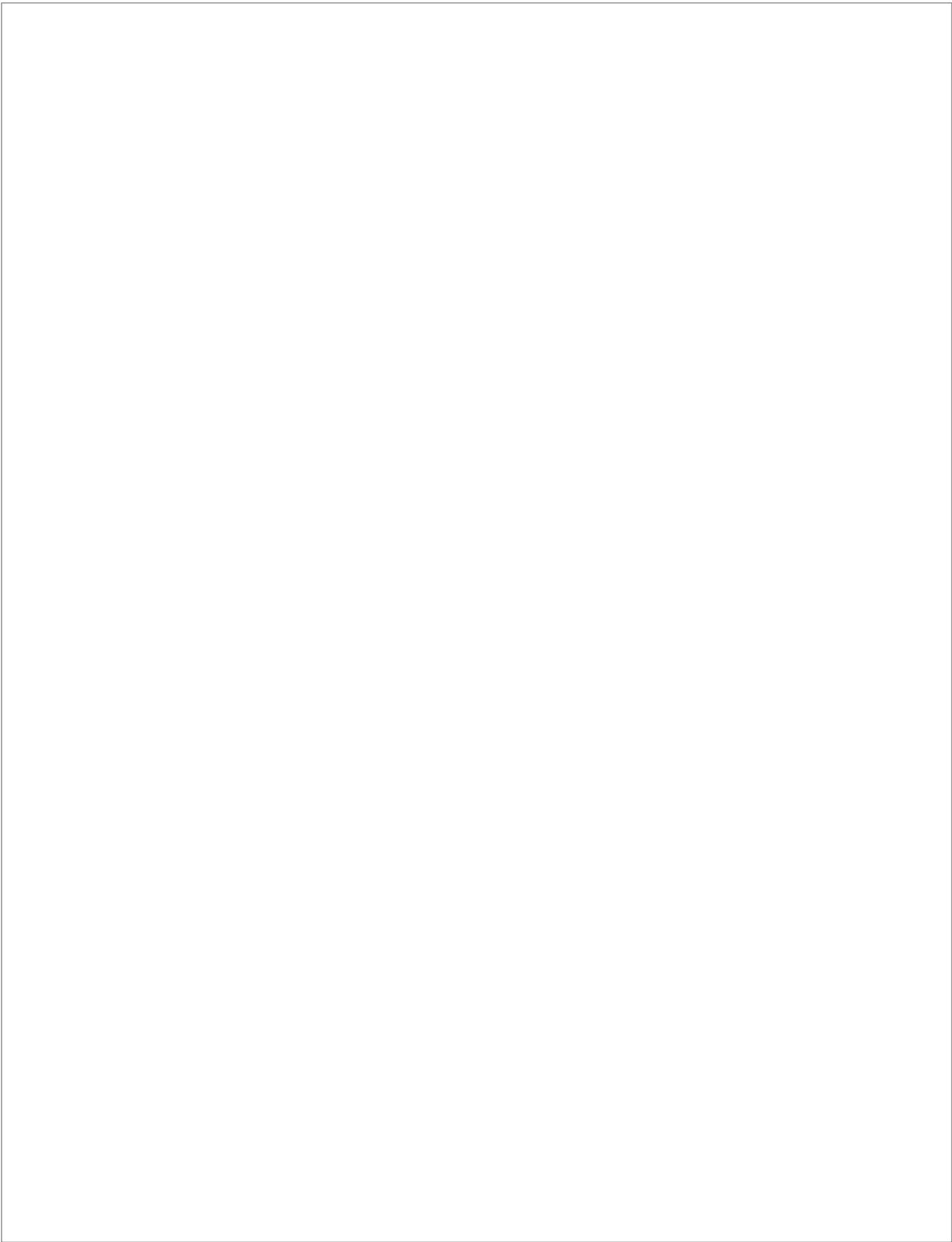
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29



Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas

Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

REPRODUCIBILIDAD DE LA APLICACIÓN LAGUNA ONhe CON  
SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA DE LOS LÍMITES DE LA CABEZA  
DEL NERVIO ÓPTICO, EXCAVACIÓN Y ANILLO  
NEURORETINIANO: VALIDACIÓN DE NUEVOS ALGORITMOS

Memoria presentada por  
**MARTA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ**  
para optar al grado de Doctor

Fdo: Marta González Hernández  
Máster en Optometría Avanzada y Ciencias de la Visión  
Bachelor in Optometry and Visual Science  
Grado en Óptica y Optometría  
Diploma en Óptica y Optometría

La Laguna, abril 2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29

DEDICATORIA: A A, A y A

### CITAS

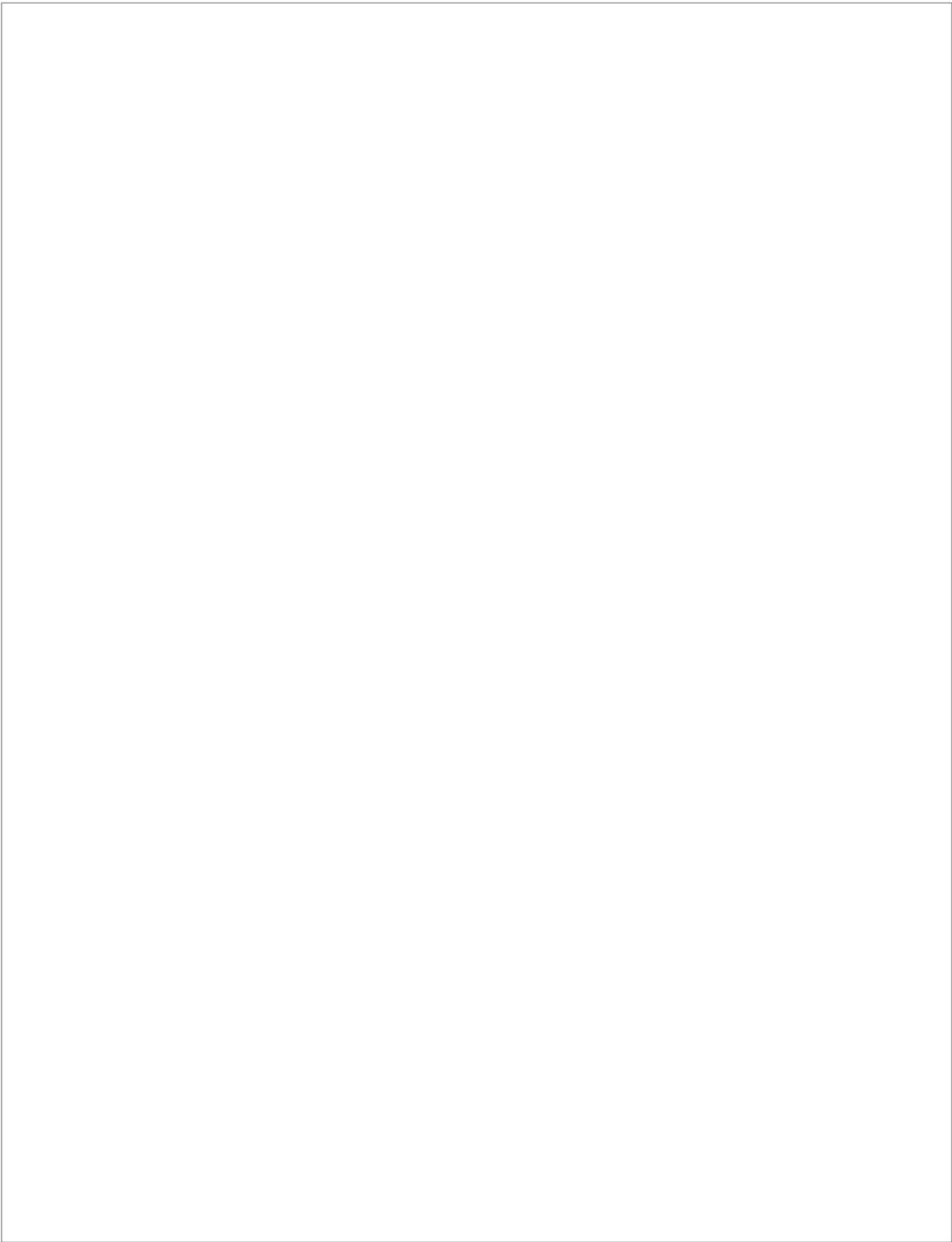
Las ciencias aplicadas no existen, sólo las aplicaciones de la Ciencia (Louis Pasteur).  
La Ciencia es simplemente sentido común en su mejor momento (Thomas Huxley).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## AGRADECIMIENTOS

La necesidad de la especialización para poder entender problemas en profundidad y lo limitado de nuestro tiempo vital, hace absolutamente necesario recurrir a equipos de trabajo multidisciplinares para desarrollar tareas complejas. En proyectos como el que se ha acometido en esta tesis doctoral no existen límites o fronteras entre diferentes disciplinas, sino que todas se enriquecen y complementan.

Para el buen funcionamiento de un equipo es imprescindible que todos sus integrantes no solo sean brillantes y perseverantes, sino que sean capaces de transmitir sus logros, potenciales y en términos y formas asequibles al resto de integrantes, desde el respeto y la confianza. Solo de esta manera se consigue trabajar coordinada y eficientemente, inspirándose y motivándose mutuamente.

Esta tesis es resultado del trabajo de muchas personas. Ha sido y es un privilegio formar parte de un equipo así. ¡Gracias a todos!

## FINANCIACION

Esta Tesis Doctoral se ha realizado en parte gracias a la financiación recibida de dos proyectos de investigación en los que la doctoranda fue Investigador Principal, y de la empresa que ha desarrollado el método y programa Laguna ONhE:

- PI09/90601 del Instituto de Salud Carlos III (Fondos FEDER).
- PI12/02307 del Instituto de Salud Carlos III (Fondos FEDER).
- Instrumentación y Oftalmología, INSOFT SL.

## PRESENTACIONES, PUBLICACIONES Y PATENTES

TOPOGRAPHIC ESTIMATION OF HEMOGLOBIN IN THE OPTIC NERVE HEAD USING ONLY CONVENTIONAL PHOTOGRAPHIC IMAGES. Comunicación presentada al "22nd International Visual Field and Imaging Symposium". Udine, Italia, 27-30 de septiembre de 2016.

RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS AND HEMOGLOBIN PRESENT IN THE OPTIC NERVE HEAD IN GLAUCOMA. Trabajo enviado para publicación en Journal of Ophthalmology (Índice de impacto publicado por el Journal Citation Report de 2015 = 1.463).

RELATIONSHIP BETWEEN RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS AND RELATIVE HEMOGLOBIN PRESENT IN THE OPTIC NERVE HEAD IN GLAUCOMA. Comunicación aceptada. 7th World Glaucoma Congress. Helsinki, 28 de junio-1 de julio, 2017.

PATENTE española número 201730629: "MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE EDAD DEL CRISTALINO", a nombre de INSTRUMENTACION Y OFTALMOLOGIA INSOFT S.L. 19/04/2017, figurando Marta González Hernández como coinventor.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

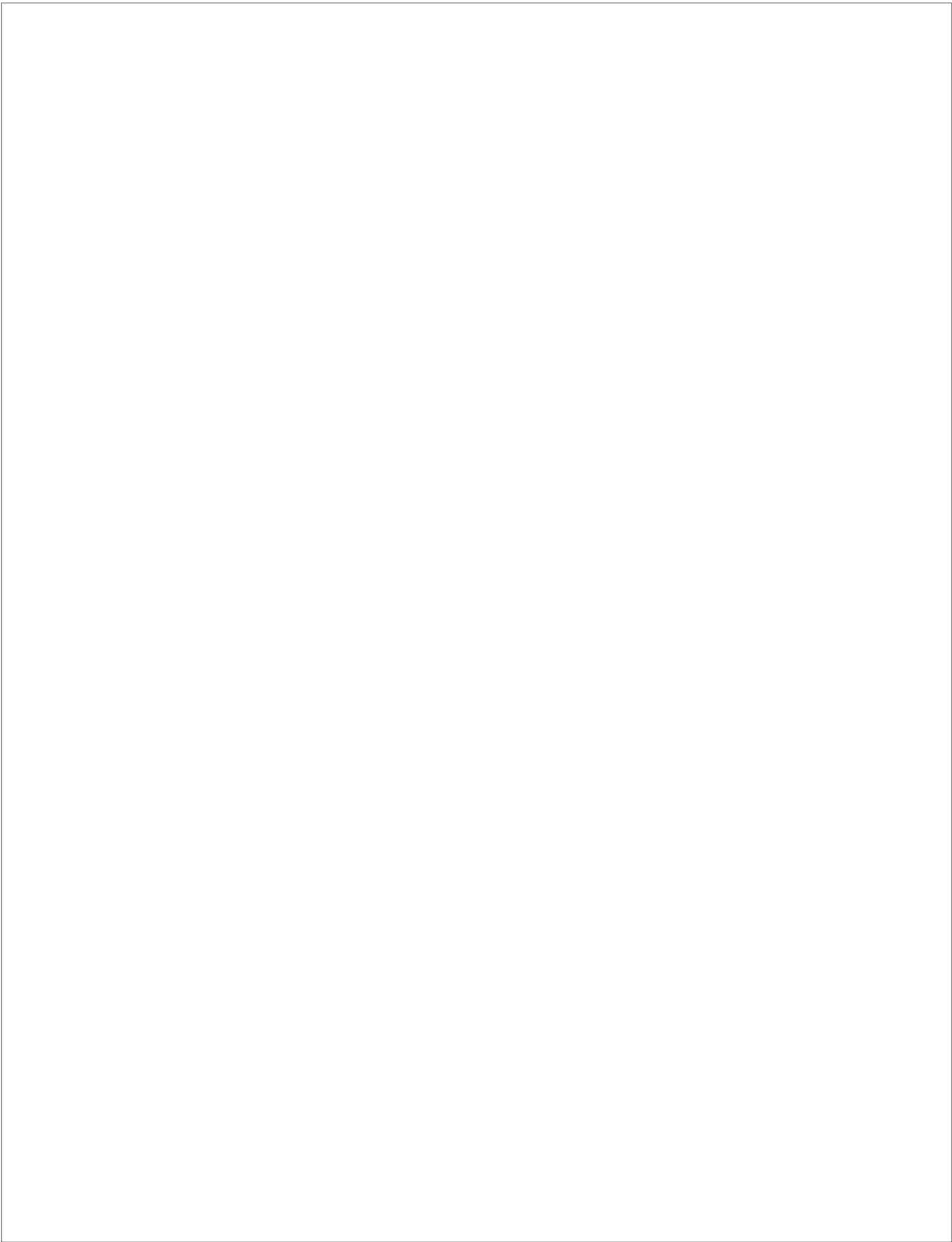
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## ÍNDICE

RESUMEN / SUMMARY	15	
JUSTIFICACION: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	21	
INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE	27	
A.- El glaucoma	28	
A.a.- Definiciones	29	
A.b.- Fisiopatología del daño glaucomatoso	33	
A.c.- Historia del glaucoma	35	
A.d.- Clasificación de los glaucomas	47	
A.e.- Factores de riesgo en el glaucoma crónico de ángulo abierto	50	11
B.- Métodos diagnósticos psicofísicos	70	
B.a.- El campo visual	70	
B.b.- Otros métodos psicofísicos de diagnóstico	95	
C.-Métodos de estudio morfológico	123	
C.a.-Biomicroscopía, retinografía y estereofotografía	124	
C.b.- Láser confocal de barrido: Tomógrafo retiniano de Heidelberg (Heidelberg Retinal Tomograph o HRT)	126	
C.c.- GDx Analizador de fibras nerviosas por polarimetría láser (Nerve Fiber Analyzer o NFA)	129	
C.d.- Tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography). OCT	133	
D.- Métodos de delimitación de la cabeza del nevio óptico	152	
E.- Métodos de estudio de la perfusión y oxigenación	164	
E.a.- Ecografía Doppler Color (EDC)	165	
E.b.- Flujiometría con láser-doppler (LDF)	166	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

E.c.- Angiografía fluoresceínica (AGF)	167
E.d.- Láser Speckle	168
E.e.- Angiografía OCT	169
E.f.-Fotometría de fondo de ojo	170
E.g.- Oximetría	172
E.h.- Hemoglobina	175
E.i.- La aplicación Laguna ONhE	179
F.- Métodos de medida de la absorción en cristalino humano	206
MATERIAL Y MÉTODOS	209
A.- POBLACIÓN MUESTRAL	210
B.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	211
C.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	212
D.- METODOLOGÍA DE ESTUDIO	212
i. Descripción general del examen de cada paciente	212
ii. Examen subjetivo del campo visual	214
iii. Análisis morfológico: OCT Cirrus y OCT Spectralis	215
iv. Delimitación de la cabeza del nervio óptico	218
v. Estimación de la perfusión y morfología del nervio óptico mediante el programa Laguna ONhE	223
vi. Análisis estadístico	225
vii. Nomenclatura y referencias	226
vii. Medida de la absorción del cristalino humano	226
RESULTADOS	231
A.- Delimitación automática de bordes	233
B.- Análisis ROC	233
C.- Análisis de concordancia diagnóstica entre índices (Inter-rater agreement)	249
D.- Coeficiente de correlación intraclases (reproducibilidad)	251
E.- Correlación entre los índices morfológicos obtenidos con los OCT y los estimados por Laguna ONhE	251

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

F.- Otras correlaciones entre índices globales	256
G.- Correlaciones topográficas	262
H.- Cambios relacionados con la edad	270
I.- Identificación del ojo como derecho o izquierdo	270
J.- Medida de la absorción del cristalino humano	270
DISCUSIÓN	273
A.- Consideraciones generales	274
B.- Análisis ROC	274
C.- Análisis de concordancia	280
D.- Coeficiente de correlación intra-clases	284
E.- Correlación entre parámetros morfológicos obtenidos Mediante OCT y los estimados por Laguna ONHE	284
F.- Otras correlaciones entre índices globales	286
G.- Correlaciones topográficas	287
H.- Cambios relacionados con la edad	290
I.- Identificación del ojo como derecho o izquierdo	290
J.- Comparación de los resultados con otros métodos de análisis de perfusión	290
K.- Delimitación automática de bordes	291
L.- Medida de la absorción del cristalino humano	291
CONCLUSIONES	299
APÉNDICE 1: Dedución del tamaño y forma de la excavación	303
APÉNDICE 2: Identificación del borde del nervio	309
APÉNDICE 3: Contrato y ampliación de patente	317

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> En nombre de <b>MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</b>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> En nombre de <b>JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</b>	03/05/2017 17:04:42
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> En nombre de <b>ERNESTO PEREDA DE PABLO</b>	11/05/2017 10:43:29

## RESUMEN / SUMMARY

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

**RESUMEN**

**PROPÓSITO:** Comparar la precisión diagnóstica y reproducibilidad de la aplicación Laguna ONhE (con segmentación automática de los límites de la cabeza del nervio óptico, excavación y anillo neuroretiniano, aplicando nuevos algoritmos) con la información morfológica (OCT) y funcional (campimétrica).

**MATERIAL Y METODOS:** 96 sujetos normales y 82 glaucomas se examinaron dos veces con imágenes fotográficas obtenidas con el retinógrafo Horus Scope DEC-200 (MiiS) y analizadas con la aplicación Laguna ONhE (INSOFT) modificado, dos veces con el OCT Cirrus (Zeiss), una con el OCT Spectralis (Heidelberg) y una con el Octopus 300 TOP-32 (Haag-Streit).

Estadística usada: Análisis de curvas *Receiver Operator Characteristic* (ROC), correlaciones, coeficiente de correlación intraclases (ICC) y sus intervalos de confianza respectivos (CI) e índice kappa de concordancia.

**RESULTADOS:** La función discriminante de glaucoma de Laguna ONhE (GDF) fue uno de los índices con mayor área bajo la curva AUROC (Intervalo de Confianza CI=0.87-0.95 en el primer examen y CI=0.86-0.94 en el segundo), similares a las obtenidas con la “anchura mínima del anillo en la abertura de la membrana de Bruch” (BMO-MRW) del Spectralis (CI=0.91-0.97). La concordancia diagnóstica entre ambos fue buena (kappa =0.639) y similar a la observada, por ejemplo, entre el conjunto de los índices del Spectralis y del Cirrus (kappa=0.592). Basándose en la información de hemoglobina, la estimación del tamaño y forma del anillo y de la excavación de Laguna ONhE presentó AUROC equivalentes a las medidas por el Cirrus (Cirrus vertical C/D ratio CI=0.86-0.94, vertical C/D ratio estimado por Laguna ONhE CI=0.83-0.92). Para una especificidad del 95%, el valor de corte diagnóstico del cociente vertical C/D de Laguna ONhE (estimado) fue de 0.59-0.62 y para el Cirrus (medido) de 0.68-0.75. La reproducibilidad de los índices Laguna ONhE medida por ICC fue: GDF (CI=0.88-0.93) y la estimación del cociente vertical C/D (CI=0.90-0.94). Esto resulta similar a la reproducibilidad del mismo índice Cirrus (CI=0.91-0.95). La reproducibilidad de la medida del espesor de la capa de fibras (RNFL) en el Cirrus

16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

fue algo mejor (CI=0.95-0.97). Los índices perimétricos presentaron una capacidad diagnóstica ligeramente menor, pero sin diferencias significativas con la mayoría de los restantes: Defecto medio AUROC (CI=0.82-0.91) y raíz cuadrada de la varianza de pérdida (patern standard deviation o PSD) AUROC (CI=0.79-0.89).

CONCLUSIONES: Laguna ONhE muestra una alta capacidad diagnóstica y reproducibilidad, equivalente a otros métodos como el OCT. Este procedimiento proporciona una información diferente a los datos funcionales o morfológicos, relacionada con la perfusión del nervio óptico, pero en la muestra analizada, la estimación de la morfología usando Laguna ONhE muestra un rango de capacidad diagnóstica similar a la medida mediante OCT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

**SUMMARY**

**PURPOSE:** To compare the diagnostic accuracy and reproducibility of the Laguna ONhE program (with automatic segmentation of the optic nerve head cupping and neuro-retinal rim using new algorithms), with morphological (OCT) and functional (visual field) information.

**MATERIALS AND METHODS:** 96 healthy subjects and 82 glaucomas were examined twice with photographic images obtained with a fundus camera Horus Scope DEC-200 (MiiS) and analyzed with the modified Laguna ONhE (Insoft) software, twice with Cirrus OCT (Zeiss), once with Spectralis OCT (Heidelberg) and once with Octopus 300 TOP-32 (Haag-Streit).

**Statistics used:** Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis, Pearson correlations, intra-class correlation coefficients (ICC) and respective confidence intervals (CI), and kappa concordance index.

**RESULTS:** Laguna ONhE glaucoma discriminant function (GDF) was among the indices of greatest area under the ROC curve (AUROC) (Confidence interval CI=0.87-0.95 in the first examination and 0.86-0.94 in the second), similar to that obtained with Bruch's membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) of Spectralis (CI=0.91-0.97). Diagnostic concordance between the two was good (kappa =0.639) and similar to that observed, for example, between the set of Spectralis and Cirrus indices (kappa=0.592). Based on hemoglobin information, Laguna ONhE estimation of rim and cup shape and size showed AUROC equivalent to those of Cirrus (Cirrus vertical C/D ratio CI=0.86-0.94, Estimated Laguna ONhE vertical C/D ratio CI=0.83-0.92). For a specificity of 95%, the cutoff diagnostic value of the (estimated) Laguna ONhE vertical C/D ratio was 0.59-0.62 and for the (average) Cirrus 0.68-0.75. The reproducibility of Laguna ONhE indices measured with ICC was: GDF (CI=0.88-0.93) and estimated Hb C/D vertical ratio (CI=0.90-0.94). This proved similar to the C/D vertical ratio Cirrus reproducibility (CI=0.95-0.97). Cirrus RNFT reproducibility was slightly better (CI=0.98-0.99). Perimetric indices showed

18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

slightly lower diagnostic capacity, but this was not statistically significant with most of others: Mean defect AUROC (CI=0.82-0.91) and square root of loss variance AUROC (CI=0.79-0.89).

CONCLUSIONS: Laguna ONhE showed high diagnostic capacity and reproducibility, equivalent to other methods such as OCT. This procedure provides information different from functional or morphological data, related with optic nerve head perfusion. Morphological estimation using Laguna ONhE showed a similar range of diagnostic capacity in the sample analyzed to that measured by OCT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## JUSTIFICACIÓN: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*

*En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*

*En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*

*En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

**JUSTIFICACIÓN: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Los glaucomas son un grupo de patologías oculares (neuropatías ópticas) multifactoriales que tienen como característica general común la muerte de células ganglionares retinianas,<sup>1</sup> relacionada en mayor o menor medida con la presión intraocular (PIO) y cuya consecuencia es una pérdida visual progresiva e irreversible. Esta pérdida comienza típicamente en el campo visual periférico y progresa de manera más o menos lenta hacia el centro, por lo que muchos pacientes no son conscientes de ella hasta que la enfermedad se encuentra muy avanzada.<sup>1,2,3</sup> La muerte celular se debe principalmente a una presión intraocular mal tolerada por el nervio, pero también a una serie de factores adicionales entre los que destaca una mala perfusión sanguínea.<sup>4,5,6,7,8,9</sup>

La importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad, así como de su progresión, reside en la incapacidad de regeneración de las células ganglionares y por lo tanto en la imposibilidad de recuperación visual. Sin el debido tratamiento, la enfermedad conduce a la ceguera irreversible, pero con el manejo adecuado, su progresión se puede frenar e incluso parar, de manera que el paciente pueda gozar de visión útil el resto de su vida.

Con este propósito se ha invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de técnicas de examen, tanto de la función visual periférica (campimetría, perimetría o estudio del campo visual) como de la forma y apariencia de la cabeza del nervio óptico o papila.<sup>10</sup> Estas últimas requieren en la gran mayoría de los casos de equipos sofisticados y costosos.

En los últimos tiempos se ha hecho evidente que la presión ocular es solamente uno de los factores que intervienen en la etiopatogenia del glaucoma, aunque siga siendo el único sobre el que podemos actuar con eficacia desde el punto de vista del tratamiento. Hoy sabemos que el espesor de las capas que dan rigidez al ojo (cornea-esclera) tiene influencia sobre el desarrollo de la enfermedad, posiblemente a través de su relación con la resistencia mecánica a la deformación de la lámina cribosa.<sup>11,12</sup> Otros factores como el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

equilibrio entre la presión intraocular y la presión intracraneal posiblemente también influyen, dado que el líquido céfalo-raquídeo ejerce una presión contraria a la intraocular sobre la mencionada lámina cribosa,<sup>13</sup> pero su estudio presenta importantes dificultades prácticas.

Sin embargo, el factor adicional que más se ha relacionado con la lesión glaucomatosa es el vascular. La relación del glaucoma con fenómenos de vaso-espasmo en el síndrome de Raynaud, las migrañas o la presencia de lesiones similares a las glaucomatosas en situaciones de isquemia intermitente, como las que se producen en la apnea del sueño, ha llevado a la conclusión de que la perfusión de la cabeza del nervio óptico, y especialmente los fenómenos de isquemia y re-permeabilización, presentan una influencia esencial en el origen y evolución del glaucoma.<sup>14</sup>

Hasta fechas muy recientes el factor más accesible a los estudios de perfusión era el flujo, analizado mediante eco-doppler, sobre vasos de las proximidades.<sup>15</sup> Recientemente han surgido otros métodos para medir la estructura vascular y el flujo (OCT-Angiography),<sup>16</sup> y la cantidad de elementos formes presentes en la sangre (láser-doppler, speckle).<sup>17,18</sup> Se trata de instrumentos sofisticados. Algunos OCT-angiógrafos disponen actualmente de módulos experimentales de medidas sobre nervio óptico.<sup>19</sup> También se han realizado diversos intentos para medir concentración de oxígeno sobre el propio nervio mediante análisis espectral de la reflectancia en puntos isobélicos y no isobélicos de la hemoglobina.<sup>20</sup> Sin embargo, estos estudios no han superado la fase experimental. Son procedimientos caros, que han dado resultados contradictorios y no han conseguido introducirse en la clínica diaria.

De los tres factores mencionados que contribuyen a la perfusión –cantidad de sangre, velocidad de circulación y grado de oxigenación- nuestra investigación se ha centrado en el primero, por considerarlo el de mayor repercusión, dando lugar al diseño del método o programa Laguna ONhE.<sup>21</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

El programa Laguna ONhE fue diseñado con el propósito de diagnosticar el glaucoma analizando fotos en color de la papila de una manera sencilla y relativamente económica. La delimitación de las estructuras papilares hasta el momento se ha realizado de manera manual o semi-manual. Una delimitación automática no solo facilitaría la prueba enormemente, sino que probablemente aumentaría su reproducibilidad. La idea inicial surgió de la observación de que los componentes RGB de las fotografías convencionales de fondo de ojo podía proporcionar información sobre la cantidad de hemoglobina en las diferentes regiones de la cabeza del nervio óptico, aprovechando la circunstancia de que la papila no contiene esencialmente ningún otro tipo de pigmento y presenta en su región posterior una superficie blanca reflectante (la mielina) que facilita la interpretación de la absorción espectral de este pigmento presente en su tejido.

La principal dificultad reside en que el resultado cromático del análisis de una imagen fotográfica no depende exclusivamente de la absorción de los pigmentos (hemoglobina en este caso) sino de un conjunto de variables complejas: composición espectral de la luz de iluminación, absorción espectral de los medios oculares (especialmente del cristalino) y respuesta espectral del detector utilizado. La idea esencial que ha permitido desarrollar la técnica ha sido elegir un patrón cromático conocido, dentro del ojo, como método para compensar todas estas variables y obtener resultados reproducibles. Este patrón son los vasos centrales de la retina en su paso por la papila. Las medidas del tejido se dividen por las obtenidas en los vasos y se muestran como valores topográficos porcentuales.

Nuestros estudios iniciales se orientaron a analizar la distribución de hemoglobina en la papila, dividiendo su superficie en 24 sectores, sin tener en cuenta los límites del anillo neuroretiniano y de la excavación central o copa.<sup>21</sup>

Un segundo proyecto nos llevó a separar ambas estructuras, estudiando simultáneamente a los pacientes con retinografías en color y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).<sup>22</sup> Superponiendo ambas imágenes se delimitaban las dos regiones y se podía calcular sectorialmente la presencia de hemoglobina. Un tercer proyecto investigó

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 894734		Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ		Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA		03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		11/05/2017 10:43:29

la posibilidad de obtener ambas informaciones con un mismo instrumento, utilizando un retinógrafo estereoscópico que permitía obtener información de profundidad en la imagen.<sup>23</sup> De los resultados de ambos proyectos surgió la idea de obtener la información de profundidad de la propia distribución de la hemoglobina, de manera que se pudiese prescindir de instrumentos sofisticados, aplicando la técnica a retinógrafos simples y de bajo costo. Esta ha sido la hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral, cuyo objetivo se ha centrado en diseñar variantes técnicas que permitan mejorar la automatización en la delimitación de la cabeza del nervio óptico; estimar también de forma automática la posición, tamaño y forma de la excavación; analizar la reproducibilidad numérica y diagnóstica de los resultados; compararla con la información obtenida por medio de otros instrumentos de uso habitual para este objetivo; e investigar el interés de asociar la información aportada por varios de ellos con un mismo objetivo diagnóstico.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zárate J. The Glaucomas. Volume II: Open Angle Glaucoma and Angle Closure Glaucoma. Springer, Berlin, 2014.
- 2.- Kanski JJ. Oftalmología Clínica. 7ª ed. Elsevier, Madrid, 2012.
- 3.- Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2009; 57: 257–266.
- 4.- Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res. 2011; 93: 133-140.
- 5.- Gramlich OW, Beck S, von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Boehm N, Ziegler A, Vetter JM, Pfeiffer N, Grus FH. Enhanced insight into the autoimmune component of glaucoma: IgG autoantibody accumulation and pro-inflammatory conditions in human glaucomatous retina. PLoS One. 2013; 8: e57557.
- 6.- Wostyn P, De Groot V, Audenaert K, De Deyn PP. Are intracranial pressure fluctuations important in glaucoma? Med Hypotheses. 2011; 77: 598-600.
- 7.- Quaranta L, Katsanos A, Russo A, Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. Surv Ophthalmol. 2013; 58: 26-41.
- 8.- Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2012; 40: 408-419.
- 9.- Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. Curr Opin Ophthalmol. 2009; 20: 73-78.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

- 10.- Iester M, Gargay-Heath D, Lemij H. Análisis de la cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. DOGMA-Europ Glaucoma Soc. Savona, 2005.
- 11.- Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115: 85-93.
- 12.- Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 1395-1399.
- 13.- Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21: 106-111.
- 14.- Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
- 15.- Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 642-649.
- 16.- Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT Angiography of Optic Nerve Head Blood Flow. *Biomed Opt Express*. 2012; 3: 3127–3137.
- 17.- Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol*. 2001; 23: 183-189.
- 18.- Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S, Funaki H, Nakatsue T, Abe H. Measurement of microcirculation in the optic nerve head by laser speckle flowgraphy and scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 734-739.
- 19.- Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133: 1045-1052.
- 20.- Hickam JB, Sieker HO, Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1959; 71: 34-44.
- 21.- Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, , García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 482-489.
- 22.- Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. *Current Eye Res*. 2016; 41: 798-805.
- 23.- Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56:1562-1568

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN Y ESTADO DEL ARTE

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCION Y ESTADO DEL ARTE

A.- EL GLAUCOMA

La Oftalmología se ha preocupado por el glaucoma desde los días de la Grecia alejandrina, cuando ya se sabía que era una causa importante de ceguera incurable. El conocimiento de algunas variantes de la enfermedad tiene sus orígenes en aquellos tiempos lejanos, pero de todas ellas, el glaucoma de ángulo abierto es la única entidad que se mantiene hoy en día como una de las principales causas de ceguera en occidente. La prevalencia mundial de la enfermedad se estima en un mínimo de 60 millones de casos en todo el mundo,<sup>1</sup> lo que significaría entre el 10% y el 30% de los casos de ceguera, dependiendo del criterio que se utilice para definir la minusvalía visual grave. En España se estiman cifras de prevalencia próximas al 4%, evaluándose en un 3.66% en la Comunidad Canaria.<sup>2</sup> Es previsible un incremento de los diagnósticos en los próximos años que lleve a los 111.8 millones de casos en 2040.<sup>3</sup>

28

Pero aparte de las consideraciones sociales o económicas que implica la enfermedad, el glaucoma es esencialmente un problema personal, tanto real como psicológico. En el momento de establecerse el diagnóstico una tercera parte de los pacientes manifiestan temor a la ceguera,<sup>4</sup> y se establecen frecuentemente síntomas de depresión y alteración del estado de ánimo, relacionadas con supuestas deficiencias visuales que no se corresponden con la exploración clínica,<sup>5,6</sup> pero que obviamente se agravan cuando la progresión es real.<sup>7</sup>

La calidad de vida puede deteriorarse, aunque la pérdida visual sea escasa durante los primeros años de la enfermedad. La simple dependencia de los colirios o los síntomas irritativos que producen, pueden alterar significativamente la vida del paciente.<sup>8</sup> Cuando debe recurrirse a la cirugía o cuando la pérdida de campo visual impide la conducción y otras actividades habituales, la calidad de vida se deteriora rápidamente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Aunque los avances en el tratamiento médico y quirúrgico han sido importantes a lo largo de la historia, los principales problemas para el progreso en su curación residen en la falta de certeza sobre los procesos que tienen lugar durante las primeras fases de la enfermedad, así como la escasez de métodos de diagnóstico simples, válidos, fiables y que puedan ser aplicados a volúmenes grandes de población.

En la primera parte de esta Tesis Doctoral se revisarán los diferentes tipos de glaucoma así como los avances más importantes en su diagnóstico. Muchos de ellos, como pueden ser algunas de las nuevas técnicas perimétricas, han demostrado ser rápidos, simples y fiables. Todos ellos nos han hecho reflexionar sobre la fisiopatología temprana de la enfermedad, ayudándonos a aproximarnos a su diagnóstico precoz y a su mejor control. Aun así, resulta evidente la carencia de métodos que proporcionen información sobre la nutrición del nervio óptico en la clínica diaria.

29

Durante los últimos años se ha discutido ampliamente sobre la precocidad de las pruebas morfológicas o de imagen, con respecto a las pruebas funcionales. Se ha llegado incluso a hablar de un “glaucoma pre-perimétrico”, sin alcanzarse consenso al respecto. La opinión de nuestro grupo es que morfología y función se pierden de forma paralela en esta enfermedad, pero que todas estas manifestaciones tienen una alta variabilidad interindividual, lo que unido a las dificultades e imprecisiones de las técnicas empleadas, puede en cada caso favorecer la precocidad de uno u otro procedimiento.<sup>9</sup> Posiblemente su análisis conjunto es la única manera de mejorar globalmente el diagnóstico.

A.a.- Definiciones:

El término *glaucoma* se refiere a un grupo de situaciones patológicas neurodegenerativas multifactoriales relacionadas en mayor o menor medida con la presión intraocular y cuya

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

consecuencia es la muerte de células ganglionares retinianas, con la consecuente pérdida visual. Esta pérdida visual es característica e irreversible.

La presión intraocular puede ser considerada como significativamente patológica cuando un ojo en particular no es capaz de soportarla sin producir un daño glaucomatoso en sus estructuras y/o en su función.<sup>10</sup>

La presión intraocular (PIO) media en adultos normales (entre 40 y 60 años) es de 15mmHg, con una desviación estándar de  $\pm 3$ mmHg. Sin embargo, su distribución no es puramente gaussiana. Los valores de presión intraocular situados dentro de los límites de 2 desviaciones estandar son denominados valores de tensión normal, mientras que los sujetos con presiones situadas por encima de 21mmHg son considerados *hipertensos oculares*<sup>11</sup> (Figura 1).



30

Figura 1.- Curvas de PIO para población normal y glaucomatosa. (Cortesía de Interzeag AG).

El *glaucoma de tensión elevada* es la forma más típica de la enfermedad en el mundo occidental. Está causado por una reacción negativa del ojo a una presión intraocular superior a la considerada estadísticamente como normal (21mmHg). La tensión puede

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

sufrir incrementos por diferentes causas: En el *glaucoma de ángulo cerrado*, aumenta por el bloqueo mecánico de las estructuras de drenaje del humor acuoso. El incremento en este caso puede ser muy rápido y el daño llegar a ser extremo, alcanzando en algunos casos el carácter de *glaucoma absoluto*, es decir un ojo ciego, con presiones muy altas, pero relativamente toleradas por la sintomatología subjetiva del paciente.

En otros casos el ángulo mantiene su conformación normal, relativamente abierta. Se habla por lo tanto de *glaucoma de ángulo abierto*. En este caso el incremento de la presión ocurre, generalmente, de forma más lenta y progresiva y la pérdida visual objetivable sólo comienza tras un periodo de 7 a 14 años de hipertensión ocular. En algunos casos de glaucoma de ángulo abierto, el aumento de la resistencia al drenaje del humor acuoso está facilitado por la presencia de pigmento en el ángulo camerular, liberado desde su posición original en los tejidos iridianos. En ese caso lo denominamos *glaucoma pigmentario*.

*Glaucoma de tensión normal* es el término dado a la enfermedad que sufren los pacientes con cambios típicamente glaucomatosos, tanto en el aspecto funcional como en las estructuras del fondo de ojo, pero manteniendo valores de PIO dentro de los límites estadísticos de la normalidad.

Por lo tanto, en contraste con lo que se pensaba hasta hace pocos años, el glaucoma tal y como se entiende hoy en día, no está asociado de manera estricta al concepto de hipertensión ocular. No todos los pacientes con niveles de PIO por encima de dos desviaciones estándar del valor medio (21mmHg.) sufren glaucoma necesariamente, y por el contrario otros sujetos que tienen presiones normales desarrollan la enfermedad. Por lo tanto, el concepto de hipertensión ocular, tal y como se utiliza en la práctica, se presta fácilmente a confusión. Se debe tener en cuenta que la hipertensión ocular es simplemente un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad y no una condición previa.

31

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Además, las características biomecánicas de cada córnea influyen sobre las medidas tradicionales de la presión intraocular (tonometría de aplanación), por lo que hay que tenerlas también en cuenta a la hora del diagnóstico.<sup>12</sup>

En esta tesis sólo se han analizado casos de glaucoma de ángulo abierto (primario y pigmentario). Los glaucomas de ángulo cerrado, congénitos y secundarios no se incluyeron en el estudio. La frecuencia del tipo primario (incluyendo los tipos de ángulo abierto, de ángulo cerrado y congénito) es de un 95% de todos los glaucomas y la del secundario de un 5%. El tipo más común de glaucoma primario es el crónico de ángulo abierto, incluyendo a más de la mitad de todos los tipos de glaucoma. En 1981, el glaucoma de ángulo abierto era la causa más importante de ceguera en los países desarrollados y la quinta en todo el mundo. La importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad, con respecto al pronóstico, reside en la incapacidad de regeneración de las células ganglionares y en el hecho de que no todos los hipertensos oculares sufren glaucoma. Se mantiene, por lo tanto, la discusión de si la indeterminación en la detección de los primeros signos de la enfermedad exige tratar a todos los pacientes con riesgo de desarrollarla, o si se debe someter a tratamiento solamente a aquellos que previamente hayan sufrido daño ocular demostrable.

32

Como hemos adelantado, el método idóneo para la detección de la enfermedad en sus primeras fases sigue siendo uno de los asuntos de mayor debate en el mundo de la Oftalmología. Hace no mucho se admitía de modo general que la perimetría era el mejor método para la detección del glaucoma. En la práctica clínica puede comprobarse que no existe, por el momento, ningún método en el mercado capaz de relevarla de esta función. Aun así, se han desarrollado sofisticados instrumentos para el estudio de la morfología retiniana mediante polarimetría láser (GDx), láser confocal de barrido (Tomógrafo retiniano de Heidelberg, HRT) y tomografía de coherencia óptica (OCTs). Especialmente la aplicación al glaucoma de estos últimos, gracias a la medida del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, ha resultado de gran utilidad. Como ya adelantamos, ha llegado incluso a hablarse de una fase de glaucoma pre-perimétrico en aquellos casos que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

presentan menor grosor en esta capa en comparación a los valores de normalidad de una persona de la misma edad. Pero ha de tenerse en cuenta que, así como no todos los hipertensos oculares desarrollarán glaucoma, no todos los pacientes con capas de fibras delgadas acabarán por desarrollar la enfermedad necesariamente, debido a la relativamente alta variabilidad interindividual de las pruebas anatómicas.

Menos desarrolladas están las técnicas que analizan la perfusión vascular del nervio, a las que se dedica especialmente esta tesis y que ampliaremos en un capítulo posterior.

### A.b.- Fisiopatología del daño glaucomatoso:

La fisiopatología del daño glaucomatoso ha sido y es uno de los objetos de investigación más importantes en el mundo de la Oftalmología actual. Durante muchos años han coexistido dos teorías enfrentadas; la mecánica, que defiende que el daño de las células ganglionares ocurre por compresión directa del axón; y la vascular, que defiende que son los problemas asociados a la perfusión (vasculares) los que producen la muerte celular. Hoy sabemos que estos factores no son los únicos posiblemente implicados; aparte de los vasculares,<sup>13</sup> pueden intervenir en el desarrollo de la enfermedad el estrés oxidativo,<sup>14</sup> los niveles elevados de los óxido nítrico,<sup>15,16,17</sup> factores autoinmunes, neurodegenerativos<sup>18</sup> etc.

Efectivamente, aunque durante mucho tiempo, la teoría mecánica fue la más aceptada, en los últimos años la teoría vascular ha vuelto a ganar importancia gracias a los últimos avances en la investigación en este campo. Joseph Flammer<sup>19,20</sup> es uno de los pioneros en esta rama. Defiende la existencia de factores vasculares y mecánicos que llevan a la muerte neuronal, y que ésta ocurre, al menos en parte, por un proceso de apoptosis (muerte celular programada), aunque parece que también pueden existir procesos de necrosis adicional.

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, la creación de energía que ocurre en la mitocondria hace que los electrones emigren en pares de un nivel energético a otro. En el caso de un fenómeno de re-perfusión, la situación vascular se encuentra muy alterada y los electrones sólo emigran de uno en uno y no en pares. Esto produce la creación de radicales de oxígeno libre en las mitocondrias.

En condiciones fisiológicas normales, la célula bipolar libera glutamato como neurotransmisor para estimular a la célula ganglionar, dónde se convierte en glutamina. El exceso de glutamato es normalmente reabsorbido del espacio sináptico por la célula presináptica, dónde es almacenado. Esto explica los altos niveles de glutamato encontrados en los ojos glaucomatosos, ya que estos radicales libres impiden su reabsorción.

Los altos niveles de glutamato del espacio sináptico estimulan demasiado tiempo y demasiado intensamente a la célula ganglionar. Ello conduce a niveles intracelulares muy altos de calcio. Una entrada masiva de sodio a la célula lleva a que se invierta la bomba de sodio-calcio, haciendo que este último no pueda salir de ella y se extreme la producción de óxido nítrico.

El óxido nítrico es un importante vasodilatador (es un radical libre gaseoso) y agente neuroprotector en condiciones normales. Pero en caso de re-perfusión, los niveles de óxido nítrico son excesivamente elevados, y se convierte en un superóxido que lleva a la formación de peroxi-nitrito, el cual resulta muy perjudicial para la célula ganglionar y la glia, causando la degeneración neuronal.

En cuanto a los factores autoinmunes, varios estudios han demostrado cambios en las concentraciones de auto-anticuerpos (pertenecientes a la autoinmunidad natural) contra los antígenos de la cabeza del nervio óptico y de la retina en pacientes con glaucoma. Un desequilibrio de la fisiología puede hacer que la inmunidad reguladora se transforme en una serie de procesos neuro-inflamatorios, degenerativos, que pueden predisponer al

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

glaucoma.<sup>21</sup> Cambios en los perfiles de los anticuerpos podrían representar biomarcadores altamente sensibles y específicos, utilizables con fines diagnósticos, y abrir además nuevas vías terapéuticas.<sup>22</sup> Más adelante veremos cómo ambas teorías, mecánica y vascular, parecen combinarse en la lámina cribosa, puesto que su debilidad podría explicar que el efecto mecánico de la presión sobre ella redundase en una deficiente perfusión o compromiso del flujo axónico. Se supone que esta alteración de los axones desencadena mecanismos de autofagia que podrían ser modulados por la acción de las mitocondrias, lo que abriría una ventana a posibles actuaciones terapéuticas también en esta dirección.<sup>23</sup> La terapia con luz roja que parece tener alguna acción en este aspecto.<sup>24</sup>

### A.c.- Historia del glaucoma:<sup>25,26,27</sup>

Como comentamos inicialmente, el término “glaucoma” tiene sus orígenes en los tiempos de la Grecia alejandrina, cuando significaba algo así como “ceguera producida en sujetos de edad avanzada, que se asocia a una apariencia turbia de la pupila”. La palabra “glauco” se conserva en español con el significado de “de color verde claro” y tiene su origen en la divinidad griega Glauco, monstruo del mar, hijo de Poseidón y de la náyade Nais, o de Nereo y de la oceánide (ninfa) Doris. En aquellos tiempos no se referían al glaucoma tal y como lo entendemos hoy, sino a un síndrome general en el que también se incluían las cataratas.

Celso, en el año 25 antes de Cristo dividió el síndrome en dos grupos: El primero podía ser operado (cataratas) y el segundo no tenía tratamiento posible (glaucoma).

Rufo de Éfeso (AC 95-117) y Galeno (AC 131-210) hicieron una distinción entre glaucoma y catarata basándose en la diferencia del color de la pupila en las dos patologías. Pablo Aegineta (625-690) consideraba el glaucoma como una enfermedad incurable y las cataratas como curables, aunque sólo en ciertas ocasiones. También señaló que ambas

35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

enfermedades eran diferentes, ya que la percepción de la luz desaparecía por completo en el glaucoma pero no en las cataratas.

Parece que la sugerencia de la asociación de niveles de presión intraocular altos con la enfermedad glaucomatosa fue introducida por Arab At-Tabari quién en el siglo X discutió la inflamación ocular en un tratado llamado “Libro del tratamiento Hipocrático”. Este autor hizo una descripción completa del glaucoma absoluto, describiéndolo como una enfermedad aguda, asociada a inflamación ocular y turbidez de los humores, que se acompañaba en algunos casos por cataratas y dilatación pupilar. Posiblemente se refiriera al glaucoma agudo.

Posteriormente, Sams-ad-Din de El Cairo (?-1358) describió este tipo de patología como “migraña del ojo y cefalea pupilar”. Años más tarde, en Inglaterra, Richard Banister (1622) en su libro “Tratamiento de los ojos” describió dos tipos diferentes de cataratas: “guttata serena” que no era curable y “guttata oscura” que sí lo era. Michael Brissean (1709, París) fue el primer médico en señalar claramente que mientras las cataratas consistían en una opacificación del cristalino, en el caso del glaucoma no existía ninguna anomalía en este medio refractivo.

Siguiendo estas ideas clásicas, desde el siglo XVIII, el término glaucoma se entendía como un ojo inflamado, con pupila de apariencia verde-azulada. Hoy en día, por el contrario, en los gráficos de resultados de diversos exámenes resaltamos con el color rojo a los datos anómalos, lo que ha llevado a utilizar esta contradicción cromática para hablar de una “red disease”, cuando en el diagnóstico se atiende más a los resultados de los exámenes que a la realidad clínica.<sup>28</sup> A medida que las modalidades de imagen se han vuelto más sofisticadas y se validan en estudios de investigación, los clínicos han llegado a confiar excesivamente en los datos de estos dispositivos de imagen para ayudar a diferenciar entre los estados normal y glaucomatoso. Sin embargo, las bases de datos normativas a veces pueden ser defectuosas, especialmente en relación con morfologías anatómicas atípicas y la obtención de imágenes puede proporcionar artefactos que no representan a

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

la verdadera enfermedad ocular, sino a las limitaciones de la tecnología de imágenes. No sería una broma sin justificación afirmar que la “red disease”, en contraposición al glaucoma, es una enfermedad degenerativa de la formación del oftalmólogo.

Johan Zacharias Platner (?-1738, Leipzig) describió dos tipos de glaucoma. El primero consistía en un engrosamiento edematoso del cristalino y endurecimiento del ojo, mientras que el segundo radicaba en el aumento de volumen del humor vítreo en un ojo por lo demás blando. Años más tarde en Viena, Josef Beer hizo una descripción detallada de la uveítis aguda resultando en glaucoma, pero no hizo mención al aumento de la presión intraocular. No fue hasta el siglo XIX que se comenzó a asociar claramente la presión intraocular con el glaucoma gracias, entre otros a Antonie-Pierre Demours.

Una vez realizada esa asociación, Karl Heinrich Weller (1826) fue capaz de diferenciar la oftalmía artrítica (sin pupila verdosa) y el glaucoma. William Mackenzie (1835) estableció la importancia de la presión intraocular y Donders (1860) fue el primero en introducir el concepto de glaucoma no congestivo.

El siguiente paso en la historia del glaucoma comienza tras la invención del oftalmoscopio por Albert von Graefe en 1850 (Figuras 2 y 3). A partir de este momento se visualiza la patología de fondo de ojo asociada a diversas enfermedades, y comienza a mejorar su conocimiento.

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

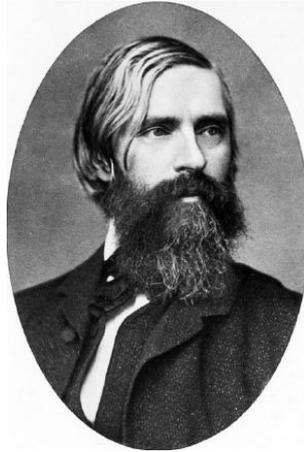


Figura 2.- Albrecht von Gräfe (1828-1870).



Figura 3.- Oftalmoscopios de la segunda mitad del siglo XIX y comienzos del XX. (Colección del Prof. González de la Rosa).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

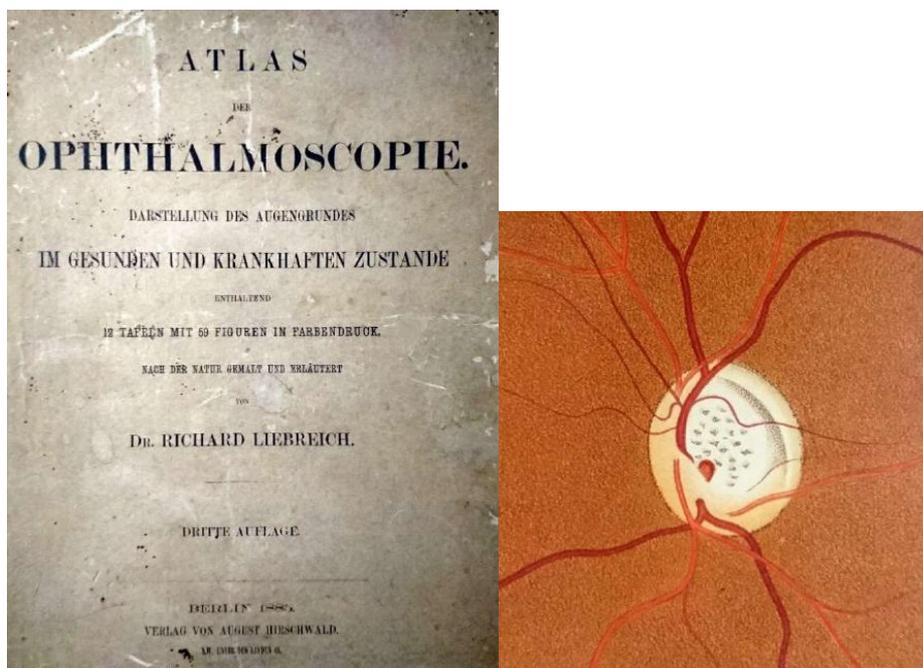
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Entre los oftalmólogos más importantes que contribuyeron a la descripción de la enfermedad se encuentran Jacobson (1854), Weber (1855) y el mismo Von Graefe (1854-57). Jaeger y Von Graefe fueron los primeros en describir que el disco óptico en el glaucoma tenía un aspecto anormal, aunque curiosamente interpretaron que se encontraba elevado (Figura 4).



39

**Figura 4. Atlas de fondo de ojo de Liebreich (1885), dibujado a mano, antes de la fotografía de fondo de ojo, que incluye la imagen de una posible atrofia óptica glaucomatosa, dónde resulta difícil definir si el centro está elevado o excavado. (Colección del Prof. González de la Rosa).**

Este error, consecuencia de la observación monocular, fue corregido por Weber y el mismo Von Graefe algunos años más tarde. En esos momentos la hipertensión ocular era considerada como la causa principal de la enfermedad y no como síntoma ni factor de riesgo, aunque ya se conocían casos de ojos con sintomatología parecida a la del glaucoma, pero sin presión intraocular alta asociada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

En 1857, Von Graefe clasificó el glaucoma en tres categorías: agudo, crónico y secundario. Sólo algunos años más tarde Donders (1862) (Figura 5) definió el glaucoma crónico simple.



**Figura 5.- Franz Cornelius Donders (1818-1898).**

El aumento de la presión intraocular ya había sido descrito por Bannister en 1626. Se había observado la dureza del globo ocular al ejercer presión sobre él con los dedos. Tras la invención del oftalmoscopio, Von Graefe observó y describió el pulso arterial en el disco óptico de ojos glaucomatosos y pensó que podía ser una señal de la enfermedad, siendo consecuencia de la presión intraocular elevada. Hoy sabemos que el pulso de la vena central de la retina es un efecto fisiológico que se produce cuando la presión diastólica venosa es más baja que la intraocular. Von Graefe fue probablemente también la primera persona en desarrollar un instrumento mecánico capaz de medir la presión intraocular.

La siguiente fase histórica se concentra en la investigación de la etiología de la enfermedad. Aunque durante esta época no se le prestó mucha atención al glaucoma de ángulo abierto, debido a la falta de síntomas en las primeras fases de la enfermedad, el tipo de ángulo cerrado proporcionó más que suficiente tema de estudio a los investigadores de la época.

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Heinrich Müller (1858), Max Knies (1876) y Weber (1877) llevaron a cabo diferentes estudios sobre la frecuencia de la obstrucción irido-corneal en el glaucoma y sobre la importancia de la profundidad de la cámara anterior. Por otro lado, Knies pensó que se trataba de uno de los cambios primarios producidos por la inflamación, mientras que Weber lo consideró como una alteración secundaria, inducida por la inflamación del cuerpo ciliar. Por su parte Priestley Smith (1879-91) opinó que la etiología era tanto un problema de salida del humor acuoso como de exceso de producción.

Antes del descubrimiento de los efectos anestésicos tópicos de la cocaína por Koller en 1884, ya se habían inventado varios instrumentos para la medida de la presión intraocular, pero no fue hasta ese momento que empezaron a ser de interés real en la clínica. Maklakoff en 1885 fabricó un prototipo del tonómetro de aplanación. El principio en el que se basaba era simple; se colocaba un peso sobre la córnea y se medía el grado de aplanación que producía, pero presentaba múltiples inconvenientes como la necesidad de usar tablas, la dificultad de calibración por la influencia de múltiples variables como la PIO, la rigidez corneal, el anillo de fluido lacrimonal etc. Sin embargo, la palpación, descrita por William Bowman en 1862 fue una técnica muy usada entre los oftalmólogos de aquellos tiempos para estimar la presión intraocular, hasta que se introdujo en el mercado el tonómetro de indentación de Schiotz en 1905 (Figura 6).

41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29



**Figura 6: Tonómetro de Schiötz que fue propiedad de su inventor, fotografiado junto a su tarjeta de visita en la que lo ofrecía como obsequio a un colega. (Colección del Prof. González de la Rosa).**

42

Otros tonómetros dignos de mención son los indicadores Berens-Tholman (1950), que eran simples modificaciones del de Schiötz, a los que podríamos añadir varios otros que utilizaron también el método de aplanación, puesto que veinte años después de la invención del Maklakoff se reanudó el interés por este principio.

El Tonómetro Fick-Livshits apareció en 1904 y se valía de un círculo de diámetro constante para la aplanación y dos círculos diferentes para conseguir la imagen necesaria para la lectura. Goldmann en 1957 usó el mismo principio, modificado por el uso de prismas dobles para dividir la imagen del círculo en dos porciones, una superior y otra inferior. La zona aplanada en el momento que las imágenes se tocan por primera vez es de 3.06 mm, forzando la neutralización de la tensión superficial con la resistencia corneal en el momento de la lectura. El tonómetro Perkins-Draeger funciona con el mismo principio que el Goldmann pero es portátil.<sup>29</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Numerosos modelos basados en diferentes fundamentos han ido apareciendo recientemente, como el pneumotonómetro; el Tono-pen;<sup>30</sup> el tonómetro de rebote (Icare);<sup>31</sup> los tonómetros sin contacto que deforman la córnea mediante chorro de aire (air-puff tonometry de Frobos, 1974); la tonometría transpalpebral de Diaton que utiliza la provocación de fosfenos; la tonometría de contorno dinámico;<sup>32</sup> el ocular response analyser (ORA); el Corvis;<sup>33,34</sup> etc.. Su descripción detallada nos alejaría mucho del objetivo de esta tesis, pero conviene resaltar que varios de los nuevos diseños han tratado de compensar los valores de PIO del tonómetro de Goldmann, aun considerado como patrón, en pacientes con córneas con grosores atípicos.<sup>35</sup>

Erish Seidel y EJ Curran en 1920 compartieron la idea de que el bloqueo pupilar tenía algo que ver con el aumento de la presión intraocular. Tres años más tarde, Raede dividió la etiología del glaucoma en dos tipos: El primero de ellos consistía en un aumento de volumen de la cámara anterior debido a una PIO alta y el segundo en una cámara anterior profunda con obstrucción directa en los circuitos de drenaje.

43

Gracias al invento de la gonioscopia, autores como Salzman (1914-15) y Troncoso (1923-35) pudieron señalar que mientras algunos ángulos camerulares de ojos glaucomatosos estaban cerrados, otros permanecían abiertos.

Otto Barkan (1938) describió casos de cámaras profundas y ángulos abiertos y otros de cámaras anteriores poco profundas y ángulos cerrados que daban lugar a un aumento de la PIO. Este oftalmólogo fue también de los primeros en sugerir la iridectomía como uno de los tratamientos posibles.

La pérdida de campo visual es el síntoma más importante en el glaucoma y en consecuencia, la perimetría ha sido el método esencial en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.<sup>36</sup> Donders (1818-1889) usó el sistema de confrontación para estudiar el campo visual glaucomatoso. Más adelante Stellwag (1853) describió, por primera vez, los escotomas relativos como áreas de neblina u oscuridad en el campo visual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Años después, Albert Von Graefe introdujo la perimetría en la rutina de examen usando una gran pantalla negra y un estímulo blanco. Describió el aumento de tamaño de la mancha ciega como consecuencia del edema de la papila y la retracción nasal en el glaucoma, así como otros defectos campimétricos asociados a anomalías retinianas que podían ser observadas con el oftalmoscopio.

La idea concebida por Jannik Petersen Bejerrum puede ser considerada como la primera técnica de perimetría cinética. Pintó la puerta de su oficina de color negro y usó el pomo blanco como punto de fijación para poder así describir un escotoma glaucomatoso en el paralelo de los 15 grados.

Más tarde, el estudio del campo visual en el plano del espacio fue reemplazado por los perímetros de arco y de cúpula, así como las pantallas tangentes. En 1825, Purkinje desarrolló el primer perímetro de arco, pero no fue hasta la invención del perímetro de Foster-Landolt que se empezó a emplear la perimetría de forma rutinaria entre los clínicos.

Las pantallas tangentes examinan los treinta grados centrales del campo visual o incluso sesenta si se cambia el punto de fijación. Esta idea fue desarrollada por Bjerrum y Henning Trappaud Roenne, y fue el método utilizado para describir el escalón nasal en el glaucoma. Los perímetros de cúpula de Goldmann (1945) y Tübingen revolucionaron el mundo de la perimetría, permitiendo el control de la iluminación y la normalización del tamaño del estímulo.

El último paso de gigantes en la historia de la perimetría es relativamente reciente y consiste en el desarrollo de la perimetría estática automática. La automatización fue resultado de la necesidad de encontrar métodos que permitieran estudios masivos que fueran exactos y rápidos.

44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Como se describirá más adelante, la perimetría consiste en la medida de la sensibilidad luminosa diferencial en el campo visual. Esta sensibilidad es mayor en las zonas del campo visual central que en la periferia. La representación tridimensional de estas sensibilidades se asemeja a una isla y Traquair la describió como "una isla de visión en un mar de oscuridad". La perimetría cinética consiste en mostrar un estímulo en un área periférica y moverlo hacia el centro del campo hasta que es detectado. El proceso se repite para varios meridianos y para varias intensidades de estímulo, delimitando así zonas con la misma sensibilidad luminosa, llamadas isópteras.

Hasta los años 60 del siglo XX, la única técnica perimétrica existente era la cinética. En los años 60, Harms y Aulhorn desarrollaron el concepto de perimetría estática, consistente en determinar la sensibilidad del campo visual punto a punto, manteniendo el estímulo en una posición fija y aumentando o disminuyendo la intensidad hasta encontrar el umbral (intensidad luminosa con un 50% de posibilidades de ser detectada).

Antes de 1970, la automatización de la perimetría consistía simplemente en facilitar algunas tareas manuales al perimetrista. En este aspecto, el perímetro de proyección de Gómez Naval es digno de mención. Se trataba de un perímetro de cúpula tipo Maggiore con un motor adaptado para mover el estímulo a velocidad uniforme, así como un estímulo acústico para señalar el momento de la detección y una chispa eléctrica para marcar la localización gráficamente.

La idea de utilizar un ordenador programado para automatizar el perímetro de Goldmann parece ser mérito de Dubois-Poulsen (1961), y de Donalson (1963) el controlar la fijación con un fotomultiplicador que monitorizaba el reflejo corneal.

En 1966 Friedmann desarrolló el Analizador de Estímulos Múltiples, que permitía una estimación rápida del campo visual. Hoy se le considera simplemente un buen método de rastreo, pero resultó ser un gran avance en cuanto a la automatización del proceso perimétrico y la determinación de factores que influyen de manera importante en la

45

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

perimetría, como la duración del estímulo, las variaciones del umbral según el grado de adaptación del sujeto, la influencia del tamaño pupilar etc.

A principios de los años 70, aumentó el interés por la automatización de la perimetría. Chaplin presentó en 1973 un escotómetro consistente en un ordenador y una pantalla de televisión dividida en 256 rectángulos de luminancia variable, pero no controlados fotométricamente. Anderson y Rowley presentaron un año más tarde el análisis de la mancha ciega utilizando otro proceso automático.

En ese mismo año (1974) y durante el primero congreso de la Sociedad Internacional de Perimetría (IPS) Fankhauser y Sphar presentaron el perímetro automático Octopus. Pashley presentó un test automático para el campo central y Grignolo un campímetro de esfera con posibilidades de automatización. Un año más tarde, Krakau y Heijl presentaron el Competer.

Los grupos de Fankhauser y Krakau consiguieron la completa automatización de la perimetría, que se ha ido sofisticando a lo largo de los años gracias a los avances informáticos y tecnológicos.<sup>37</sup>

Los últimos avances en perimetría han consistido en el desarrollo de técnicas cada vez más cortas que permiten una mayor eficacia (TOP, SITA, Spark etc...) y métodos matemáticos de análisis de progresión de diferentes patologías (Programa Progressor, Statpack, Threshold Noisless Trend TNT). Otro de los principales esfuerzos que se están llevando a cabo es el estudio perimétrico de otras funciones fisiológicas específicas que pueden verse afectadas antes que la sensibilidad luminosa en patologías específicas (Flicker, FDT, Pulsar etc..) que veremos con detalle en otro capítulo.

A este arsenal diagnóstico se han unido otros métodos alternativos tanto objetivos como subjetivos. Algunas técnicas objetivas dignas de mención son el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina, el electro-retinograma, las alteraciones de los valores básicos

46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

del electro-oculograma, los retrasos en la respuesta de los potenciales evocados visuales, el estudio topográfico de la cabeza del nervio óptico,<sup>38</sup> la observación de hemorragias en forma de astilla<sup>39,40</sup> y el estudio del flujo sanguíneo ocular.

### A.d.- Clasificación de los glaucomas:<sup>41</sup>

La clasificación tradicional divide la enfermedad en dos tipos: glaucomas primarios (de ángulo abierto, ángulo cerrado y congénito) y glaucomas secundarios.

Los glaucomas primarios no tienen un origen asociado a otras patologías oculares o sistémicas. Por otro lado, los glaucomas clasificados como secundarios son consecuencia de otras enfermedades o situaciones que llevan a la obstrucción de los sistemas de drenaje del humor acuoso o a la hipersecreción, con la consecuente elevación de la presión intraocular.

47

Esta clasificación puede a su vez subdividirse, dependiendo de los factores iniciales que llevan a la obstrucción de los canales de salida del humor acuoso.

Los **glaucomas primarios** se dividen en tres categorías diferentes, de ángulo abierto, de ángulo cerrado y congénitos.

1.- En el *glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma crónico simple*, las estructuras del ángulo irido-corneal se pueden observar mediante gonioscopía. Es el más común de todos los tipos glaucomas primarios y comprende al menos la mitad de todos ellos. Afecta al 2-5% de los adultos en las naciones occidentales. Su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población, siendo mayor en sujetos negros que en caucásicos.

Su origen es idiopático, pero puede estar condicionado por factores genéticos que se reflejan en cambios de las estructuras de drenaje que ocurren con la edad, produciéndose

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

una mayor resistencia a la salida del humor acuoso y aumentando consecuentemente la presión intraocular. Todo esto, conjuntamente con una mayor vulnerabilidad del nervio óptico, produce el glaucoma. Los elementos que bloquean el trabeculum pueden estar localizados cerca de éste (e.j: membranas inflamatorias, fibrovasculares, epiteliales etc.); en el propio trabéculum (e.j: glaucoma crónico, cuyo proceso concreto se desconoce; bloqueo por eritrocitos, macrófagos, células pigmentarias, sustancias visco-elásticas, humor vítreo, cambios en el tejido por edema, traumatismos, esteroides etc.); en el canal de Schlemm; o en los colectores del acuoso por elevación de la presión en las venas episclerales etc.

Es común que el glaucoma primario (especialmente el crónico) tenga un comienzo insidioso y que no se detecte pérdida visual hasta un momento en que el tratamiento ya es difícil. Esto explica que se estén llevando a cabo tantos trabajos para el desarrollo de métodos de diagnóstico temprano de la enfermedad.

Los glaucomas primarios de ángulo abierto pueden ser divididos a su vez en glaucomas de tensión alta y glaucomas de tensión normal, dependiendo de los niveles de PIO.

2.- *El glaucoma primario de ángulo cerrado* tiene una incidencia del 12% en cuanto a los glaucomas primarios. Cámaras anteriores poco profundas, ojos pequeños y cristalinos grandes hacen que el ángulo de la cámara anterior sea estrecho, con el consecuente riesgo de cierre. La porción periférica del iris entra en contacto con el trabeculum, lo cual bloquea el drenaje del humor acuoso y produce el aumento de la presión intraocular. Puede ser subdividido en agudo, sub-agudo y crónico.

3.- *El glaucoma congénito* es también llamado *buftalmos o hidroftalmos* por el gran tamaño ocular que presentan los sujetos que desarrollan este tipo de glaucoma en la infancia. Se produce por problemas en el desarrollo de los sistemas de drenaje y más concretamente en las células de la cresta neural. Normalmente presentan asimetría entre los dos ojos y constituyen menos del 0.5% de los casos de glaucoma primario. Se clasifican

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

en dos grupos: Trabeculo-disgenesias (bftalmos simples) y disgenesias irido-trabeculares o irido-corneo-trabeculares, que no siempre resultan en glaucoma. Muy raramente, el glaucoma congénito puede ser secundario a sinequias formadas en los 18 primeros meses de vida. Algunos autores hablan de *glaucoma juvenil* cuando los signos clínicos no se presentan desde el nacimiento.

Los **glaucomas secundarios** pueden ser clasificados dependiendo de los factores que llevan al aumento de la presión intraocular.<sup>42</sup>

### 1.- Obstrucción de los sistemas de drenaje:

i.- El bloqueo del trabeculum es producido por su contacto o adhesión con el iris, desencadenando un *glaucoma secundario de ángulo cerrado*. Puede ser de dos tipos: con o sin bloqueo pupilar.

- El *glaucoma secundario de ángulo cerrado con bloqueo pupilar* ocurre cuando el iris está totalmente sinequiado con el cristalino en el borde del margen pupilar a causa de una inflamación del segmento anterior (ej: iridociclitis heterocrómica de Fuch), o bien en la oclusión pupilar por humor vítreo en ojos afáquicos sin lente intraocular o por adelantamiento de la superficie anterior del cristalino.

- El *glaucoma secundario de ángulo cerrado sin bloqueo pupilar* puede ocurrir por cambios en el segmento posterior. Sus posibles causas son: el desplazamiento hacia delante del cristalino e iris (ej.: tumores, hemorragias coroideas, escleritis posterior, etc.); cambios en el segmento anterior que producen pérdidas de cámara; contacto irido-trabecular por pérdida de humor acuoso; proliferación celular en el ángulo de la cámara anterior que produce adherencia iridotrabecular (ej.: rubeosis, síndrome del endotelio irido-corneal etc.)

49

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

ii.- El bloqueo post-trabecular produce *glaucoma secundario de ángulo abierto* y puede ocurrir tras la ruptura del retículo debido a traumatismo (recesión angular); si se ocluye por células (gránulos de pigmento del iris, epitelio pigmentario, pseudo-exfoliación del cristalino, macrófagos, sangre, células neoplásicas, agentes viscoelásticos, humor vítreo etc.); tras procesos inflamatorios como uveítis que produce edema, o tratamiento a largo plazo con esteroides tópicos.

iii.- La elevación de la tensión episcleral periférica también puede impedir la salida de acuoso, como ocurre en el síndrome de Sturge-Weber.

### 2.- Hipersecreción:

En la inflamación ocular con rotura de la barrera hemato-ocular puede existir aumento de la presión ocular. La difusión de líquidos a través de vasos malformados es otra posibilidad. Sin embargo, puede considerarse como un origen infrecuente. La hidropesía epidémica, acompañada de la contaminación por *Argemone mexicana* que desencadena una elevación súbita de la presión intraocular es otro ejemplo.<sup>43</sup>

50

### A.d.- Factores de riesgo en el glaucoma crónico de ángulo abierto:

Los factores de riesgo en el glaucoma crónico simple de ángulo abierto pueden dividirse en tratables y no tratables. Dentro del grupo de los tratables el más importante es la presión intraocular, acompañada de factores vasculares, que en los últimos tiempos han demostrado jugar un papel importante en la enfermedad. Los factores no tratables son características del sujeto como la raza, el sexo, la miopía, la edad, la genética etc. Otra posible clasificación de los factores de riesgo los divide en tres grupos: demográficos, oculares y extraoculares.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**1.- Factores demográficos (no tratables).**<sup>44,45</sup>

*i.- Raza:*

Es bien conocido que existe un mayor índice de incidencia de glaucoma en razas de pigmentación densa.<sup>46,47,48,49</sup> Aunque no hay evidencia de que estos grupos humanos presenten valores de presión intraocular más altos que los sujetos caucásicos, parecen tener una mayor vulnerabilidad en la cabeza del nervio óptico, reflejada por un mayor cociente excavación/papila. Sin embargo, no es improbable que el mayor tamaño papilar de estos sujetos haya inducido a un sesgo en los diagnósticos de algunas valoraciones.

Estas conclusiones se basan sobre todo en estudios comparativos entre población negra y caucásica. La prevalencia (incidencia x duración de la enfermedad) es 4.3 veces mayor en las personas de color. Estos sujetos normalmente presentan signos de enfermedad de manera más temprana, su evolución es más rápida y muestran más dificultades a la hora del tratamiento. Resulta evidente que la mejora de la atención a la población redundará en el futuro en un notable incremento de los diagnósticos.

Así mismo parece existir evidencia de que existen otros grupos étnicos con un menor riesgo de padecer la enfermedad que los caucásicos, como pueden ser los esquimales de Alaska, la población china de la zona de Shunyi, los indios Zuni de Nuevo Méjico, etc.

Por último, aunque la incidencia del glaucoma en Japón aumenta con la edad, al igual que en los países caucásicos, la PIO no lo hace, siendo más frecuente el glaucoma de tensión normal.<sup>50,51</sup>

*ii.- Sexo:*

Los datos relativos al sexo más propenso a sufrir glaucoma no son coincidentes e incluso frecuentemente contradictorios. La mayor parte de los estudios indican que la presión

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

intraocular es más alta en las mujeres que en los hombres, pero en cuanto a la prevalencia del glaucoma, algunos autores afirman que las mujeres sufren la enfermedad con doble frecuencia que los varones<sup>52</sup> mientras otros como el Róterdam Study<sup>53</sup> y el Barbados Eye Study,<sup>54</sup> afirman justamente lo contrario y, finalmente varios más no han observado diferencias significativas, como el Baltimore Study,<sup>55</sup> el Beaver Dam Study<sup>56</sup> o el Roscommon Study.<sup>57</sup>

### ii.- Edad:

Prácticamente todos los estudios coinciden en que la incidencia y prevalencia del glaucoma crónico de ángulo abierto aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años.<sup>58,59,60</sup> La incidencia puede ser hasta 7 veces más alta después de los 60 años. Con el envejecimiento se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en la función del cuerpo humano, pero hasta hoy se desconoce cuál de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad glaucomatosa. La presión intraocular aumenta con la edad,<sup>61</sup> pero ésta no parece ser la única explicación para el incremento de la incidencia, ya que, como hemos dicho, la PIO no aumenta a lo largo de la vida de sujetos japoneses mientras sí lo hace la incidencia del glaucoma.<sup>62</sup> Las últimas teorías que apuntan a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad pueden dar una explicación a estos hechos, ya que se incrementan a lo largo de la vida.

52

## 2.- Factores oculares:

### i.- Presión intraocular (PIO).<sup>63</sup>

Recordemos que la presión intraocular media en el adulto de 40 a 60 años es de 15mmHg con una desviación estándar de  $\pm 3$ mmHg, aunque la distribución no es puramente gaussiana. (Ver Figura 1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Existe una variación diurna en la PIO con un rango de 3-6mmHg, siendo más alta entre las 2 y las 3 de la madrugada. La presión intraocular es el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo del glaucoma. Aunque no existen pruebas directas del proceso que produce esta relación, la evidencia es tan grande que no puede ser negada.<sup>64,65,66</sup> Los estudios que han inducido presiones intraoculares altas en animales, han resultado en observaciones de un aumento en el cociente excavación/papila.<sup>67</sup> Existen también ejemplos de evidencia clínica, como el glaucoma asimétrico, asociado a niveles de IOP también asimétricas, o el glaucoma monocular agudo de ángulo cerrado y el aumento de la prevalencia del glaucoma con valores elevados de PIO. Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con presiones intraoculares elevadas que en sujetos con presiones bajas.

Esto, unido a que presiones por encima de 21 mmHg (valor normal más dos desviaciones estándar) son menos comunes en la población general, hace que parezca lógico el clasificar a estos sujetos como "sospechosos de glaucoma", lo cual no significa que todos vayan a desarrollar la enfermedad, ni que todos los pacientes con valores de PIO estadísticamente normales no la puedan padecer. Recordemos que los valores de presión normal son datos puramente estadísticos y que hay otros factores que contribuyen a la patogénesis del glaucoma.

Uno de los argumentos más contundentes en contra de la PIO como principal factor de riesgo, es el defendido por algunos autores escépticos ante los resultados del uso de medicamentos hipotensores oculares como tratamiento de la enfermedad.<sup>68</sup> Estos datos son muy discutibles y son muchos los que han encontrado buenos resultados con este tipo de tratamiento. De cualquier manera, al ser tan grande la evidencia de algún tipo de relación entre la PIO y el glaucoma, es lógico pensar que una disminución de la PIO debe ser beneficiosa en el control de la enfermedad.

53

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Por otro lado, algunos autores han encontrado que la PIO puede actuar de manera diferente en cada tipo de glaucoma. Teus, por ejemplo, encontró una mayor relación en el glaucoma pseudo-exfoliativo que en el glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>69</sup>

### ii.- *Miopía.*<sup>70</sup>

Se suele admitir que existe una relación entre la miopía y el glaucoma, y que los sujetos miopes presentan niveles más elevados de PIO, de manera que serían dos o tres veces más propensos a desarrollar la enfermedad que los sujetos emétopes, independientemente de que puedan presentar otros factores de riesgo.<sup>71</sup> Es posible que ello tenga relación con particularidades de la lámina cribosa de estos pacientes, aunque otras interpretaciones dudan de que esta influencia sea real. Puede que no exista una razón anatómica ni fisiológica concreta, sino frecuentes evaluaciones incorrectas de los casos debidas a las dificultades que conlleva la interpretación del estudio de la papila y del campo visual en estos pacientes, así como a que la frecuencia del glaucoma se exagera debido al mayor control oftalmológico que requieren estos sujetos, lo que facilitaría un diagnóstico más temprano. Por ello algunos autores consideran que su relación se ha exagerado. Sin embargo, es posible que no sea una explicación suficiente, y diversos análisis insisten en la evidencia de la asociación,<sup>72</sup> y su independencia de otros factores de riesgo.<sup>73</sup>

54

### 3.- Factores extraoculares:

#### i.- *Historia familiar y factores genéticos:*<sup>74</sup>

No hay duda de la existencia de factores familiares que juegan un papel importante en el glaucoma. Se ha estimado que un 16.4% de los pacientes con glaucoma proceden de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

familias con historia de haber padecido la enfermedad.<sup>75</sup> Aun así, el riesgo exacto es difícil de verificar.

El riesgo aumenta en pacientes de más de 40 años. El mecanismo de transmisión de la enfermedad se desconoce, pero la clave puede estar en múltiples factores hereditarios y no en un único gen, ya que es frecuente que familiares de primer grado de pacientes glaucomatosos no lo desarrollen.

Actualmente, se está llevando a cabo un esfuerzo considerable para encontrar marcadores genéticos, usando técnicas más sofisticadas que las disponibles hasta hace poco. Las mutaciones en el gen MYOC/TIGR (myocin/trabecular meshwork inducible glucocorticoid response) del cromosoma 1q pueden ser las responsables del fenotipo glaucomatoso, aunque es muy posible que realmente no lo sea en todos los casos y que existan otros factores patológicos implicados.<sup>76</sup> Es indudable que, si se pudieran entender completamente estos mecanismos, sería mucho más fácil detectar la enfermedad durante sus fases iniciales, antes de que se produzcan defectos visuales irrecuperables.

Conjuntamente, el perfil de la expresión génica y la proteómica han proporcionado nuevas perspectivas sobre los papeles de la neuroinflamación,<sup>77</sup> la cascada del complemento y los defectos del metabolismo como importantes actores en la patología de la cabeza del nervio óptico y la retina en el glaucoma.<sup>78</sup>

Especialmente el glaucoma de presión normal parece estar relacionado con problemas generales, inmunitarios, inflamatorios y vasculares observándose incremento de anticuerpos anti-fosfatidilserina y asociación con sordera.<sup>79</sup>

55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

ii.- *Diabetes*.<sup>80</sup>

Existe una relación directa entre la diabetes y la elevación de la presión intraocular, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo del glaucoma es aún un tema controvertido.

Los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos son relativamente delgados y como ya se ha comentado previamente, las anomalías en la micro-circulación de la cabeza del nervio óptico pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Por lo tanto, resulta tentador afirmar la existencia de una relación causa-efecto entre ambas enfermedades, tal y como se ha afirmado en el estudio Blue Montains,<sup>81</sup> y en otros trabajos.<sup>82</sup> Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso que el resto de la población y ello puede facilitar un diagnóstico precoz y más frecuente, que puede ser mal interpretado como una asociación directa.

iii.- *Corticoesteroides*.<sup>83</sup>

Los gluco-cortico-esteroides (glucocorticoides) usados frecuentemente como agentes anti-inflamatorios potentes, aumentan el riesgo de glaucoma por un incremento de la PIO al ser administrados de forma tópica, periocular o sistémica, y también en ciertas situaciones en las que aumenta su producción endógena, ya que actúan sobre las células del trabéculum, dificultando la salida del humor acuoso. Aproximadamente el 18-36% de la población general responde de este modo a los cortico-esteroides. Pacientes de más de 40 años, con determinadas enfermedades sistémicas como puede ser la diabetes y con familia glaucomatosa son más propensos al glaucoma inducido por cortico-esteroides. La reacción depende del medicamento en particular, de la dosis, de la frecuencia de administración y de la propia predisposición del paciente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

iv- *Espesor corneal.*

Las córneas delgadas son más fácilmente deformables y la tonometría por aplanación obtiene presiones más elevadas de lo real en córneas gruesas y menores en las delgadas.<sup>84</sup> Por lo tanto, estas cifras deberían corregirse respectivamente a la baja o al alza, para evitar falsos diagnósticos o dar por normal a sujetos verdaderamente en riesgo. Se han propuesto varios procedimientos matemáticos para realizar esta corrección.<sup>85,86,87</sup> Nuestro grupo desarrolló, hace algunos años, un nomograma para corregir el riesgo de glaucoma incontrolado en función de la PIO y el espesor corneal.<sup>88</sup>

Parecería, por tanto, que es más fácil que la enfermedad se desarrolle o progrese en el caso de córneas delgadas, simplemente por esta infravaloración del riesgo. Sin embargo, es posible que concurren otros factores que determinen una relación entre cornea delgada y mayor posibilidad de padecer la enfermedad, como parece deducirse de los resultados del Ocular Hypertension Treatment Study<sup>89</sup> y del Angeles Latino Eye Study.<sup>90</sup>

57

Ello parece confirmarse al haberse comprobado recientemente que las córneas delgadas suelen asociarse a escleróticas y láminas cribosas débiles, más fácilmente deformables, en las que la PIO podría actuar con mayor facilidad alterando el flujo axónico o la vascularización de la zona.<sup>91,92</sup> En la lámina cribosa se produce una fibrosis con engrosamiento por tejido conectivo que cizalla la matriz extra-celular,<sup>93</sup> todo ello esencialmente por un efecto biomecánico.<sup>94</sup>

v.- *Presión arterial:*<sup>95</sup>

Aunque la teoría vascular en la patogénesis del glaucoma se situó en un segundo plano durante muchos años por la aceptación generalizada de la teoría mecánica, la compleja asociación entre la presión arterial sistémica y el glaucoma es cada día más aceptada en el mundo de la Oftalmología. Son muchos los investigadores que han mostrado evidencia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

de que el daño glaucomatoso está asociado a alteraciones en la circulación sanguínea, tanto en los vasos oculares como en los capilares de la cabeza del nervio óptico.

Autores como Bonomi<sup>96</sup> han encontrado una correlación positiva entre la presión arterial sistémica y la PIO, así como una asociación entre la presión diastólica baja y un aumento en la frecuencia del glaucoma de alta tensión, aunque no han observado relación con enfermedades vasculares sistémicas. También se ha señalado una dependencia entre el glaucoma y la baja perfusión diastólica a nivel ocular.<sup>97</sup>

Otros autores afirman que algunas enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad, así como la hipotensión nocturna pueden jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del glaucoma en muchos casos, independientemente de la presión intraocular. Afirman también que la edad puede no ser un factor de riesgo “per se” para el glaucoma, sino un índice indirecto que influye en la enfermedad cardiovascular.<sup>98</sup>

Parece que la hipotensión vascular produce una reducción del flujo arterial a nivel del nervio óptico, lo cual se puede ver agravado por una presión intraocular alta, que da lugar al daño glaucomatoso. El flujo vascular baja por las noches, produciéndose el menor nivel a las 2-3 de la madrugada, coincidiendo con el pico de PIO. Esto parece conducir a una crisis en los procesos hemodinámicos del nervio óptico.<sup>99,100</sup> Estas caídas de presión, y especialmente el aumento de las oscilaciones parecen influir especialmente en la progresión del glaucoma de baja tensión.<sup>101</sup> Los controles de los pacientes se realizan generalmente durante el día, lo que dificulta conocer la verdadera influencia de este factor sobre la evolución del glaucoma. Por esta razón se está trabajando en procedimientos de medición continua de la presión usando lentes de contacto especialmente diseñadas para ello<sup>102</sup> o mediante telemetría.<sup>103</sup>

La media de la presión arterial suele calcularse cómo:  $\text{Presión diastólica} + [1/3 \times (\text{Presión sistólica} - \text{Presión diastólica})]$ .

58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La media de la presión ocular de perfusión, medida sentado durante el día se calcularía como:  $95/140 \times$  media de presión arterial – PIO

De noche, en posición supina sería:  $115/130 \times$  media de presión arterial - PIO

Según Flammer,<sup>104</sup> en el ojo glaucomatoso, la perfusión ocular a nivel de la retina y la coroides no es normal, y es frecuente encontrar zonas de isquemia en órganos adyacentes e incluso distantes. Estas alteraciones vasculares pueden no ser debidas solamente a un proceso de arterioesclerosis, sino a una deficiente regulación vascular que produce niveles extremadamente bajos de presión sanguínea durante la noche, coincidiendo con los niveles de PIO más altos, como ya adelantamos. El problema principal parece residir en una alteración en los mecanismos de auto-regulación del ojo. En un ojo normal, cuando la PIO baja, los vasos sanguíneos se expanden, bajando la resistencia al flujo y de esta manera se mantienen constantes los niveles de perfusión. En el ojo glaucomatoso esto no se cumple y la resistencia al flujo se puede ver incluso aumentada. Estas situaciones parecen ser las responsables de desencadenar el proceso de daño celular por apoptosis.

59

Una propuesta para medir estas influencias ha sido desarrollada bajo el concepto de “presión ocular de perfusión” (ocular perfusion pressure OPP),<sup>105,106</sup> que se estimaría como la diferencia entre la presión arterial y la PIO a la que se añadiría la resistencia vascular (RV). Existirían mecanismos de auto-regulación que tratarían de mantener constante el flujo sanguíneo ocular (FSO) pese a las variaciones de la OPP debidas a cambios en la presión sanguínea y ocular o la resistencia vascular retrobulbar.

Una dis-regulación de estos mecanismos sería el proceso que desencadenaría la cascada metabólica que conduce al daño del tejido nervioso del nervio óptico, que sabemos asociado a la aparición de defectos vasculares tan característicos como las hemorragias en astilla del borde del nervio. Las fluctuaciones de la OPP parecen favorecer la progresión del glaucoma.<sup>107</sup> Cuando llegemos a una comprensión suficiente de estos fenómenos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

posiblemente conseguiremos tratamientos específicos de los que en este momento carecemos.<sup>108</sup>

### vii.- Migraña y espasmo vascular:

En la misma dirección que lo señalado en el apartado anterior, la isquemia secundaria a constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso.<sup>109,110,111</sup> Por lo tanto, se ha sugerido que el síndrome de Raynaud y las migrañas, que pueden asociar alteraciones transitorias de la circulación en la cabeza del nervio óptico y vaso-espasmo periférico, pueden ser factores de riesgo.<sup>112</sup>

Estos cuadros parecen estar más asociados al glaucoma de tensión normal de ángulo abierto que al asociado presión elevada.<sup>113</sup> La evidencia de esta relación no es muy grande, pero se va incrementando con nuevos estudios. Es muy posible que algunos problemas en la perfusión vascular de la papila contribuyan al desarrollo de algunos casos de glaucoma en estos pacientes. Por ejemplo, se ha sugerido que la mayor frecuencia de glaucoma de presión normal en mujeres podría deberse a su mayor tendencia a las migrañas con una predisposición familiar posiblemente poligénica.<sup>114</sup>

### viii.- Apnea del sueño.

Hace tan solo unos 35 años que se relacionó por primera vez el glaucoma con la apnea del sueño.<sup>115</sup> La evidencia de esta asociación ha dado lugar a un número creciente de publicaciones que ya alcanza el centenar, y que muy recientemente han sido analizadas en conjunto en forma de varios meta-análisis.<sup>116,117,118</sup>

El cuadro no se asocia especialmente a PIO elevada, sino que sería una forma de glaucoma de tensión normal.<sup>119</sup> Incluso los episodios de apnea se relacionan con reducciones de la presión intraocular y no al contrario, como cabría suponer inicialmente,<sup>120</sup> y el uso de dispositivos de presión positiva para el tratamiento del problema respiratorio parece

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

disminuir el desarrollo del proceso.<sup>121</sup> Todo ello viene a corroborar la importancia de la perfusión, de la oxigenación y, especialmente, de la inconstancia de estos parámetros en el desarrollo del glaucoma.

### ix.- Presión intracraneal

Hemos de recordar que el nervio óptico está envuelto en meninges y que, por lo tanto, la presión intracraneal se transmite hasta su cabeza. Por lo tanto, el equilibrio entre la presión intraocular y la presión intracraneal influye sobre la lámina cribosa, pudiendo también comprometer el flujo axónico o la vascularización.<sup>122</sup> Se ha observado una presión intracraneal más baja de lo normal en pacientes glaucomatosos<sup>123,124,125,126,127</sup> y se ha especulado sobre la influencia de los posibles desequilibrios entre las fluctuaciones de ambos parámetros sobre esta enfermedad.<sup>128</sup>

La dificultad para una medida directa de la presión intracraneal, que exigiría una actuación cruenta, ha tratado de soslayarse mediante la siguiente estimación empírica:<sup>129</sup>

Presión del líquido cefalorraquídeo (CSFP) en mmHg =  $0.55 \times \text{índice de masa corporal (kg / m}^2) + 0.16 \times \text{presión arterial diastólica (mmHg)} - 0.18 \times \text{edad (años)} - 1.91$ .

La “presión trans-diferencial lamina cribosa” (TLCPD) se calcularía como PIO-CSFP y, para los últimos autores señalados estaría en relación con los glaucomas de baja presión de entre 15 y 21 mmHG, mientras que los inferiores a 15 mm Hg tendrían una mayor relación con la hipotensión arterial.

### x.- Mecanismos inmunitarios.

Recientes estudios han demostrado cambios en las concentraciones de auto-anticuerpos contra los antígenos de la cabeza del nervio óptico y la retina en pacientes con glaucoma,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

en un ambiente pro-inflamatorio. Los auto-anticuerpos naturales están relacionados con fenómenos de neuro-protección, pero un desequilibrio en la fisiología puede derivar en un proceso degenerativo neuro-inflamatorio.<sup>130</sup>

xi.- *Sobrepeso.*

Recientemente ha sido observada esta influencia, junto con la de otros muchos factores ya conocidos, en un amplio estudio realizado en Corea del Sur.<sup>131</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley, H A, Broman, A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90: 262-267.
2. García Feijó J, Meza Soria JM. El Glaucoma. ¿España ve bien? Campaña de prevención visual. Sociedad Española de Oftalmología. ONCE, Madrid, 1999.
3. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121: 2081-2090.
4. Janz NK, Wren PA, Guire KE, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR. Fear of blindness in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: patterns and correlates over time. Ophthalmology. 2007; 114: 2213-20.
5. Jampel HD, Frick KD, Janz NK, Wren PA, Musch DC, Rimal R, Lichter PR. Depression and mood indicators in newly diagnosed glaucoma patients. Am J Ophthalmol. 2007; 144: 238-244.
6. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Ophthalmology. 2001; 108: 887-97.
7. Diniz-Filho A, Abe RY, Cho HJ, Baig S, Gracitelli CP, Medeiros FA. Fast Visual Field Progression Is Associated with Depressive Symptoms in Patients with Glaucoma. Ophthalmology. 2016; 123: 754-759.
8. Quaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AG. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. Adv Ther. 2016; 33: 959-981.
9. Gonzalez de la Rosa M. The existing controversy in today's paradigm between functional and morphological analysis. In: Jimenez-Roman J, Costa VP (eds). Glaucoma suspect book. The frontier. Elsevier, México, 2015; 131-140.
10. Duke-Elder. Diseases of the lens and vitreous Glaucoma and Hypotony. In: Henry Kimpton (ed). System of Ophthalmology Vol XI; London, 1969.

62

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

11. Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). The glaucomas, Clinical Science. Mosby, St. Louis, 1996; 887-899.
12. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol. 1975; 53: 34-43.
13. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2011; 39: 252–258.
14. Tezel G, Yang X, Luo C, Kain AD, Powell DW, Kuehn MH, Kaplan HJ. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 5071–5082.
15. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. Arch. Ophthalmol. 1996; 114: 299–305.
16. Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 in specific cells of human glaucomatous optic nerve head. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2001; 37: 381-383.
17. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1997; 115:497–503.
18. Gupta N, Yücel YH. Should we treat the brain in glaucoma? Canadian Journal of ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie. 2007; 42: 409-413.
19. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? J Glaucoma. 1999; 8: 212-219.
20. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2002; 21: 359–393.
21. Russo R, Varano GP, Adornetto A, Nucci C, Corasaniti MT, Bagetta G, Morrone LA. Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. Eur J Pharmacol. 2016; 787: 134-142.
22. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Bell K, Pfeiffer N, Grus FH. Autoimmune aspects in glaucoma. Eur J Pharmacol. 2016; 787: 105–118.
23. Munemasa Y, Kitaoka Y. Autophagy in axonal degeneration in glaucomatous optic neuropathy. Progress in Retinal and Eye Research. 1915; 47: 1-18
24. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Joglar B, Del Olmo-Aguado S. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. Eur J Pharmacol. 2016; 787: 127-133.
25. Duke-Elder. Diseases of the lens and vitreous Glaucoma and Hypotony. In: Henry Kimpton (ed). System of Ophthalmology Vol XI; London, 1969.
26. Brown FG, Fletcher R. Glaucoma in optometric practice. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.
27. Shlaifer A. A review of glaucoma literature. Am J Optom Arch Am Acad Optom. 1971; 48: 113-120.
28. Chong, Gabriel T; Lee, Richard K. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. Curr Opin Ophthalmol. 2012; 23: 79–88.
29. Draeger J. A new hand applanation tonometer for application on recumbent and sitting patients. Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges. 1966; 67: 391-393.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

30. Billy A, David PE, Mahabir AK, Seerattan CP, Street JM, Walcott VD, Yarna RJ, Murray DC, Maharaj RG. Utility of the Tono-Pen in Measuring Intraocular Pressure in Trinidad: A Cross-sectional Study. *West Indian Med J.* 2015; 64: 367-371.
31. Ozcura F, Yildirim N, Şahin A, Çolak E. Comparison of Goldmann applanation tonometry, rebound tonometry and dynamic contour tonometry in normal and glaucomatous eyes. *Int J Ophthalmol.* 2015; 8: 299-304.
32. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 3118-3121.
33. Lanza M, Cennamo M, Iaccarino S, Romano V, Bifani M, Irregolare C, Lanza A. Evaluation of corneal deformation analyzed with a Scheimpflug based device. *Contact Lens Anterior Eye.* 2015; 38: 89-93.
34. Lanza M, Iaccarino S, Cennamo M, Irregolare C, Romano V, Gironi Carnevale HA. Comparison between Corvis and other tonometers in healthy eyes. *Contact Lens & Anterior Eye.* 2015; 38: 94-98.
35. Hong Y, Shoji N, Morita T, Hirasawa K, Matsumura K, Kasahara M, Shimizu K. Comparison of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma patients with different visual field progression speed. *Int J Ophthalmol.* 2016; 18: 973-978.
36. González de la Rosa M. La exploración automática del campo visual. Nilo, Madrid, 1989.
37. Weijland A, Fankhauser F, Bebie H, Flammer J. Automated Perimetry: Visual Field Digest. 5º ed. Haag Streit International, Berna, 2004.
38. Caprioli J, Miller JM, Sears M. Quantitative evaluation of the Optic Nerve Head in patients with unilateral visual field loss from Primary Open Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 1987; 94: 1484-1487.
39. Bengtsson B, Holmin C, Krakau CET. Disc haemorrhage and glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1980; 59: 1-14.
40. Heijl A. Frequent disc photography and computerized perimetry in eyes with optic disc haemorrhage. *Acta Ophthalmol.* 1986; 64: 274-281.
41. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the Glaucomas. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). *The glaucomas, Clinical Science.* Mosby, St. Louis, 1996; 717-728.
42. Canut-Jordana MI. Glaucomas secundarios II: protocolos diagnósticos y terapéuticos. 2º ed. Glosa S.L., Barcelona, 2010.
43. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de Oftalmología. Mosby / Doyma, Madrid, 1993.
44. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 3309-3321.
45. Wilson MR, Martone JF. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). *The glaucomas, Clinical Science.* Mosby, St. Louis, 1996; 753-768.
46. Tielsch JM, Sommer AA, Witt K. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. *The Baltimore Eye Survey. JAMA* 1991; 266: 369-374.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

47. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 262-267.
48. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 4254-4261.
49. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, Martone JF, Royall RM, Witt KA, Ezrine S. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1412-147.
50. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Framingham Eye Study Monograph. *Surv Ophthalmol (Suppl)*. 1980; 24: 335-610.
51. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 46-49.
52. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1499-1504.
53. Leske MC, Connel AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 821-829.
54. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*. 1995; 102: 48-53.
55. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99: 1499-1504.
56. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 17-21.
57. Palmberg P. Answers from the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 829-830.
58. Fraser S, Bunce C, Wormald R. Retrospective analysis of risk factors for late presentation of chronic glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83: 24-28.
59. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Barbados Eye Studies group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2003; 110: 908-914.
60. Alio J, Ruiz Moreno JM. Glaucoma. Curso de formación continuada a distancia en Oftalmología. Pujades D (ed). Sanver Gráfico, Barcelona, 1998.
61. Shiose Y. Epidemiology of glaucoma in Japón: a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol*. 1991; 35: 133-155.
62. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107: 186-188.
63. Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Gangley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open angle glaucoma in Framingham Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 1978; 85: 28-34.
64. Elolia R, Stokes J. Monograph series on aging related diseases: XI. Glaucoma. *Chronic Dis Can*. 1998; 19: 157-169.
65. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk Factors associated with the incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 3783-3799.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

66. Gaasterland D, Tanashima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978; 17: 838-846.

67. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111: 51-55.

68. Teus MA, Castejon MA, Calvo MA, Perez-Salaices P, Marcos A. Intraocular pressure as a risk factor for visual field loss in pseudoexfoliative and in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998; 105: 2225-2229.

69. Wilson R, Hertzmark E, Walker AM. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1987; 105: 1066-1071.

70. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and miopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1999; 106: 2010-2015.

71. Marcus MW, de Vries MM, Montolio FG, Jansonius NM: Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2011; 118: 1989–1994.

72. Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma? *J Fr Ophtalmol.* 2011; 34: 392-395.

73. Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. *Am Ophthalmol.* 1960; 50: 557-567.

74. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 1640-1645.

75. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 1640-1645.

76. Budde WM. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000; 11: 101-106.

77. Schneider M, Fuchshofer R. The role of astrocytes in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2016; 142: 49-55.

78. Nickells RW, Pelzel HR. Tools and resources for analyzing gene expression changes in glaucomatous neurodegeneration. *Exp Eye Res.* 2015; 141: 99-110.

79. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, de Vincentiis M. Emerging Concepts in Glaucoma and Review of the Literature. *Am J Med.* 2016; 129: 1000.e7-1000.e13.

80. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. *Am J Prev Med.* 1988; 4: 110-114.

81. Mitchel P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology.* 1997; 104: 712-718.

82. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2004; 21: 609-614.

83. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging.* 1999; 15: 439-450.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

84. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intracular pressure. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 664-665.
85. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol (Copenh). 1975; 53: 34-43.
86. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intracular pressure. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 664-665.
87. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol. 1993; 115: 592-596.
88. Díaz Alemán VT, Fernández-Baca Vaca G, Lozano López V, García Somalo M, Perera Sanz D, González de la Rosa M. Nomograma de riesgo de progreso de hipertension ocular basado en el ocular hypertension treatment study. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005; 80: 151-154.
89. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. For the Ocular Hypertension Treatment Study. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 714-720.
90. Marzadeh F, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Associations with intraocular pressure in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol. 2008; 146: 69-76.
91. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk Factors for Incident Open-Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2008; 115: 85-93.
92. Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys. Arch Ophthalmol. 2009; 127: 1395-1399.
93. Wallace DM, O'Brien CJ. The role of lamina cribrosa cells in optic nerve head fibrosis in glaucoma. Exp Eye Res. 2016; 142: 102-109.
94. Downs JC. Optic nerve head biomechanics in aging and disease. Exp Eye Res. 2015; 133: 19-29.
95. Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables and visual field defects. Am J Epidemiol. 1983; 118: 280-287.
96. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. Ophthalmology. 2000; 107: 1287-1293.
97. Topouzis F, Wilson MR, Haris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A, Coleman AL. Association of Open-angle Glaucoma With Perfusion Pressure Status in the Thessaloniki Eye Study. Am J Ophthalmol. 2013; 155: 843-851.
98. Hayreh SS. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophthalmol. 1999 (Suppl); 43: 27-42.
99. Bagga H, Liu JH, Weinreb RN. Intraocular pressure measurements throughout de 24 h. Curr Opin Ophthalmol. 2009; 20: 79-83.
100. Asrani S, Aeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. 2000; 9: 134-142.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

101. Sodhi PK, Chawla AK. Relationship Between Daytime Variability of Blood Pressure or Ocular Perfusion Pressure and Glaucomatous Visual Field Progression. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160:844-845.
102. Xu SC, Gauthier AC, Liu J. The Application of a Contact Lens Sensor in Detecting 24-Hour Intraocular Pressure-Related Patterns. *J Ophthalmol.* 2016; 2016: 4727423
103. Downs JC. IOP telemetry in the nonhuman primate. *Exp Eye Res.* 2015; 141: 91-98.
104. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma.* 1999; 8: 212-219.
105. Abegão Pinto L, Willekens K, Van Keer K, Shibesh A, Molenberghs G, Vandewalle E, Stalmans I. Ocular blood flow in glaucoma - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 592-598.
106. Samsudin A, Isaacs N, Tai ML, Ramli N, Mimiwati Z, Choo MM. Ocular perfusion pressure and ophthalmic artery flow in patients with normal tension glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 39.
107. Chaves de Oliveira AP, Kasahara N. Correlation between ocular perfusion pressure fluctuation and glaucoma severity. *Int Ophthalmol.* 2015; 35: 187-192.
108. Caprioli J, Coleman AL. Blood Flow in Glaucoma Discussion. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 704-712.
109. Hayreh SS. Factors determining the glaucomatous optic nerve head damage. In: Krieglstein GK, editor. *Glaucoma update III.* Springer-Verlag, Berlin, 1987; 40-46.
110. Hayreh SS, Peter J, Zimmerman MB. Morphological changes in chronic high pressure experimental glaucoma in rhesus monkeys. *J Glaucoma.* 1999; 8: 56-71.
111. Belzunce A, Casellas M. Factores de riesgo vascular en el glaucoma primario de ángulo abierto. *Anales Sis San Navarra.* 2004; 27: 335-344.
112. Dadaci Z, Doganay F, Oncel Acir N, Aydin HD, Borazan M. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in migraine patients: implications for the association of migraine and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98: 972-975.
113. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm, *Graefes Arch Ophthalmol.* 1988; 226: 224-226.
114. Gramer G, Weber BH, Gramer E. Migraine and Vasospasm in Glaucoma: Age-Related Evaluation of 2027 Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 7999-8007.
115. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax.* 1982; 37: 845-849.
116. Chaitanya A, Pai VH, Mohapatra AK, Ve RS. Glaucoma and its association with obstructive sleep apnea: A narrative review. *Oman J Ophthalmol.* 2016; 9: 125-134.
117. Wang JS, Xie HT, Jia Y, Zhang MC. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9: 1651-1656.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

118. Huon LK, Liu SY, Camacho M, Guilleminault C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016; 20: 1145-1154.
119. Gharraf H., Zidan MH, ElHoffy A. Association between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and normal tension glaucoma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016; 65: 239-249.
120. Shinmei Y, Nitta T, Saito H, Ohguchi T, Kijima R, Chin S, Ishida S. Continuous Intraocular Pressure Monitoring During Nocturnal Sleep in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 2824-2830.
121. Ulusoy S, Erden M, Dinc ME, Yavuz N, Caglar E, Dalgic A, Erdogan C. Effects of Use of a Continuous Positive Airway Pressure Device on Glaucoma. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3415-3419.
122. Roy Chowdhury U, Fautsch MP. Intracranial Pressure and Its Relationship to Glaucoma: Current Understanding and Future Directions. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2015; 4: 71-80.
123. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2008; 115: 763-768.
124. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 5412-5418.
125. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, Wang H, Li B, Zhang X, Wang N. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 259-266.
126. Matlach J, Pfeiffer N, Prokosch-Willing V. Bildgebung der Lamina cribrosa zur Frühdiagnostik des Glaukoms: Innovative Konzepte der ARVO 2016. *Ophthalmologe*. 2016; 113: 960-963.
127. Villarruel JM, Li XQ, Bach-Holm D, Hamann S. Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. Aceptado en 2016 (en prensa)
128. Wostyn P, De Groot V, Audenaert K, Paul De Deyn P. Are intracranial pressure fluctuations important in glaucoma? *Medical Hypotheses*. 2011; 77: 598-600.
129. Lee SH, Kwak SW, Kang EM, Kim GA, Lee SY, Bae HW, Seong GJ, Kim CY. Estimated Trans-Lamina Cribrosa Pressure Differences in Low-Teen and High-Teen Intraocular Pressure Normal Tension Glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2016; 11: e0148412.
130. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Bell K, Pfeiffer N, Grus FH. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur J Pharmacol*. 2016; 787: 105-118.
131. Kim KE, Kim MJ, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim CY, Kang SW. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology*. 2016; 123: 532-541.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

B.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PSICOFÍSICOS

B.a.- El campo visual

El estudio del campo visual es el método tradicional que se emplea para el seguimiento de la evolución del daño funcional producido por la enfermedad. En los últimos tiempos, ha recibido numerosas críticas en su forma tradicional,<sup>1</sup> por lo que ha crecido el interés por el desarrollo y análisis de nuevas técnicas que investigan diferentes funciones fisiológicas. Pese a todo, es un hecho incontestable que la perimetría sigue siendo la técnica más usada clínicamente hoy en día ya que es relativamente barata, simple de usar, interpretar y comparar.

**1.- Conceptos básicos:**<sup>2,3</sup>

Se entiende por *perimetría* al estudio del campo visual, es decir, aquella región del espacio que el ojo es capaz de percibir al mirar en una dirección fija, usándose en la práctica, la posición primaria de la mirada. El estudio del campo visual se puede realizar para analizar diferentes funciones, como la resolución temporal, el color, el movimiento o las diferencias luminosas. En el uso clínico diario, la perimetría se limita a estudiar la sensibilidad luminosa por medio del umbral diferencial. Definimos como *umbral* a aquel estímulo con un 50% de probabilidad de ser visto y como *umbral luminoso diferencial* a la mínima intensidad luminosa necesaria para poder ser distinguida de otra (intensidad mínima a la que un estímulo puede ser percibido como diferente del fondo).

El umbral no es una medida precisa y consiste en una “zona” de transición entre estímulos visibles y no visibles. Esta es una de las principales razones de que exista “*fluctuación*” a la hora de obtener los resultados. En consecuencia, para su estudio se recurre a una definición probabilística: 50% de probabilidad de ser visto. Esta variabilidad de los resultados durante un examen se denomina “*fluctuación a corto plazo*”, aunque también

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

puede ocurrir entre un examen y otro a lo largo de días, semanas o meses (*"fluctuación a largo plazo"*). La fluctuación es incluso mayor en condiciones patológicas y aumenta con la profundidad del defecto.<sup>4</sup>

El umbral luminoso se mide en decibelios (dB), unidad logarítmica que es inversamente proporcional a la intensidad del estímulo. Por lo tanto, a mayor sensibilidad, menor luminosidad del estímulo umbral. Mientras que el estímulo crece en progresión geométrica, la sensación lo hace en progresión aritmética para adaptarse a un ambiente en el que el rango posible de luminancias es extremadamente grande.

En la perimetría cinética, el umbral se busca desplazando los estímulos desde la periferia hacia el centro del campo visual, hasta que el paciente los detecta por primera vez. De esta manera se determinan las diversas isópteras (áreas con misma sensibilidad luminosa) en relación a las diferentes intensidades de estímulo. De manera gráfica se diría que el umbral se busca de manera "horizontal". Este fue el método que inspiró a Traquair a definir el campo visual como "una isla de visión en un mar de ceguera".<sup>5</sup>

Por el contrario, en la perimetría estática se determina el umbral de manera "vertical", punto por punto y sin delimitar contornos. Para esto se presentan estímulos sobre zonas concretas del campo visual, aumentando o disminuyendo su intensidad hasta que se determina el umbral.

Aunque se continúa utilizando la perimetría cinética, la perimetría estática es la más empleada hoy en día. La forma tradicional de búsqueda del estímulo es de manera escalonada (Bracketing). Por ejemplo, se empieza con la presentación de un estímulo de intensidad igual a la esperada para un sujeto de la misma edad. Según la respuesta del sujeto a este estímulo, el siguiente se mostrará 4dB más o menos intenso. Una vez producida una inversión en la respuesta del paciente (visto o no visto), se procede con escalones de 2dB o incluso de 1dB (Figura 1). A esta estrategia se le conoce también como "full threshold" (umbral completo).

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

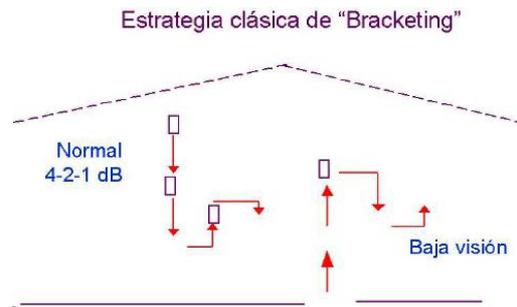
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 1: Esquema de búsqueda de umbral en la estrategia escalonada o "Bracketing".**  
 (Cortesía de Interzeag AG).

La búsqueda del umbral es una tarea tediosa si se lleva a cabo en cada punto del campo visual y dB por dB. Por este motivo, se ha invertido mucho tiempo y esfuerzo en desarrollar estrategias cortas y eficientes, como veremos más adelante. El estudio del campo visual suele limitarse a sus 30 grados centrales, ya que esto es suficiente para detectar y estudiar la mayoría de las patologías que lo afectan. Asimismo, se han diseñado diferentes mallas de puntos con separaciones y localizaciones óptimas (G1, 30-2, etc.).

72

La interpretación de los resultados del campo visual resulta más fácil si se emplean índices estadísticos, así como representaciones gráficas de los resultados en forma de escala de grises. A continuación, definiremos los índices estadísticos más importantes.

- *La sensibilidad media* (mean sensitivity o MS) es la media aritmética de las sensibilidades de todos los puntos estudiados.

- *El defecto medio* (mean defect o MD)<sup>6</sup> es la media aritmética de las diferencias de las sensibilidades de cada punto con respecto al valor normal y para una persona de la misma edad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

- *La varianza de pérdida* (loss variance o LV)<sup>7</sup> es el resultado de dividir la suma de las diferencias cuadráticas entre el defecto medio y el defecto encontrado en cada punto en concreto, por el número de casos menos uno. Por lo tanto, corresponde al concepto estadístico convencional de “varianza”, aplicado a las desviaciones locales del umbral.

Este índice representa la variabilidad del campo visual. A mayor variabilidad, mayor será el valor de la variancia. Hay que tener en cuenta que un campo visual completamente normal y otro totalmente patológico pueden tener valores de variancia similares, si ambos presentan poca irregularidad. También es frecuente el uso de la raíz cuadrada de este valor (square loss variance o sLV), lo que en estadística se entiende por desviación típica.

- *La varianza de pérdida corregida* (corrected loss variance o CLV) es la diferencia entre la variancia de pérdida y la fluctuación RMS (fluctuación patológica menos fluctuación fisiológica).

- *La curva de defecto o de Bebie*:<sup>8</sup> En presencia de un defecto difuso es a menudo difícil cuantificar un defecto local adicional. Para resolver este problema, Bebie introdujo una curva de defectos acumulativos. El principio de la curva consiste en ordenar los puntos estudiados en relación a la profundidad de su defecto o desviación con respecto al nivel normal esperado en un sujeto de la misma edad. Los puntos se colocan en el eje de las x y los defectos en dB en el de las y, de manera que los que presentan menos defecto se localizarán a la izquierda y los de mayor defecto, progresivamente, hacia la derecha. Un defecto difuso del campo visual se manifestará como una curva con una depresión generalizada en todos sus puntos, mientras que un defecto localizado será representado por una caída en la zona derecha de la curva (Figura 2).

73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

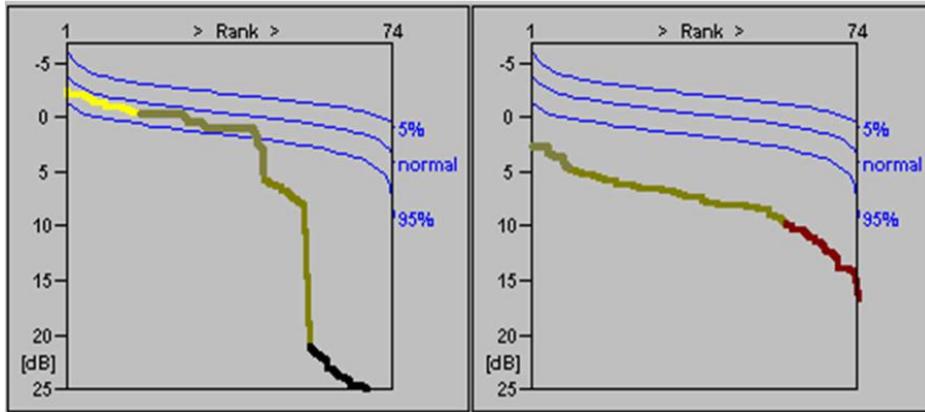


Figura 2.- Curvas de defecto focal (izquierda) y difuso (derecha). En la primera solo algunos puntos se alejan de los intervalos de la distribución normal, y en la segunda todos los puntos se sitúan por debajo y paralelamente a ella.

- *Indicadores de colaboración del individuo o falsos positivos y negativos:* Para poder obtener una idea del grado de colaboración del individuo examinado, se han introducido en la perimetría automática dos tipos de "estímulos trampa". Los *falsos positivos* se anotan cuando el sujeto contesta en ausencia de estímulo. Los *falsos negativos* miden la falta de atención cuando el sujeto no responde a un estímulo cuyo nivel de intensidad es lo suficientemente alto como para ser visto por cualquier sujeto normal. En la práctica, los falsos positivos son infrecuentes y los falsos negativos se incrementan conforme existen zonas extensas de defecto absoluto. Por lo tanto, no siempre son tan "falsos" como se suponía,<sup>9</sup> de manera que el interés de estos índices es más relativo de lo que se pensaba hace algunos años.

74

**2.- Factores a tener en cuenta a la hora de determinar el umbral:**

- *Umbrales de detección y umbrales de resolución:*<sup>10</sup> Podemos distinguir dos niveles de percepción visual. El umbral de detección mide diferencias mínimas percibidas por el ojo, mientras que el de resolución define el reconocimiento de la imagen por parte del sujeto,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

lo cual requiere procesos corticales más complejos. En algunos casos, como en el umbral luminoso diferencial, solamente existe umbral de detección, mientras que en otros como en la medida de la frecuencia crítica de fusión (parpadeo o “flicker”) solamente puede estudiarse el umbral de reconocimiento. También pueden estudiarse ambos con determinados estímulos, como los de color, en los que puede investigarse el umbral acromático y el cromático

- *El rango dinámico* es la magnitud de la escala de niveles usada para definir el umbral y es específico de cada equipo y de cada función biológica sujeta a investigación.

Cuanto menor es el rango dinámico, menor será la precisión posible a la hora de determinar el umbral o pequeños cambios en éste.

- *Tamaño del estímulo*: En caso de defectos funcionales importantes, el rango dinámico puede aumentarse en la perimetría de umbral luminoso diferencial, utilizando la sumación espacial, es decir incrementando el tamaño del estímulo.<sup>11</sup>

- *Duración del estímulo*: En teoría, el rango dinámico aumentaría en perimetría de umbral luminoso diferencial si se incrementa la duración del estímulo, por efecto de la sumación temporal. Sin embargo, este incremento no es lineal: los estímulos muy prolongados facilitan los reflejos de búsqueda y los extremadamente cortos pueden quedar ocultos por el parpadeo.

- *Tiempo de examen*: El tiempo de examen influye sobre la detección del umbral, principalmente debido a dos factores: el efecto aprendizaje y el efecto fatiga. Un examen muy breve no será suficiente para que el sujeto sepa lo que tiene que hacer, a no ser que haya sido entrenado con anterioridad, mientras que un examen muy largo se verá condicionado por el efecto fatiga.

- *Efecto aprendizaje*:<sup>12, 13</sup> La perimetría requiere un proceso de aprendizaje para ser llevada a cabo de manera óptima. Se ha demostrado que la sensibilidad entre la primera

75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

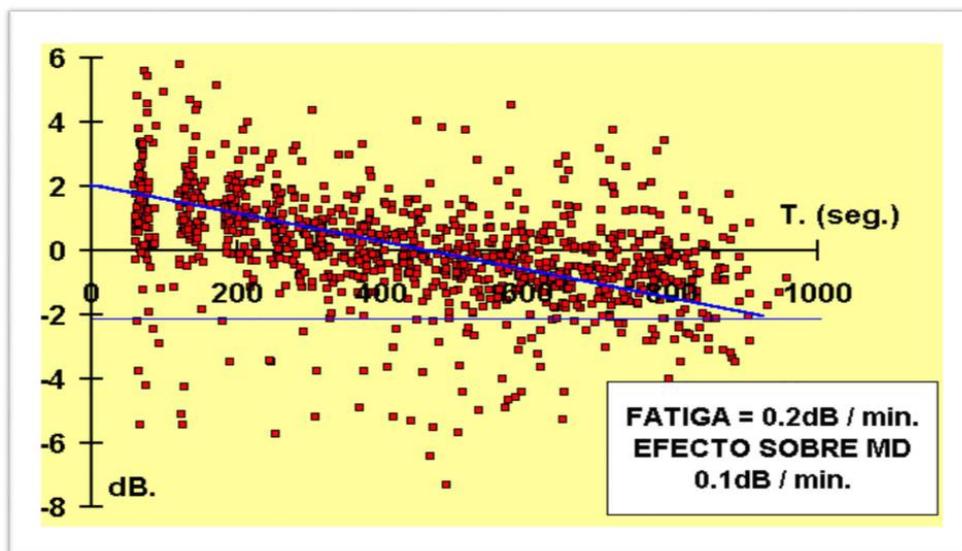
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

y segunda perimetría llevadas a cabo por un sujeto, incrementa de manera significativa. Este efecto también se ha observado entre la segunda y tercera perimetría, aunque en menor proporción.

- *Efecto fatiga*:<sup>14, 15, 16, 17</sup> La sensibilidad disminuye con el tiempo de examen. Esto parece ser debido a un fenómeno fisiológico de la retina, cuya función se agota al no existir cambios en el estado de adaptación, y no especialmente al cansancio del propio sujeto (Figura 3).



76

Figura 3.- Reducción de la sensibilidad con la duración del examen (Tesis doctoral de la Dra. Alicia Pareja Rios, Universidad de La Laguna, 1996).

- *Sonido del estímulo*: Pareja<sup>18</sup> ha demostrado que el uso de sonidos asociados a la presentación del estímulo visual resulta en un aumento significativo de los falsos positivos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

- *Edad*: La pérdida de sensibilidad con el paso del tiempo es de aproximadamente de 1-2 dB cada 25 años en lo que respecta al umbral luminoso diferencial. Cada fabricante se rige por sus propios datos experimentales.

### 2- Defectos de campo visual en el glaucoma:

Los defectos de campo visual que afectan a los pacientes glaucomatosos varían en las diferentes fases de la enfermedad. No obstante, poseen una distribución característica, de acuerdo con la anatomía retiniana y, en concreto, con el camino seguido por los axones de las células ganglionares hacia el nervio óptico. Se han efectuado cuantiosos trabajos sobre el análisis de la evolución de estos defectos, pero siguen existiendo numerosas discrepancias acerca de cuál es el cambio que ocurre primero.

Según algunos autores, la pérdida difusa de sensibilidad retiniana puede ser considerada el primer signo de patología glaucomatosa, si bien otros opinan que puede ser explicada por otras causas.<sup>19, 20</sup> Flammer ha demostrado que existe un aumento de la fluctuación a corto plazo en este tipo de pacientes.<sup>21</sup> Aunque las alteraciones periféricas superiores no suelen considerarse defectos precoces, algunos autores han defendido la hipótesis contraria.<sup>22</sup> Otros ejemplos de posibles defectos iniciales son los escotomas relativos que suelen empezar en los 30 grados centrales,<sup>23</sup> el alargamiento de la mancha ciega,<sup>24</sup> la aparición del "escalón nasal", la frecuencia de escotomas en arco y las diferencias entre los hemisferios superior e inferior.<sup>25, 26</sup>

Aunque algunos de estos síntomas pueden entenderse como criterios contrapuestos, todos indican que el defecto glaucomatoso no ocurre de manera aleatoria. Curiosamente nuestra amplia experiencia con la perimetría TOP, que veremos más adelante, nos ha llevado a resucitar la idea de que los primeros defectos se sitúan en las proximidades de la mancha ciega, como definió Seidel, aunque más tarde se desplacen hacia el campo nasal.<sup>27</sup>

77

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

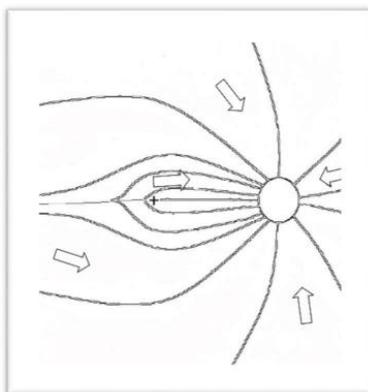
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Aunque el daño glaucomatoso puede presentarse de diferentes maneras en el campo visual, siempre lo hace siguiendo el patrón de los haces de fibras retinianas. Si se analiza la estructura anatómica de la capa de fibras nerviosas de la retina,<sup>28,29</sup> es fácilmente demostrable que los defectos campimétricos glaucomatosos profundos coinciden en mayor o menor medida con el camino seguido por las fibras nerviosas hacia el nervio óptico. Éstas son áreas que sufren daño preferente en el glaucoma.<sup>30</sup> Los axones que proceden del sistema de conos en el área macular de la retina y los axones de la retina nasal parecen ser menos vulnerables al proceso glaucomatoso que las fibras correspondientes a los polos superiores e inferiores de la cabeza del nervio óptico (Figura 4). Sin embargo, la fluctuación en los daños precoces y moderados no permite identificar con claridad la relación entre diferentes áreas visuales en esas fases. Por esta razón, durante mucho tiempo, cada punto ha sido estudiado de manera completamente independiente de los demás, como si no guardaran ninguna relación anatómica o fisiológica.

78



**Figura 4: Trayectoria de los axones de las células ganglionares y zona de entrada en la cabeza del nervio óptico. La cruz indica la posición de la fóvea (Simplificado de Hogan y cols. 1971).<sup>31</sup>**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

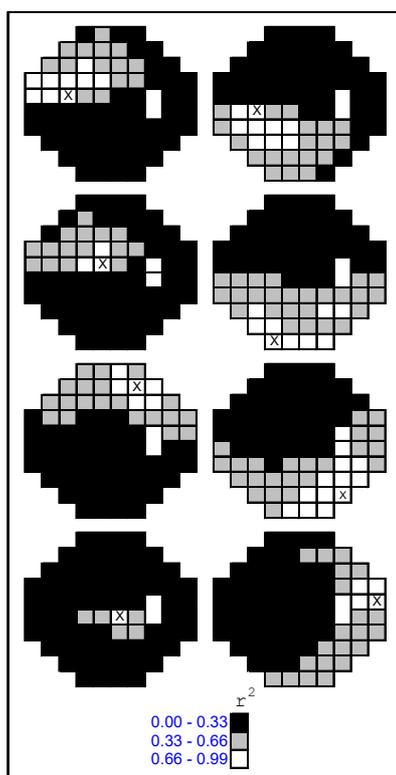
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

González de la Rosa<sup>32</sup> realizó el análisis de 255 campos visuales glaucomatosos con diferentes grados de afectación (Figura 5). Ha comprobado que, con la excepción de algunos puntos centrales, temporales al punto de fijación, la mayoría de las regiones del campo visual presentan una intensa correlación con otros, siguiendo la anatomía de los axones de las células ganglionares y llegando a valores de coeficiente de determinación ( $r^2$ ) cercanos a la unidad. Por ejemplo, puntos del campo visual nasal (superior e inferior) presentaban correlaciones bajas con el hemi-campo contrario, la correlación de los puntos nasales cercanos a la línea media presentaban correlaciones altas o moderadas con la "zona arquata" del mismo hemi-campo etc.



79

**Figura 5: Distribución de los valores del coeficiente de determinación ( $r^2$ ) en ocho localizaciones respecto a las restantes posiciones del campo visual. (Cortesía del Prof. González de la Rosa).**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**3.- Técnicas perimétricas rápidas:**

Los programas perimétricos que más se utilizaban hace unos 20 años, como eran el 32 de Octopus o el 30-2 de Humphrey, en su modalidad de umbral completo o “bracketing” empleaban una media de 15 minutos en determinar el umbral de 76 puntos y usaban de 400 a 600 presentaciones de estímulo. Este tiempo se puede incrementar hasta incluso media hora si se usa la perimetría cinética de manera precisa. Estas duraciones son sin duda excesivas, no sólo para el buen rendimiento del paciente (efecto fatiga), sino para el funcionamiento de cualquier clínica oftalmológica. En este sentido, siempre ha existido la necesidad de buscar técnicas que permitan ahorrar tiempo de examen.

Durante muchos años se pensó que cualquier intento de reducción en este aspecto acarrearía una limitación en la precisión. Ejemplos de métodos usados para éste propósito son los estímulos múltiples, el análisis del área de Bjerrum, las modificaciones del “escalón” luminoso entre estímulos, la reducción del número de puntos examinados, la deducción probabilística (SITA y Spark) y la perimetría orientada por tendencias (TOP). Estos tres últimos son los programas perimétricos más usados actualmente.

80

*i.- Estímulos múltiples:*

Éste fue el primer intento de acortar el tiempo de examen. Fue inventado por Friedmann incluso antes de la introducción de la perimetría automática. Principalmente es una estrategia de rastreo. Cuenta con la desventaja de necesitar un alto grado de colaboración por parte del paciente, que no sólo debe recordar cuántos estímulos ha visto, sino también su localización.<sup>33</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

ii.- *Análisis del área de Bjerrum:*

Algunos procedimientos concentran el examen sobre puntos que están localizados en áreas con mayor probabilidad de presentar defectos en determinadas patologías. En el caso del glaucoma, esta zona se sitúa especialmente en el área de Bjerrum. Un ejemplo es el programa Redux que examina 14 puntos de la malla 30-2 en la zona comprendida entre los 15 y los 20 grados de excentricidad. Su precisión calculando el MD es menor que la de los métodos tradicionales, pero reduce el tiempo de examen en 4.42 veces.<sup>34</sup>

iii.- *Reducción del número de puntos:*

Esta técnica consiste en limitar el número de regiones de examen sin concentrarse demasiado en ningún área en especial. Aun así, algunos exámenes pueden llegar a durar 20 minutos, lo cual es excesivo para muchos pacientes, sobre todo si se trata de personas mayores. Ejemplos muy populares son el programa G1 de Octopus (59 puntos) y el 24-2 de Humphrey (54 puntos).<sup>35</sup>

iv.- *Modificaciones del “escalón”:*

El programa "Fastpac" de Humphrey acorta el tiempo de examen en un 35-45%. La técnica disminuye el tamaño de los “escalones” luminosos de 4 a 3 dB y prescinde de los pasos de 2 ó 1 dB. Produce buenos resultados, pero aumenta la fluctuación a corto plazo y reduce la predicción del MD.<sup>36</sup> De acuerdo con algunos autores, la diferencia en el MD puede ser simplemente debida a una reducción del llamado "efecto fatiga".<sup>37</sup>

La estrategia "Dynamic"<sup>38, 39</sup> fue introducida en el perímetro Octopus por Weber. Se basa en la modificación del tamaño de los escalones en función del umbral en cada zona, dependiendo del valor absoluto de sensibilidad. De esta manera, los escalones serán de 2 dB cerca del valor normal y de 10 dB en las zonas correspondientes a valores bajos de sensibilidad. El umbral final se calcula como el punto intermedio entre los dos últimos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

estímulos, después de un cambio en la dirección de búsqueda del umbral. El procedimiento permite también reexaminar todos los puntos en una segunda fase.

El tiempo de examen se reduce en un 46%, pero es más largo en pacientes con defectos profundos que en sujetos normales. Al igual que el programa Fastpac, reduce el MD, si bien esto puede ser el resultado de la disminución del defecto fatiga. La precisión es comparable a la de la estrategia convencional en sujetos normales y con defectos moderados, pero disminuye cuando existen defectos profundos.<sup>40</sup>

v.- *La estrategia perimétrica TOP* (Tendency Oriented Perimetry o Perimetría Orientada por Tendencias)

Ya que esta es la estrategia perimétrica utilizada para estudiar el campo visual en los pacientes y sujetos normales de este trabajo de tesis doctoral y además fue diseñado por nuestro grupo, concretamente por el Prof. González de la Rosa, se le ha dedicado un apartado más detallado.

TOP es una estrategia perimétrica corta, implementada en los perímetros Octopus desde 1997 y cuyo uso se ha incrementado muchísimo desde entonces, convirtiéndose junto con SITA, en una de las dos más usadas actualmente en todo el mundo. La técnica se basa en el hecho de que los puntos del campo visual no son independientes entre sí, sino que están relacionados en mayor o menor medida, sobre todo si son adyacentes. Teniendo esto en cuenta, cada punto del campo visual es examinado una única vez, y su respuesta es aplicada no sólo al punto en concreto, sino también a los de su entorno.

La estrategia ha sido adaptada para las mallas 32 (regular) y G1 (irregular) del perímetro Octopus. Las mallas son divididas en 4 sub-matrices con puntos repartidos de manera regular en el caso de 32 y simétrica en el caso de G1. Para ganar simetría en el caso de la malla G1, se han añadido ocho puntos paracentrales.<sup>41,42</sup>

82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La estrategia comienza con el examen de la primera sub-matriz (Figura 6). Para ello, se utilizan intensidades de estímulo equivalentes a la mitad del valor normal, corregido para la edad del sujeto.

Tras el examen de la primera sub-matriz, se crea un vector o "escalón" igual a  $4/16$  del valor de umbral normal, corregido para la edad del sujeto en ese punto. Según la respuesta del paciente (visto o no visto), el vector desplazará la estimación del umbral hacia arriba o hacia abajo. Los vectores son a su vez aplicados a las tres sub-matrices restantes que restan por estudiar, usando un proceso de interpolación lineal. De esta manera, la respuesta a cada punto es al mismo tiempo aplicada a todos los de su entorno.

En el caso de la matriz G1, la interpolación tiene también en cuenta la distancia entre los puntos, ya que la separación entre ellos no es regular. De Así se obtiene una tabla de valores al final del estudio de la primera sub-matriz que es usada como punto de partida para la segunda fase del examen.

La segunda matriz, que está intercalada con la primera, se examina usando las intensidades luminosas calculadas al final de la primera fase. Del mismo modo que antes, el paciente responderá visto o no visto a cada uno de los estímulos presentados y estas respuestas se aplicarán a las tres sub-matrices restantes mediante interpolación. Los vectores creados serán esta vez  $3/16$  del valor de umbral normal en cada punto.

Las submatrices tercera y cuarta son examinadas de la misma manera. Se aplican vectores progresivamente más suaves ( $2/16$  y  $1/16$  del valor de umbral normal), hasta alcanzar los valores de umbral.

83

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

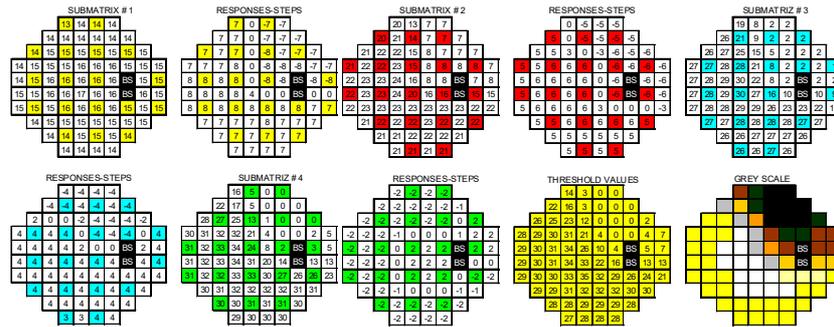


Figura 6.- Esquema de examen consecutivo de las cuatro matrices en un examen TOP.

Los puntos no vistos en la primera matriz tienen una influencia muy importante en el umbral final, por lo que son examinados dos o tres veces, para evitar que se produzcan falsos negativos en esta fase crítica.

84

Las primeras experiencias teóricas y los primeros estudios prácticos en sujetos sanos fueron realizados por González de la Rosa y cols. en 1996.

En el primer estudio teórico<sup>43</sup> se encontró un coeficiente de correlación entre la estrategia convencional Bracketing y TOP de  $r=0.998$  para la sensibilidad media y de  $r=0.992$  para el porcentaje de puntos patológicos. La fluctuación a corto plazo (short fluctuation o SF) resultó ser ligeramente menor en TOP.

Ese mismo año, estos autores llevaron a cabo la primera valoración en sujetos reales<sup>44</sup> usando la malla 32. Encontraron una reducción del tiempo de examen a un 20% del original, una especificidad del 94% y unos valores de defecto medio (mean defect o MD) que estaban igualmente centrados en las estrategias TOP y Bracketing.

En sujetos con diferentes niveles de patología,<sup>45</sup> los valores de MD fueron 1.65 dB más altos en TOP que en Bracketing. La correlación para el MD fue  $r=0.96$ , para el LV  $r=0.91$  y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZl3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

para los valores individuales de umbral  $r=0.84$ . Con estos resultados se concluyó que el algoritmo TOP producía resultados comparables a los obtenidos con la estrategia Bracketing, con la ventaja añadida de que duraba aproximadamente la quinta parte de tiempo. La pequeña diferencia de los umbrales con respecto a Bracketing puede ser debida fácilmente a la reducción del "efecto fatiga".

Dos años más tarde, el mismo grupo presentó en la Sociedad Internacional de Perimetría los primeros análisis de reproducibilidad de la estrategia, la aplicación de TOP a la malla G1 y la perimetría TOP-Flicker.<sup>46</sup>

Según el estudio de reproducibilidad,<sup>47,48</sup> los umbrales producidos por TOP fueron en general 1.5 dB más altos y la fluctuación algo menor ( $1.64 \pm 2.26$  dB) que en la estrategia convencional Bracketing ( $1.97 \pm 2.60$  dB) ( $P < 0.01$ ). Por otro lado, la reproducibilidad del MD fue mayor ( $r=0.997$ , MD Fluct:  $0.37 \pm 0.29$  dB) ( $r=0.980$ , MD Fluct:  $0.94 \pm 0.74$  dB) ( $p < 0.01$ ).

85

Hasta ese momento, la aplicación de TOP, se había limitado a la malla 32. Entonces, se amplió a la G1, utilizando un proceso de interpolación algo más complejo ya que tiene en cuenta las diferentes distancias a las que se encuentran unos puntos de otros. Los primeros resultados obtenidos con esta nueva malla fueron parecidos a los de la malla 32. En sujetos normales<sup>49</sup> se encontraron los mismos niveles de MD tanto en TOP ( $0.2 \pm 1.0$  dB) como en Bracketing ( $0.2 \pm 1.5$  dB) ( $p > 0.05$ ), mientras que los valores de LV fueron significativamente menores en TOP (TOP Vs Bracketing  $4.3 \pm 4.1$  y  $11.0 \pm 13.0$  dB) ( $p < 0.05$ ).

La aplicación de TOP al estudio de la frecuencia crítica de fusión<sup>50</sup> o Flicker en el campo visual central resultó en un tiempo de examen de  $4:01 \pm 0:22$  min, una especificidad del 93.3% y una sensibilidad del 100% en pacientes con glaucoma temprano. La técnica clasificó el 70% de los ojos con hipertensión ocular como patológicos. Como se ha demostrado en estudios posteriores<sup>51</sup> aunque la técnica da resultados muy

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

prometedores, su aplicación es algo limitada, ya que necesita de un alto grado de colaboración por parte del paciente.

En el mismo año, diferentes autores dieron a conocer los nuevos resultados obtenidos con la estrategia TOP. La Dra. Takada<sup>52</sup> perteneciente al grupo del Dr. Matsumoto de Japón, llevó a cabo un estudio comparativo utilizando cuatro estrategias diferentes, la convencional Bracketing, la de 2 niveles (2 Level), Dynamic y TOP. Las sensibilidades de TOP y Dynamic fueron del 94.1% y la especificidad de TOP del 78%, probablemente debido a un nivel de corte inadecuado. Las correlaciones entre Bracketing, Dynamic y TOP fueron excelentes.

El Prof. Dannheim<sup>53</sup> presentó también resultados en los que se destacaba la gran utilidad de la técnica en la práctica clínica. Mientras el tiempo medio de examen de Bracketing fue de 11.12min, el de TOP se redujo hasta 2.25min.

Uno de los trabajos comparativos entre Bracketing y TOP expuesto en la reunión de usuarios de Octopus en 1996 fue más tarde publicado en la revista "Ophthalmology" en el año 2000.<sup>54</sup> De este trabajo merece la pena mencionar los siguientes resultados: El coeficiente de correlación del MD entre Bracketing y TOP fue  $r=0.97$  y el del cuadrado de la varianza de pérdida (loss variance o LV)  $r=0.93$ . La MS tendió a ser 1dB más baja y la MD 1dB más alta en TOP. TOP sólo utilizó un 80% de las presentaciones de estímulo usadas en Bracketing. Los valores de sensibilidad de TOP con respecto a Bracketing fueron 89/87; la especificidad 90/77; el valor predictivo positivo 96/91; el valor predictivo negativo 75/68; y la precisión 89/84 respectivamente.

El amplio estudio multicéntrico<sup>55</sup> entre Bracketing y TOP-G1, realizado en 11 institutos y universidades de 6 países, comparó más de 400 casos. La correlación del MD entre ambas técnicas fue de  $r=0.95$ . El error estándar (YX) para el MD, la raíz cuadrada de LV y umbrales individuales fue respectivamente 1.86, 1.29, y 4.72dB. Los valores de sensibilidad media fueron ligeramente más altos con G1-TOP (diferencia:  $0.04\pm 1.87$ dB).

86

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

La sensibilidad de G1-TOP con respecto a la estrategia G1 Bracketing fue de 77.1/78.5 para sujetos glaucomatosos, 38.2/47.3 para sospechosos de glaucoma, 87.1/87.1 para patología neurológica y 80.0/85.0 para patología corio-retiniana. La especificidad en sujetos normales fue de 87.5 y 62.5 respectivamente.

La distribución de los tipos de defecto sigue una frecuencia similar tanto en TOP como en la estrategia Bracketing.

En este trabajo destaca también la observación de una diferencia sistemática en los defectos profundos, donde otros autores han señalado que es más importante la influencia del “efecto fatiga”.

En la experiencia del Dr. Lachkar<sup>56</sup> fue realizada en el hospital Saint Joseph de Paris sobre casos normales y glaucomatosos. No se registraron diferencias con la estrategia convencional, en el defecto medio, la sensibilidad media y el número de puntos patológicos analizados a varios niveles de profundidad. Sin embargo, se confirmó que el algoritmo produce cifras inferiores de varianza de pérdida.

Esta misma observación, que ya había sido puesta en relieve por González de la Rosa en sus trabajos iniciales, fue también señalada por Horikoshi en un estudio publicado en Japón,<sup>57</sup> realizado sobre 113 ojos, en el que tampoco se encontraron diferencias significativas en el defecto medio, aunque la varianza resultó algo más baja. Estos mismos resultados fueron igualmente descritos por Gore ,en el año 1999.<sup>58</sup>

Sin embargo, en un trabajo presentado por nosotros a ARVO en 1999<sup>59</sup> pudimos comprobar que la varianza de pérdida está mejor correlacionada con el defecto medio en TOP que en la estrategia convencional de Bracketing.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

ese trabajo se concluye que, efectivamente, la varianza de pérdida presenta unas cifras más bajas en TOP a causa de la suavización de los bordes de los escotomas. No obstante, el algoritmo interpreta correctamente la irregularidad topográfica del campo visual, así como la progresión a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad.

En otro trabajo de Horikoshi,<sup>60</sup> se encontró una buena reproducibilidad del defecto medio y de la varianza de pérdida. Por el contrario, la fluctuación a corto plazo resultó significativamente más alta en TOP que en la estrategia convencional.

Nuestros resultados sobre fluctuación presentados en ARVO discrepan de los de Horikoshi. Estas diferencias pueden ser debidas a que Horikoshi calculó la fluctuación de TOP comparando dos exámenes sucesivos y la de la estrategia convencional realizando un único examen de dos fases. En nuestra investigación, se realizaron dos exámenes TOP y dos exámenes convencionales con un corto intervalo de tiempo entre exámenes.

TOP ha sido comparado por varios autores con otras estrategias perimétricas breves. Maeda<sup>61</sup> lo comparó con la estrategia Dynamic en el Octopus 1-2-3 en 30 ojos normales y 27 glaucomatosos. Observó que la reducción del tiempo de examen respecto a la estrategia convencional Bracketing es del 47.7% en Dynamic y del 82% en TOP.

Por su parte Dubay<sup>62</sup> comparó a TOP en sus versiones 32 y G1 con el programa 24-2 de Humphrey en 45 ojos. Consiguió una reducción del tiempo de examen del 77% y obtuvo unos resultados clínicos comparables y una mayor sensación de confort, que se manifiesta en una preferencia uniforme de los pacientes por este programa. Cabe destacar que los pacientes no asocian la brevedad del examen con la idea de una menor precisión.

TOP ha sido también comparado en dos trabajos posteriores con la estrategia SITA de Humphrey. Bass<sup>63</sup> comparó la duración del examen y la correlación entre el número y la posición de los defectos. No se observaron diferencias significativas en el defecto medio

88

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

y la correlación entre los defectos fue similar en SITA-Fast (SF) y en TOP, al tomar como referencia los resultados de Sita-Standard (SS), pero TOP fue 2.3 veces más rápido.

La correlación entre SS y SF fue de  $r=0.57$ , entre SS y TOP de  $r=0.51$  y entre SF y TOP de  $r=0.46$ . Como es normal, estas correlaciones aumentaron para defectos profundos. El tiempo medio de examen por ojo fue 8.7 minutos para SS, 5.7 minutos para SF y 2.5 minutos para TOP.

Azuara-Blanco<sup>64</sup> ha realizado también un interesante trabajo en el que ha verificado la mayor rapidez de TOP con respecto a SITA-Fast y ha comprobado que los pacientes que prefieren TOP son más del doble de los que prefieren SITA. La coincidencia de ambos programas a la hora de clasificar los campos visuales como normales o patológicos fue del 98.9%.

Finalmente, respecto a TOP Flicker, Gallardo y cols<sup>65</sup> presentaron un trabajo en el congreso de la Sociedad Europea de Glaucoma en Londres. Observaron que el 70% de los ojos normales de pacientes con glaucoma asimétrico producían exámenes TOP-Flicker anormales, un porcentaje ligeramente inferior a los que resultaron anormales para el examen de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante polarimetría láser.

La experiencia ya reseñada presentada por nuestro grupo al congreso de la Sociedad Internacional de Perimetría fue similar. Un 37% de los hipertensos oculares presentaron defectos que se reproducen en todos los exámenes TOP-Flicker, y un 9% adicional presentan ocasionalmente exámenes anormales. La fluctuación del umbral en TOP-Flicker es superior a la que se observa en los mismos pacientes con la perimetría convencional.<sup>66</sup> Esta diferencia es debida a la mayor profundidad de defecto que registran los pacientes glaucomatosos con esta técnica. Tal y como ocurre en la perimetría de umbral luminoso, con la que tiene bastante relación<sup>67</sup> en la perimetría TOP-Flicker el defecto medio está altamente correlacionado con la fluctuación.

89

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Fabre<sup>68</sup> comparó la eficacia de TOP con la Tecnología de Doble frecuencia (FDT) y el Analizador de la Capa de Fibras Nerviosas (GDx). Halló una sensibilidad para TOP del 94.4% y una especificidad del 75%. La sensibilidad para el FDT fue del 72.2% y la especificidad del 100%. Para el GDx la sensibilidad fue del 77.7% y la especificidad del 60%.

Hutchings<sup>69</sup> comparó la estrategia TOP con la de Bracketing para estímulos blancos y para azul/amarillo (B/Y) mediante el uso del perímetro Octopus en sujetos normales. La duración media de TOP fue de 2.07 min, mientras que la de Bracketing fue 10.42 min. La sensibilidad media de TOP (MS=26.71 dB; SD=1.43) fue ligeramente superior que la de Bracketing (MS=26.21 dB; SD=1.38), como suele pasar con las estrategias cortas. La LV fue mayor para B/Y que para W/W, pero no encontró diferencias significativas en este parámetro entre las dos estrategias.

Ayala<sup>70</sup> ha usado la estrategia TOP para comparar la técnica azul/amarillo (B/Y) con la azul/azul (B/B). En un trabajo del año 2000 en la Sociedad Internacional de Perimetría encontró que B/B consigue resultados más estables que B/Y y que la reducción con la edad y la fluctuación interindividual de B/B es mucho más parecida a W/W que a B/Y.

La crítica más frecuente a la estrategia TOP concierne a su tendencia a suavizar los bordes de escotomas abruptos que, aunque no queda reflejada en los parámetros estadísticos, produce una imagen topográfica algo diferente a la hora de interpretar las escalas de grises. Esta característica del algoritmo TOP fue corregida mediante el uso de ecuaciones específicas según el tipo de patología ocular, desarrollándose una nueva versión del programa (TOP+),<sup>71</sup> que no llegó a comercializarse, ya que los usuarios se adaptaron rápidamente al modo de funcionamiento de la versión original.

Lo que no tuvieron en cuenta Maeda y su grupo en su evaluación, es que el valor de LV está sobreestimado en los exámenes habituales del campo visual. Si se realizan varios exámenes de un mismo paciente los resultados son promediados, el valor de umbral se

90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

va acercando a su valor real y la varianza se reduce. TOP es, en sí mismo, un procedimiento promediador. Su varianza es menor, pero no porque ignore los defectos sino porque los valora con mayor exactitud.

En un trabajo realizado en Zurich, y publicado en 2007 por Scherrer y colaboradores se examinaron 171 ojos con estrategia Dynamic y con TOP y solo se encontraron cinco discrepancias graves. Consiguieron re-examinar a cuatro de estos ojos y en los cuatro casos la discrepancia se resolvió a favor de TOP.<sup>72</sup>

Otro trabajo que se dirigió contra el prestigio de TOP fue publicado por el Dr. Anderson en *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.<sup>73</sup> Este colaborador de la empresa Weich Allyn, después absorbida por Zeiss, realizó un trabajo de simulación, con el objeto de sugerir que TOP tenía una baja resolución espacial. Creó en su programa de simulación un defecto absoluto en el campo visual, rodeado de puntos normales, demostrando así que TOP era incapaz de detectarlo. Efectivamente, TOP es incapaz de detectar defectos que no pueden existir en la clínica. Si se realiza un campo visual con estímulos situados cada 6 grados es porque admitimos que, a efectos prácticos, no puede existir entre dos puntos normales un punto con un defecto absoluto. Y si existe, el hecho no es relevante desde el punto de vista clínico y estadístico. La conclusión no debe ser que TOP tiene una baja resolución espacial, sino que no está diseñado para afrontar tareas escasamente inteligentes. No fue una opinión desinteresada y obligó al Prof. González de la Rosa a escribir una carta de protesta a la Sociedad Europea de Glaucoma. Nuestro grupo ya había reconocido que TOP suavizaba los defectos en “acantilado” como en las cuadrantanopsias. Pero este hecho no produce errores diagnósticos. Solo es necesario conocerlo para hacer una interpretación adecuada de los resultados.

TOP se ha utilizado para estudiar la frecuencia topográfica de los defectos glaucomatosos. Promediado los defectos de 18.000 exámenes y se ha observado que, en valor promedio, los hipertensos oculares y glaucomas de sospecha tienen defectos muy iniciales, principalmente por encima de la mancha ciega. A medida que avanza la enfermedad los

91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

defectos progresan de forma arqueada, hasta finalmente hacerse más importantes en el campo nasal.<sup>74</sup> Algo similar se deduce de otro trabajo publicado el año 2013 en Journal of Glaucoma.<sup>75</sup> Se estudiaron más de noventa mil campos visuales que se habían examinado en nuestro hospital durante diez años usando TOP, observándose que el examen de un único punto situado justo por encima de la mancha ciega permite deducir el defecto medio del campo visual con un coeficiente de correlación de 0.9 y un error estándar de 3dB.

La estrategia TOP funciona actualmente en más de 12.000 perímetros en más de 50 países y son varios cientos los trabajos científicos publicados con la ella, aunque no siempre pueden identificarse como tales, dado que su uso en los instrumentos Octopus (Haag-Streit) se entiende actualmente por defecto.

### *vi.- Estrategias “bayesianas” o de deducción probabilística*

Estas estrategias se basan en el teorema de la probabilidad de Bayes, para reducir el número de estímulos necesarios para determinar el umbral y así acortar el examen. Las estrategias SITA, MOA, MOBS, REBS, QUEST, ZEST, DEPHI y SPARK son ejemplos.

Todas utilizan información previa de grandes bases de datos de campos visuales tanto normales como patológicos. SITA usa esas bases de datos para crear unas funciones de densidad probabilística (Probability density functions o pdf) en cada punto del campo visual. Estos “pdfs” se modifican según la respuesta del paciente hasta que los límites de confianza del 95% alcanzan unos límites pre-determinados. En la versión SITA Fast estos límites son más amplios, reduciéndose aún más el tiempo de examen.<sup>76</sup>

Para una matriz 30-2 puede acortarse el tiempo de examen hasta una media de 6-8 minutos en su versión Standard y a 3-5 minutos en su versión Fast. Estas cifras se refieren exclusivamente a sujetos normales, ya que se incrementan considerablemente en caso

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

de patología. La estrategia fue implementada en los perímetros Humphrey hace unos 20 años y se usa de manera rutinaria desde entonces.

ZEST (Zippy Estimation of Sequential Thresholds) es parecido a SITA pero los pdf son siempre iguales, independientemente de la intensidad del estímulo y el número de presentaciones es fijo,<sup>77</sup> siendo ambas modificaciones de la primitiva lógica de QUEST.<sup>78</sup>

MOBS (Modified Binary Search) es usada en los perímetros de ilusión de doble frecuencia (Frequency Doubling Technique o FDT). Comienza estableciendo un rango de umbrales máximo y mínimo posible para la edad del paciente y presentando un estímulo con intensidad igual al valor medio de éstos. Dependiendo de la respuesta del paciente (visto o no visto) estos rangos de umbrales máximos y mínimos se van acotando y los nuevos estímulos se presentan con intensidades igual al valor medio de éstos, hasta llegar a un máximo establecido de inversión de la respuesta.<sup>79</sup> REBS (Rapid Efficient Binary Search) es una modificación de MOBS, también usado para FDT.<sup>80</sup>

93

No todos los programas bayesianos deducen el umbral de unos puntos desde la información obtenida en otros. En el programa Delphi se usan sólo cuatro puntos, cada uno situado en un cuadrante. Estos cuatro puntos fueron seleccionados tras el estudio de un gran número de campos visuales glaucomatosos mediante regresión múltiple paso a paso.<sup>81</sup> Aunque el programa tuvo en un principio algunas críticas, tiene una correlación de 0.98 con la perimetría Bracketing convencional cuando se comparan el MS y el MD. Delphi ha demostrado ser muy útil en el rastreo de glaucoma, y presenta una buena correlación ( $r = 0.87$ ) con el analizador de fibras que usa polarimetría láser,<sup>82</sup> pero no fue comprendido en su momento y no tuvo continuidad. A consecuencia de ello nuestro grupo tomó conciencia de que, en el mundo actual, nada puede imponerse sin mercadotecnia, por muy útil que sea.

La estrategia SPARK, integrada en los perímetros Oculus, surgió como resultado de un trabajo publicado por nuestro grupo en el año 2013 en Journal of Glaucoma en el que se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

estudiaron más de noventa mil campos visuales que se habían examinado en nuestro hospital durante diez años usando TOP. Se observó que el examen de un único punto situado justo por encima de la mancha ciega permite deducir el defecto medio del campo visual con un coeficiente de correlación de 0.9 y un error estándar de 3dB.<sup>83,84</sup> Añadiendo sucesivamente puntos se consigue una definición casi final del campo visual cuando se llega al número de seis, pudiendo continuarse en examen realizando nuevas estimaciones hasta alcanzar cuatro resultados que se promedian. La estrategia presenta una alta reproducibilidad y correspondencia con estudios morfológicos en el glaucoma.<sup>85</sup>

vii.- *Últimos avances:* Los últimos progresos en el estudio del campo visual se están centrando en fabricar instrumentos portátiles aprovechando los últimos avances tecnológicos,<sup>86, 87</sup> en relacionar los cambios perimétricos con los anatómicos en el glaucoma,<sup>88</sup> en detectar de la progresión de la enfermedad<sup>89, 90, 91,92</sup> o en automatizar la perimetría cinética.<sup>93, 94</sup> También ha renacido el interés por controlar el campo visual central, especialmente en las fases avanzadas,<sup>95</sup> donde la pérdida visión en la región inferior altera considerablemente la calidad de vida.<sup>96</sup>

Otra interesante novedad es la asociación de la perimetría convencional de estímulo y fondo blancos con la observación directa de la retina, lo que permite un riguroso control de la fijación y asociar a la perimetría imágenes de fondo de ojo, en el dispositivo Compass.<sup>97</sup>

### Consideración final:

No somos los únicos,<sup>98</sup> pero si una absoluta minoría, los que afirmamos que el concepto de glaucoma pre-perimétrico es solamente la consecuencia de que, a nivel de la “ciencia mayoritaria”, solo se admite actualmente una única estrategia (SITA) y un único criterio diagnóstico, el de Hodapp, Parrish y Anderson, que consideramos falto de auténtico fundamento y absolutamente ineficiente.<sup>99</sup> Recientemente hemos presentado al

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

congreso anual de la Imaging and Perimetry Society, un trabajo que evidencia que el análisis de la pérdida de “armonía” entre los umbrales del campo visual es un signo muy precoz de daño, que se adelanta mucho a los criterios diagnósticos habituales.<sup>100</sup> No va a ser fácil que sea admitido, pero por suerte la Ciencia (con mayúsculas) no es democrática. La verdad científica es independiente de la opinión mayoritaria y “consensuada” (o más bien pactada y modelada a su modo y manera) por los científicos.

### B.b.- Otros métodos psicofísicos de diagnóstico.

Durante varios años se extendió el convencimiento de que el sistema magnocelular tenía una afectación temprana en el glaucoma,<sup>101</sup> por lo que se fomentó el desarrollo de nuevos métodos psicofísicos que, en teoría, estudiaban este sistema. Sin embargo, no parece que esta hipótesis sea compartida por todos los científicos especializados en el tema y tampoco parece haber consenso en cuanto a qué funciones visuales corresponden al sistema magnocelular. Lo que parece más coherente es que exista un retardo en la velocidad de conducción de las fibras nerviosas en los primeros estadios de la enfermedad.<sup>102</sup> Esta hipótesis se corrobora con los resultados de trabajos que han utilizado estímulos con modulación temporal.

A continuación, se describen los métodos más significativos, uno de los cuales (PULSAR) fue fruto del trabajo de nuestro grupo hace ya 15 años.

#### **1.- Agudeza visual y perimetría de anillos.**<sup>103,104,105</sup>

Este tipo de perimetría desarrollado por Frisen es también conocida como perimetría “de alta resolución” o “high pass perimetry”. Mide el umbral para 50 puntos (o áreas) en los 30 grados centrales del campo visual en 6 minutos. La técnica estriba en la presentación de anillos de diferentes tamaños, pero de contraste constante en una pantalla de vídeo de alta resolución, con una intensidad de fondo de 20 cd/m<sup>2</sup>. El estímulo consiste en un

95

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

anillo central ancho, de color blanco, delimitado por otros dos anillos oscuros (uno interior y otro exterior) que se manifiestan tras la aplicación de un filtro de paso alto. Para este tipo de estímulo los umbrales de detección y resolución son equivalentes (el estímulo es resuelto con el mismo tamaño que es detectado). El diseño del estímulo se basa en la presuposición de que es óptimo para estudiar la organización centro-periferia de los campos receptivos de las células ganglionares de la retina.

Hay quién afirma que la técnica realmente mide agudeza visual periférica, y los resultados dependen en exceso del estado refractivo del paciente al ser proporcionales a la separación de las células ganglionares.

El método no consigue detectar defectos pequeños ni examinar los 5 grados centrales. Produce resultados estables, es rápido, no parece estar condicionado por factores como el efecto fatiga y permite el seguimiento de cambios en el campo visual durante la enfermedad. Su sensibilidad es de un 82.5% y su especificidad del 85%. La reproducibilidad es buena y la fluctuación no parece ser dependiente de la profundidad del defecto.

Las teorías que afirman que el sistema magnocelular se afecta precozmente en el glaucoma, contradicen el uso de esta técnica para su diagnóstico precoz, puesto que la agudeza visual periférica parece ser una función del sistema parvocelular, relacionado con la agudeza visual.

En general, la mayoría de los estudios han encontrado resultados similares a la perimetría convencional en pacientes glaucomatosos e hipertensos oculares, pero no defectos precoces. Aun así, tiene algunas ventajas, como su rapidez y fácil comprensión por parte del paciente.

96

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**2.- Visión y perimetría de color.**<sup>106</sup>

La visión del color es una función principalmente foveal, lo cual no significa que la retina periférica carezca de receptores para el color. La percepción del color parece estar afectada en el glaucoma. Los autores que defienden esta lesión como precoz, se basan en el hecho de que, aunque la mayoría de las células de color son parvocelulares, las que se encargan de la oponencia del color para azul/amarillo son muy grandes (aunque no tanto como las magnocelulares). Esta hipótesis es discutible si se tienen en cuenta los últimos datos sobre el sistema koniocelular, que parece encargarse de procesar la información para el color azul, o si se entienden las teorías de Hering y de Land (Retinex) de la visión del color como incompatibles.

El uso de exámenes de visión del color como el Farnsworth D-100 para diagnosticar el glaucoma es lento y complejo, lo que significa que la fatiga condiciona los resultados de forma considerable. Sin embargo, exámenes más cortos no parecen dar buenos resultados. El glaucoma lleva a un defecto mayor en el eje azul/amarillo del espectro que en el rojo/verde, aunque la correlación entre la pérdida de la visión del color, la magnitud de la excavación y los defectos de campo visual es extremadamente variable.

Durante unos años se puso bastante énfasis en la perimetría de color, pero su uso clínico, como técnica de rutina parece de dudosa utilidad. Cada vez hay más autores que discuten la sensibilidad, especificidad y estabilidad de los resultados.

La técnica SWAP (Short Wavelength Automated Perimetry)<sup>107, 108</sup> de Humphrey pretende aislar los mecanismos sensitivos al color de onda-corta (azul). Emplea estímulos violeta-azul de 440nm y tamaño de Goldmann V, con un tiempo de presentación de 220 milisegundos, proyectados sobre un fondo fotópico luminoso de color amarillo (315asb y 53nm). El umbral para estos estímulos puede ser determinado en los 30 grados centrales del campo visual, usando los programas perimétricos y las mallas de puntos aplicados en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

la perimetría de umbral luminoso diferencial. Esta técnica está disponible en el perímetro Humphrey, y tiene su equivalente en el Octopus 101.

Numerosos autores afirmaron que el método era más sensible que la perimetría convencional para la detección de defectos en glaucomas incipientes, y aún más preciso a la hora detectar defectos precoces. Otros insistieron en que es igual de eficaz que la perimetría convencional para defectos profundos.<sup>109, 110</sup> La verdad es que si hacemos una media de las sensibilidades y especificidades encontradas por los diferentes autores, los valores no difieren mucho de los calculados para la perimetría convencional de umbral luminoso blanco.<sup>111,112,113,114</sup>

Rossetti<sup>115</sup> opina que esta técnica tiene un mayor efecto aprendizaje que la perimetría blanco-blanco, y Blumenthal<sup>116</sup> que la fluctuación a largo plazo es mayor. Otras desventajas son una mayor pérdida con la edad, una gran variabilidad interindividual y una disminución en el rango dinámico habitual para Humphrey.<sup>117,118</sup> A esto se añaden los problemas que presenta la absorción del cristalino que, aunque pueden ser corregidos, exigen de una metódica harto compleja.<sup>119</sup> Todos estos inconvenientes han hecho que un método que en un principio parecía muy prometedor no se haya implantado de manera rutinaria en la clínica y que incluso haya desaparecido como tema principal de la investigación psicofísica en el glaucoma.

En resumen: se ha confundido ruido con señal. Tengamos en cuenta, que al usar dos longitudes de onda diferentes para los estímulos y para el fondo, se miden umbrales absolutos y no diferenciales, con lo cual la ley de Weber-Fechner en que se basa la perimetría, pierde su sentido y la estabilidad de los resultados es mucho menor. Más que las publicaciones en su contra, el abandono de su utilización por quienes la defendieron de forma vehemente, es garantía de que se trató más de un espejismo, una moda, o un método de promoción, que de una realidad.

98

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**3.- Percepción del contraste temporal.**

El contraste temporal también ha sido propuesto como función de las células magnocelulares, que podrían dañarse precozmente en la enfermedad. Estas células parecen encargarse de los contrastes espaciales bajos y temporales altos. Hay diferentes técnicas que estudian el contraste temporal en la visión periférica:

La frecuencia de fusión de parpadeo (Flicker Fusion Frequency o FFF)<sup>120</sup> examina la capacidad del sistema visual para interpretar un estímulo puntual parpadeante como fijo, según se muestra a diferentes frecuencias y para un nivel de contraste concreto a lo largo del campo visual.

Cuando se calcula el umbral de contraste para estímulos parpadeantes a una resolución espacial fija, hablamos de perimetría de modulación temporal o TMP (Temporal Modulation Perimetry).<sup>121</sup> En el capítulo referente a la estrategia TOP ya hemos hecho referencia a los resultados de esta técnica que se podrían resumir en: habilidad para el diagnóstico precoz e incapacidad para medir progresión.

Un caso especial de estudio de las funciones de contraste temporal es la técnica de ilusión de doble frecuencia (FDT o Frequency Doubling Technique).<sup>122</sup> La técnica se sirve de la ilusión visual que se produce al invertir continuamente estímulos de barras sinusoidales en fase y contrafase a una velocidad determinada. La ilusión consiste en la percepción de barras al doble de resolución espacial. Será comentada con mayor detalle en un apartado específico.

**4.- Percepción del movimiento.**<sup>123</sup>

La percepción del movimiento es otra función temporal en la que además existe desplazamiento espacial del estímulo. También parece estar mediada por el sistema magnocelular. Han sido numerosas las técnicas desarrolladas para medir los umbrales de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

detección y reconocimiento del movimiento en el campo visual. Algunos ejemplos son la perimetría de puntos aleatorios (Random Dots Perimetry o RDP),<sup>124</sup> los umbrales de detección de movimiento (Motion Detection Thresholds o MDT),<sup>125</sup> la perimetría de umbral de desplazamiento (Displacement Thresholds Perimetry)<sup>126</sup> o DTP y los umbrales de detección de contraste de patrones móviles (Contrast Detection Thresholds of Moving Patterns o CDTMP).<sup>127</sup>

### 5.- Perimetría de ruido blanco.<sup>128</sup>

Este procedimiento fue descrito por Aulhorn y Köst en la Universidad de Tübingen. Consiste en la utilización de un tubo de rayos catódicos para producir el fenómeno de "ruido blanco" o "nieve", al mostrar múltiples puntos blancos y negros con disposición aleatoria a alta frecuencia temporal, de manera similar a la pantalla de un televisor sin sintonizar. Cuando un sujeto con un escotoma absoluto en el campo visual central observa esta imagen, es capaz de percibirlo como un área carente de visión.

100

### 6- Perimetría oculocinética.<sup>129</sup>

Esta técnica perimétrica fue desarrollada por Damato en 1985 y consiste en una pantalla tangente blanca con 26 puntos de fijación numerados y colocados con respecto a un punto negro central que constituye el estímulo. Mirando a los diferentes puntos de fijación, el paciente señala aquellos en los que deja de percibir el estímulo. Aunque el autor defiende su reproducibilidad y sensibilidad, así como su bajo costo, nuestro grupo ha demostrado su baja fiabilidad, ya que no se controla ni la luminosidad ni el tiempo de presentación del estímulo, y tampoco se tiene información de la fijación del paciente.<sup>130</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**7.- Tecnología de doble frecuencia (Frequency doubling Techique: FDT y Humphrey Matrix).**

La Tecnología de Doble Frecuencia (Frequency doubling technology o FDT) se basa en una ilusión que ocurre cuando mallas sinusoidales son moduladas a altas frecuencias temporales, conduciendo a la falsa percepción de que la imagen parezca tener el doble de su frecuencia espacial.<sup>131</sup>

Existen dos instrumentos en el mercado. El primero fue comercializado por Welch Allyn, y el segundo (Humphrey Matrix) por Carl Zeiss Meditec. El primero usa la estrategia MOBS y dos tipos de examen, C-20 con 17 puntos en un radio de 20 grados y N-30 que incorpora dos puntos nasales por encima y debajo del meridiano horizontal. Aunque algunos trabajos indican su utilidad como método de screening,<sup>132, 133, 134, 135</sup> o incluso recientemente se ha defendido para medir progresión,<sup>136, 137</sup> no se ha impuesto en la clínica, probablemente debido a su alta fluctuación.<sup>138</sup>

101

La segunda generación, el Humphrey Matrix FDT, presentó nuevas características, como control de la fijación y mayor resolución espacial, con exámenes 24-2 (54 puntos), 30-2, 10-2, y otro macular, con las estrategias MOBS y ZEST, control de colaboración del paciente con falsos positivos y negativos.<sup>139</sup> Con esta segunda generación se han encontrado buenas correlaciones con la perimetría estándar (SAP).<sup>140, 141, 142</sup> Su utilidad parece estar más en la facilidad de su utilización que en su precocidad.<sup>143</sup>

**8.- Perimetría PULSAR.**

La perimetría PULSAR fue diseñada por nuestro grupo entre los años 1998 y 2002 y actualmente se incorpora en el perímetro Octopus 600 (Haag-Streit, Berna, Suiza) (Figura 7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

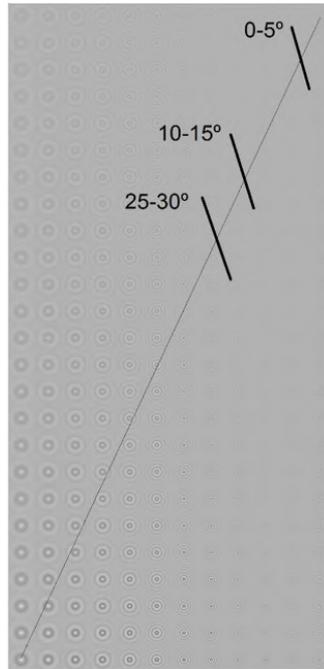


**Figura 7.- El perímetro Octopus 600 que funciona con estímulo Pulsar.**

Tras resultados iniciales con estímulos flicker y perimetría TOP,<sup>144</sup> observando que se afectaban de manera precoz en el glaucoma, pero no mostraban un defecto progresivo, sino absoluto, diseñamos un tipo de estímulo perimétrico isoluminante con el fondo, sin bordes abruptos y que permitía su modulación en resolución espacial y contraste, pudiéndose mostrar estático, con modulación espacial en fase y contrafase o con movimiento centrífugo y en escala de grises, de azul, de verde o de rojo.<sup>145</sup> Tras múltiples pruebas con sus diferentes variantes, se observó que la sensibilidad al contraste periférico se afectaba en el glaucoma de forma evidente, al igual que se había observado en la visión central.<sup>146</sup> Esto nos dio pie a diseñar una escala en la que se modificaba el contraste y la resolución espacial de manera escalonada, acercándose a la curva de sensibilidad al contraste de manera perpendicular (Figura 8).<sup>147</sup>

102

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29



**Figura 8. Escala de estímulos Pulsar. La línea delgada muestra la dirección de los 36 estímulos “src” utilizados, que varían en frecuencia espacial (eje X) y contraste (eje Y). Las líneas gruesas muestran los límites aproximados de la visión normal para diferentes exentricidades.**

Al añadirle al estímulo modulación temporal en fase y contrafase, conseguimos una tarea crítica para el sistema visual, que aborda al mismo tiempo los sistemas magno y parvocelular, manteniéndose la respuesta del paciente lo suficientemente sencilla como para que el examen pueda ser abordado con al menos la misma facilidad que la perimetría estándar blanco-blanco. Al presentar el estímulo con la estrategia TOP, se consigue también que el examen sea lo suficientemente corto para no cansar al paciente y para poder aplicarla a la clínica diaria.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Varios trabajos han demostrado la utilidad del examen en el glaucoma inicial<sup>148, 149, 150, 151, 152, 153</sup> en el glaucoma congénito<sup>154</sup> y en el estudio de la progresión de la enfermedad,<sup>155, 156</sup> así como menor fluctuación<sup>157</sup> que la perimetría blanco-blanco. Incluso se ha comprobado recientemente que el OCT no posee una mayor capacidad que Pulsar para el diagnóstico precoz.<sup>158</sup>

Para obtener buenos resultados es necesaria una agudeza visual relativamente buena y al llegar al ser una estrategia de diagnóstico precoz, alcanza el tope de su rango dinámico antes que la perimetría convencional, con lo que para glaucomas avanzados, puede hacerse necesario prescindir de los estímulos más periféricos.<sup>159</sup>

### 9.- HEP.

Es un perímetro que usa estímulos parpadeantes a 15 Hz, modulados en contraste, que producen la ilusión de un borde entre dos áreas de puntos aleatorios<sup>160</sup> con una estrategia que denominan ASTA (Adaptive Staircase Thresholding Algorithm). Tiene menor rango dinámico que la perimetría convencional y elevados efectos fatiga y aprendizaje.<sup>161, 162</sup>

104

### 10.- Perimetría cinética automática.<sup>163, 164, 165, 166</sup>

No dedicaremos demasiado espacio a éste capítulo, por considerer a esta idea una auténtica pérdida de tiempo, promovida por quienes ignoran el trasfondo de las ventajas de todo tipo que ha aportado la perimetría estática, y que el estudio del campo visual ha de afrontarse, esencialmente, como una taréa probabilística.

### 11.- Perimetría Rarebit.

La perimetría Rarebit utiliza estímulos supraumbral sobre fondo oscuro en un computador calibrado.<sup>167</sup> El paciente debe pulsar 0, 1 ó 2 veces, según los estímulos percibidos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Aunque se ha defendido su utilidad diagnóstica,<sup>168</sup> y es un programa gratuito aplicable a cualquier computador, en nuestra opinión exige un grado de colaboración que lo hace inviable para la población general.

### 12.- Pupillographic objective perimetry (MFPOP).

Este es un tipo de perimetría objetiva desarrollada en Australia por el grupo de Maddess<sup>169</sup> y comercializado bajo el nombre de NuCoria Field Analyzer (nCFA). Utiliza imágenes de video para analizar pequeños cambios en el tamaño pupilar que ocurren como respuesta a estímulos que se muestran simultáneamente en ambos ojos.

El instrumento da información tanto de sensibilidad (amplitud de la señal) como de retraso de la respuesta. Se ha usado no solo para estudios de glaucoma,<sup>170</sup> sino también de retinopatía diabética,<sup>171</sup> degeneración macular asociada a la edad etc.<sup>172</sup>

105

### 13.- Electrofisiología.

El electro-retinograma (ERG) y los potenciales evocados visuales (VEP) son dos técnicas que ofrecen una evaluación objetiva de la función visual, de la integridad de la retina y del nervio óptico. Así como los exámenes psicofísicos, son métodos no invasivos. Se diferencian de éstos últimos en ser procedimientos objetivos, ya que las respuestas neurales eléctricas son registradas directamente, sin mediar respuestas elaboradas por parte del paciente.

Hay dos formas de ERG, el de flash y el de estímulo estructurado (pattern, “damero” o PERG). El ERG de estímulo estructurado ha sido capaz de ofrecer resultados prometedores, reflejando el daño de las células ganglionares y sus axones en el glaucoma.<sup>173</sup> Los resultados del VEP dependen principalmente de la función del nervio óptico, aunque también parecen aportar resultados interesantes sobre el daño

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

glaucomatoso,<sup>174,175,176</sup> estando además relacionado con la progresión de la pérdida de fibras nerviosas.<sup>177</sup>

Para realizar el electro-retinograma de flash, se presenta una luz breve de manera uniforme sobre toda la retina (estimulación Ganzfeld) en un ojo previamente adaptado a la oscuridad. Por lo tanto, el ERG mide la respuesta masiva de la retina a un estímulo luminoso transitorio. Un electrodo colocado en la córnea (lente de contacto, anillo de oro, etc.), con conexión a un amplificador y a un ordenador, son los encargados de recoger y guardar la medida del potencial eléctrico desencadenado por los diferentes tipos de células retinianas. Los componentes principales de la respuesta son la onda "a" (onda de polaridad negativa), que es generada por los fotorreceptores y la onda "b" (de polaridad positiva), producida por los elementos de la retina interna. Las células de Müller y bipolares son los principales responsables de la respuesta del ERG, mientras que las ganglionares, que tienen una respuesta del tipo "todo o nada", aportan bastante poco. Por esta razón, ambas ondas no son útiles para distinguir pacientes glaucomatosos de sujetos normales.<sup>178</sup>

106

Los parámetros medidos en la onda de respuesta son ante todo las latencias (L) y las amplitudes, que serán positivas (P) o negativas (N) dependiendo de si se corresponden con un valle o con un pico respectivamente.

Por su parte el electroretinograma de estímulo estructurado (Pattern ERG o PERG) permite realizar un estudio electrofisiológico topográfico y fue descrito por primera vez en 1964 por Riggs.<sup>179</sup> Como su nombre indica, hace uso de estímulos estructurados como barras u ondas sinusoidales, aunque el más común es el que se asemeja a un tablero de ajedrez. Tras el desarrollo del electrodo con recubrimiento de oro diseñado por Arden,<sup>180</sup> su uso se volvió más sencillo y se generalizó, aunque siguió siendo muy sensible a factores intercurrentes tales como el parpadeo y los movimientos oculares. Este tipo de ERG ha dado resultados más prometedores que el de flash en el diagnóstico de pacientes con glaucoma.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Maffei y Florentini<sup>181</sup> demostraron que la integridad de las células ganglionares retinianas es esencial para conseguir una respuesta normal a este tipo de ERG. Estos autores encontraron que la respuesta al PERG está ausente en ojos de gatos con daño en el nervio óptico, causando la consecuente lesión retrógrada sobre las células ganglionares. Se ha confirmado posteriormente que estas células no son las únicas responsables de la respuesta al PERG, sino que existen múltiples factores añadidos, ya que se ha verificado la existencia de respuestas residuales al PERG en casos parecidos de daño en las células ganglionares.<sup>182,183</sup>

En este sentido, el inventor del “electroretinograma multifocal VERIS” (*Visual Evoked Response Imaging System*) supone que hay una información retrógrada del nervio óptico hacia la retina que es captada por el ERG. VERIS es un complejo sistema de ERG multifocal que consiste en una unidad de control, un amplificador, un sensor de control fotométrico, electrodos de lente de contacto y un sofisticado software para la grabación e interpretación de los resultados. El estímulo consiste en un patrón de 61 a 241 hexágonos que cambia de manera pseudo-aleatoria y que cubre alrededor de 25 grados centrales del campo visual. Recientemente se ha comprobado su correlación con el espesor de la capa de fibras nerviosas medido mediante OCT.<sup>184</sup>

El PERG proporciona una respuesta promediada de todas las inversiones del estímulo estructurado. El componente lineal de la respuesta se promedia dando un valor de cero y mostrando únicamente la segunda respuesta armónica no lineal o respuesta de frecuencia doble, lo que apunta a que debe ser originada en las células ganglionares.<sup>185</sup>

Después de numerosos estudios, se admite que esta respuesta depende principalmente de dos factores del estímulo: la luminancia y la estructura. El parámetro de luminancia produce una respuesta lineal, similar a la conseguida con el ERG de flash.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Los estudios llevados a cabo por el Prof. Honrubia López<sup>186</sup> han encontrado una reducción en las amplitudes medias de las ondas del ERG de estímulo estructurado en ojos sospechosos de padecer glaucoma, si se las compara con ojos normales. No obstante, no se registró ningún cambio en los picos de las ondas. Estos mismos estudios no detectaron diferencias importantes en las latencias de las respuestas. Las diferencias más importantes entre ojos normales y glaucomatosos fueron valores de N95 menor que 1 miliV y P50 menor que 1.1 miliV en el 58% de los ojos con riesgo moderado y el 40% de los ojos con riesgo bajo (en ojos normales nunca son tan bajos). Estas investigaciones también coinciden en observar que un sólo parámetro electrofisiológico anormal no es suficiente para el diagnóstico de glaucoma. La combinación de dos o tres amplitudes anormales (P50, P95) parece ser un criterio más fiable.

Aunque un estudio topográfico totalmente objetivo parece un gran avance en las técnicas de diagnóstico, su variabilidad es aún tan grande y la amplitud de las respuestas en el campo periférico parece todavía tan limitada, que su uso, de momento y a la espera de perfeccionamientos en la técnica, parece ser útil tan solo en pacientes con colaboración baja y defectos profundos. Sin embargo, en estudio selectivo de la respuesta electrofisiológica macular con la técnica denominada Photopic Negative Response (PhNR) se ha encontrado correlacionada con la densidad de células ganglionares evaluadas por OCT.<sup>187</sup>

Los potenciales evocados visuales (Visual Evoked Potentials o VEP) son respuestas eléctricas de la corteza cerebral a la estimulación visual. Se miden mediante electrodos colocados en la calota craneal, sobre las principales áreas visuales. El estímulo más usado es el mismo que para el PREG, un tablero de ajedrez de contraste alto en continua inversión. También se usan mallas de barras sinusoidales de 10 ó 15 grados. La mayor parte de la respuesta corresponde a la estimulación macular,<sup>188</sup> por lo que el defecto glaucomatoso suele detectarse cuando existe un daño foveal difuso, pero no cuando los defectos son paracentrales y localizados, como es típico en la enfermedad.

108

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Los VEP detectarían el defecto glaucomatoso al medir la función del nervio óptico y, por tanto, de las células ganglionares. Pero de momento, los trabajos sobre VEP en el glaucoma no han conseguido grandes resultados. No se ha demostrado que proporcionen información precoz con respecto a la perimetría. En el glaucoma avanzado sí se registran claras anomalías en los resultados, pero no son suficientemente amplios como para poder ser considerados fiables en pacientes individuales. Sin embargo, las comparaciones entre ojos con glaucoma asimétrico sugieren que puede ser lo bastante sensible como para determinar progresión. Al contrario que para los PERG, el retraso de la onda parece ser un parámetro más fiable que la amplitud.<sup>189</sup>

En esencia, el principal esfuerzo en la electrofisiología se centra de momento en torno al desarrollo de modelos y técnicas matemáticas que permitan entender las consecuencias de pérdidas neurofisiológicas específicas, como es el caso del glaucoma.<sup>190</sup>

109

## BIBLIOGRAFIA

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107: 453-464.
2. González de la Rosa. La exploración automática del campo visual. Nilo Industria gráfica. Madrid, 1989.
3. Kaiser HJ, Flammer J. Visual field atlas. University Eye Clinic Basel (ed). Buser Printing Company. Basel, 1992.
4. Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold; the short-and long-term fluctuation in patients glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 704-706.
5. Traquair HM. An introduction to clinical perimetry. HM Traquair & NM Dott (ed). Henry Kimpton. London, 1942.
6. Funkhouser AT, Fankhauser F. A comparison of the mean defect and mean deviation indices within the central 28 degrees of the glaucomatous visual field. *Jpn J Ophthalmol.* 1990; 34: 414-420.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

7. Pearson PA, Baldwin LB, Smith TJ. The relationship of mean defect to corrected loss variance in glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmologica* 1990; 200:16-21.
8. Bebie H, Flammer J, Bebie TH. The cumulative defect curve: separation of local and diffuse components of visual field damage. *A V Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1989; 227: 9-12.
9. Bengtsson B, Heijl A. False-negative responses in glaucoma perimetry: indicators of patient performance or test reliability? *Inv Ophthal Vis Sci.* 2000; 41: 2201–2204.
10. Strasburger H, Rentshler I. Contrast-dependent dissociation of visual recognition and detection fields. *Eur J Neurosci.* 1996; 8: 1787-1791.
11. Wall M, Doyle CK, Eden T, Zamba KD, Johnson CA. Size threshold perimetry performs as well as conventional automated perimetry with sizes III, V, and VI for glaucomatous detection loss. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2013, 54: 3975-3983.
12. Wild JM, Dengler-Harles M, Searle AE, O'Neill EC, Crews SJ. The influence of the learning effect on automated perimetry in patients with suspected glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1989; 67: 537-545.
13. Kulze JC, Stewart WC, Sutherland SE. Factors associated with a learning effect in glaucoma patients using automated perimetry. *Acta Ophthalmol.* 1990; 68: 681-686.
14. Fankhauser F. Problems related to the design of automatic perimeters. *Doc Ophthalmol.* 1979; 47: 89-138.
15. Fujimoto N, Adachi-Usami E. Effect of number of test points in automated perimetry. *Am J Ophthalmol.* 1992; 113: 317-320.
16. Hudson C, Wild JM, O'Neill E. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35: 268-280.
17. Pareja Rios A, González de la Rosa M, Losada M. Efectos de la duración de la perimetría sobre el diagnóstico de glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1996; 70: 257-262.
18. Pareja A, González de la Rosa M. Efecto del uso de estímulos acústicos en perimetría. *Arch Soc Can Oftal.* 2000; 11: 3-6.
19. Asman P, Heijl A. Diffuse visual field loss and glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1994; 72: 303-308.
20. Corallo G, Zingirian M, Gandolfo E, Capris P, Rolando M, Fioretto M, Cerrutti S, Lester M. Updating the role of diffuse field loss in glaucoma diagnosis. In Wall M & Wild J (ed). *Perimetry Update 1994/1995.* Kugler Publ. Amsterdam, 1995; 283-287.
21. Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold; the short and long term fluctuation in patients with glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 704-706.
22. Hass AL, Leblanc RP. The significance of the peripheral visual field in detecting early visual field changes in glaucoma. In Wall M y Wild J (ed). *Perimetry Update 1994/1995.* Kugler Publ. Amsterdam, 1995; 269-270.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

23. Heijl A, Drance SM. Changes in differential threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67: 512-516.
24. Meyer JH, Guhlmann M, Funk J. Does the blind spot enlarge in early glaucoma. XII International Perimetric Society Meeting. Würzburg. Junio, 1996.
25. Duggan C, Sommer A, Auer C, Burkhard K. Automated differential threshold perimetry for detecting glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 1985; 100: 420-423.
26. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. *Arch phthalmol*. 1992; 110: 812-819.
27. Gonzalez de la Rosa M, García Feijoo J. La frecuencia topográfica global de los defectos en el glaucoma. En recuerdo de Erich Seidel (1882-1949). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2011; 86: 39-41.
28. Minckler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1980; 98: 1630-1636.
29. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 1154-1158.
30. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99: 137- 143.
31. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Saunders WB (ed). Philadelphia, 1971.
32. González de la Rosa M, González Hernández M, Abrales M, Azuara-Blanco A. Quantification of inter-point topographic correlations of threshold values in glaucomatous visual fields. *Journal of Glaucoma*. 2002; 11: 30-34.
33. González de la Rosa MA, Arias A, Morales J, García Sánchez J. El campo visual. In: *Diagnóstico precoz del glaucoma*. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Talleres Gráficos Edelvives. Madrid, 1997.
34. Heijl A, Krakau CET. An automatic perimeter for glaucoma visual field screening and control. *A V Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1975; 197: 13-23.
35. Diestelhorst M, Weber J, Gau M. The follow-up of glaucoma with a reduced set of test points. In Wall M & Wild J (ed). *Perimetry Update 1992/1993*. Kugler Publ. Amsterdam, 1993; 147-148.
36. Funkhouser A, Fankhauser F, Hirschbrunner H. A comparison of three methods for abbreviating G1 examinations. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 288-294.
37. Flanagan J, Moss ID, Wild J, Hudson C, Prokopich L, Whitaker D, O'Neill. Evaluation of FASTPAC, a new strategy for threshold estimation with the Humphrey field analyzer. *A V Graefe's Arch Ophthalmol*. 1993; 231: 465-469.
38. Weber J. Eine neue Strategie für die automatisierte statische Perimetrie. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 37-40.
39. Klimastcha T, Weber J. Test time and efficiency of the dynamic strategy in glaucoma perimetry. In Wall M & Wild J (ed). *Perimetry Update 1994/1995*. Kugler Publ. Amsterdam, 1995; 259-261.
40. O'Donnell NP, Birch MK, Wishart PK. Fastpac error is within the long term fluctuation of standard Humphrey Thershold visual field testing. In Wall M & Wild J (ed). *Perimetry Update 1994/1995*. Kugler Publ. Amsterdam. 1995; 231-237.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

41. González de la Rosa M, Losada MJ, M, Morales J. G1-Tendency Oriented Perimetry (TOP): Introduction and comparison with G1-Standard Bracketing. En Wall M & Wild J (eds), Perimetry Update 1998/1999, Kugler Publ. The Hague, The Netherlands, 1999; 43-49.
42. González de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, Papst E, Papst N, Seiler T, Matsumoto Ch, Lachkar Y, Mermoud A, Prünke Ch. Multicenter evaluation of Tendency Oriented Perimetry (TOP) using the G1 grid. Eur J Ophthalmol. 2003. 13: 32-41.
43. González de la Rosa M, Bron A, Morales J, Sponkel WE. TOP Perimetry: a theoretical evaluation. Vision Res (Suppl). 1996; 36: 88-88.
44. Martínez A, Pareja A, Mantolan C, Sánchez M, Cordoves L, González de la Rosa M. Results of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in normal population. Vision Res (Suppl) 1996; 36: 153-153.
45. González de la Rosa M, Martínez A, Sánchez M, Mesa C, Cordovés L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 perimeter. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 1996/1997. Kugler Publications. Amsterdam. 1997; 119-123.
46. Manuel González de la Rosa, Javier Rodríguez, Manuel Rodríguez. Flicker-TOP perimetry in normals, patients with ocular hypertension and early glaucoma. En Wall M & Wild J (eds), (ed.) Perimetry Update 1998/1999, Kugler Publ. The Hague, The Netherlands. 1999; 59-66.
47. González de la Rosa M, Martínez Piñero A, González Hernández M. Reproducibility of the TOP algorithm results versus the ones obtained with the bracketing procedure. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 1998/1999. Kugler Publications. Amsterdam. 1999; 51-58.
48. Martínez Piñero A, Rodríguez J, Serrano M, González de la Rosa M. Reproducibility and accuracy of Tendency Oriented Perimetry (TOP). Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 1998; 39: 23-23.
49. González de la Rosa M, Losada MJ, Serrano M, Morales J. G1-Tendency Oriented Perimetry (TOP): Introduction and comparison with G1-Standard Bracketing. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 1998/1999. Kugler Publications. Amsterdam: 1999; 35-41.
50. González de la Rosa M, Rodríguez J, Rodríguez M. Flicker-TOP perimetry in normals, patients with ocular hypertension and early glaucoma. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 1998/1999. Kugler Publications. Amsterdam. 1999; 51-58.
51. Rodríguez J, Cordobés L, Abreu A, González de la Rosa M. TOP-Flicker fluctuation in ocular hipertensión. In: Mills RP & Wall M (ed). Perimetry Update 2000/2001. Kugler Publications. Amsterdam. 2001; 149-153.
52. Takada S, Matsumoto C, Okuyama S, Iwagaki A, Otori T. Comparative evaluation of four strategies (Normal, 2Level, Dynamic, TOP) using the automated perimeter Octopus 1-2-3. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 1998/1999. Kugler Publications. Amsterdam. 1999; 25-34.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

53. Dannheim F, Zeysig S. Comparison of TOP and Normal Threshold Strategy: Examples. 6th International OCTOPUS Users' Visual Field Symposium, Lugano: Septiembre 1998.
54. Morales J, Weitzman M, Gonzalez de la Rosa M. A preliminary comparison between Tendency Oriented Perimetry (TOP) and Traditional Threshold Perimetry. *Ophthalmology*. 2000; 107: 134-142.
55. González de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, Papst E, Papst N, Seiler T, Matsumoto Ch, Lachkar Y, Mermoud A, Prünke Ch. Multicenter evaluation of Tendency Oriented Perimetry (TOP) using the G1 grid. *Eur J Ophthalmol*. 2003; 13: 32-41.
56. Lachkar Y, Barrault O, Lefrancois A, Demailly P. Rapid Tendency Oriented Perimeter (TOP) with the Octopus visual field analyzer. *J Fr Ophtalmol*. 1998; 21: 180-184.
57. Horikoshi N, Osako M, Goto H, Tamura Y, Okano T. Clinical evaluation of Tendency Oriented Perimetry in Octopus perimeter. *Japn J Clin Ophthalmol*. 1999; 53: 889-893.
58. Gore A, McCleary D, Comer G. A comparison of the Octopus TOP strategy and normal strategy. *J Am Ac Optom*. 1999; 76: 69-69.
59. González Hernandez M, Martínez Piñero A, Fariña FJ, González de la Rosa M. Relation between the mean defect and the loss variance in TOP and bracketing perimetric strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1999; 40: 68-68.
60. Horikoshi NC, Osako M, Goto H, Tamura Y, Okano T. Reproducibility of Thendancy Oriented Perimetry (TOP) for the Octopus Perimeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1999; 40: 68-68.
61. Maeda H, Nakamura M. A new rapid perimetric test with Dynamic strategy and a Tendency Oriented Perimetry program (TOP) to detect glaucoma. *Folia Ophthalmol Japn*. 1999; 50: 715-720.
62. Dubay HB, Cyrlin MN, Rosenshein JS, Tressler CS. Comparison of Tendency Oriented Perimetry (TOP) fast strategy for program 32 and the glaucoma programs (G1, G2) on the Octopus perimeter vs the Humphrey Visual Field Analyzer program 24-2 in glaucoma suspects and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1999; 40: 842-842.
63. Bass SJ, Abraham-Cohen J, Feldman J, Wyatt H. Humphrey SITA Vs Octopus TOP in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 2000; 41: 88-88.
64. Azuara-Blanco A, King AJW, Taguri A. Comparison of two fast strategies for visual field assessment in glaucoma: Humphrey's SITA-Fast and Octopus' TOP. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 2000; 41: 88-88.
65. García-Feijoo J, Gallardo Sánchez LM. Hallazgos con perimetría de parpadeo y estrategia TOP en pacientes con glaucoma asimétrico, hipertensos oculares y población normal. 76 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Octubre, 2000.
66. Rodríguez J, Cordobés L, Abreu A, González de la Rosa M. TOP-Flicker fluctuation in ocular hipertensión. In: Wall M and Mills RP, eds. *Perimetry Update 2000/2001*. Kugler Publ. Amsterdam. 2001; 149-153.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

67. Rodríguez J, García M, González-Hernández M, González de la Rosa M. NORMAL RELATIONSHIP BETWEEN LUMINOUS THRESHOLD AND CRITICAL FLICKER FUSION FREQUENCY. In: DB Henson and M Wall (eds). Perimetry Update 2002/2003. Kugler Publications. The Hague. 2004; 341-344.
68. Fabre K, Michiels I, Zeyen T. The sensitivity and specificity of TOP, FDP and GDx in screening for early glaucoma. Bull Soc Belge Ophthalmol. 2000; 275: 17-23
69. Hutchings N, Archibald SK, Killoran JA, Flanagan JG. Performance evaluation of Octopus standard and TOPS algorithms in White-on-White & Blue Yellow perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 2000; 41: 284-284.
70. Ayala E, Sánchez M, González-Hernández M, González de la Rosa M. White-White, Blue-Yellow and Blue-Blue perimetry in normal subjects. XIV International Perimetric Society Meeting; Halifax; 2000.
71. González de la Rosa M, Mesa F, Arteaga V, González-Hernández M. Second generation of the Tendency Oriented Perimetry algorithm: TOP+. In: Wall M & Will J (ed). Perimetry Update 2000/2001, Kugler Publ. The Hague, The Netherlands, 2001: 155-159.
72. Scherrer M1, Fleischhauer JC, Helbig H, Johann Auf der Heide K, Sutter FK. Comparison of tendency-oriented perimetry and dynamic strategy in octopus perimetry as a screening tool in a clinical setting: a prospective study. Klin Monbl Augenheilkd. 2007; 224 : 252-254.
73. Anderson AJ. Spatial Resolution of the Tendency-Oriented Perimetry Algorithm. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003, 44: 1962-1968.
74. Gonzalez de la Rosa M, García Feijoo J. La frecuencia topográfica global de los defectos en el glaucoma. En recuerdo de Erich Seidel (1882-1949). Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86: 39-41.
75. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M. A strategy for averaged estimates of visual field threshold: Spark. J Glaucoma. 2013; 22: 284-289.
76. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. Acta Ophthalmol Scand. 1997; 75: 368-375.
77. King-Smith PE, Grigsby SS, Vingrys AJ, Benes SC, Supowit A. Efficient and unbiased modifications of the QUEST threshold method: Theory, simulations, experimental evaluation and practical implementation. Vision Research. 1994; 34; 885-912.
78. Watson A. QUEST: A Bayesian adaptive psychometric method. Perception & Psychophysics. 1983; 33, 113-120.
79. Turpin A, McKendrick AM, Johnson CA, Vingrys AJ. Development of efficient threshold strategies for frequency doubling technology perimetry using computer simulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 322-331.
80. Turpin A, McKendrick AM, Johnson CA, Vingrys AJ. Performance of efficient test procedures for frequency-doubling technology perimetry in normal and glaucomatous eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 709-715
81. González de la Rosa M, Abreu Reytez JA, González Sierra MA. Rapid assessment of the visual field in glaucoma using an analysis based on multiple correlations. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1990; 228: 387-391.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

82. García-Sánchez J, García-Feijó J, Arias A. Correlation between the nerve fiber analyser and the Delphi perimeter in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1997; 38: 835-835.
83. de la Rosa MG, Gonzalez-Hernandez M. A Strategy for Averaged Estimates of Visual Field Threshold: Spark. *J Glaucoma*. 2013; 22(4):284 -289
84. Manuel Gonzalez de la Rosa, Oculus Spark: Ein neuer Trend in der Gesichtsfelduntersuchung, *Z. prakt. Augenheilkd*. 2013; 34: 11-12.
85. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Garcia M, Rodriguez de la Vega R, Diaz-Aleman T, Rios AP. OCULUS-SPARK Perimetry Compared with Three Procedures of Glaucoma Morphologic Analysis (GDx, HRT and OCT). *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23:316-323.
86. Matsumoto C, Yamao S, Nomoto H, Takada S, Okuyama S, Kimura S, Yamanaka K, Aihara M, Shimomura Y. Visual field testing with head-mounted perimeter 'imo'. *PLoS One*. 2016; 11: e0161974.
87. Kong YXG, He M, Jona, Crowston JG, Vingrys AJ. A Comparison of Perimetric Results from a Tablet Perimeter and Humphrey Field Analyzer in Glaucoma Patients *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5: 2-2.
88. Jimenez-Roman J, Costa. *Glaucoma suspect book*. The frontier. Elsevier, México, 2016.
89. Artes PH, O'Leary N, Hutchison DM, Heckler L, Sharpe GP, Nicoleta MT, Chauhan BC. Properties of the statpac visual field index. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 4030-4038.
90. Diaz-Aleman VT, Anton A, Gonzalez de la Rosa M, Johnson ZK, McLeod S, Azuara-Blanco A. Detection of Visual Field Deterioration by Glaucoma Progression Analysis and Threshold Noiseless Trend Programs. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93: 322-328.
91. Gonzalez de la Rosa M, Armas-Dominguez K, Diaz-Aleman T, Gonzalez-Hernandez M, Jerez-Fidalgo M. Specificity of the program Threshold Noiseless Trend (TNT) for perimetric progression analysis. *Curr Eye Res*. 2010; 35, 302-307.
92. Holló G1, Naghizadeh F. Evaluation of Octopus Polar Trend Analysis for detection of glaucomatous progression. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24: 862-868.
93. Tonagel F, Voykov B, Schiefer U. Konventionelle Perimetrie. Antiquiert oder unverzichtbar für die funktionelle Glaukomdiagnostik? *Ophthalmologe*. 2012; 109: 325-336.
94. Hashimoto S, Matsumoto C, Okuyama S, Takada S, Arimura-Koike E, Shimomura Y. Development of a new fully automated kinetic algorithm (program k) for detection of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 2092-2099.
95. Sullivan-Mee M, Karin Tran MT, Pensyl D, Tsan G, Katiyar S. Prevalence, Features, and Severity of Glaucomatous Visual Field Loss Measured With the 10-2 Achromatic Threshold Visual Field Test. *Am J Ophthalmol*. 2016; 168: 40-51.
96. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Gracitelli CP, Baig S, Medeiros FA. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016; 123: 552-557.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

97. Rossetti L, Digiuni M, Rosso A, Riva R, Barbaro G, Smolek MK, Orzalesi N, De Cilla' S, Autelitano A, Fogagnolo P. Compass: clinical evaluation of a new instrument for the diagnosis of glaucoma. PLoS One. 2015; 10: e0122157.
98. Asaoka R, Iwase A, Hirasawa K, Murata H & Araie M. Identifying “preperimetric” glaucoma in standard automated perimetry visual fields. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 7814-7820.
99. Hodapp E, Parrish II RK, Anderson DR: Clinical decisions in glaucoma. The C.V. Mosby Comp. St. Louis. 1993; 52-61.
100. Gonzalez de la Rosa M, Abreu-Gonzalez R, Rodriguez-Esteve P, Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M. Mismatch (MM). A new disharmony index for diagnosis in the glaucomatous visual field. 22nd International Visual Field Imaging Symposium – Udine. September 27th- 30<sup>th</sup>, 2016.
101. Quigley HA, Sánchez RM, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic glaucoma selectively damage of large optic nerve fibers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28: 913-920.
102. Kothari R, Bokariya P, Singh S, Singh R. Significance of Visual Evoked Potentials in the Assessment of Visual Field Defects in Primary Open-Angle Glaucoma: A Review. Neurosci J. 2013; 2013: 418320.
103. Frisen L. High-pass resolution targets in peripheral vision. Ophthalmology. 1987; 94: 1104-1108.
104. Frisen L. High-pass resolution perimetry. Recent developments. In Wall M & Wild J (ed). Perimetry Update 1988/1989. Kugler Publ;. Amsterdam. 1989; 369-375.
105. Martin-Boglund L, Wanger P. Resolution perimetry in glaucoma follow-up. In Wall M & Wild J (ed). Perimetry Update 1994/1995.. Kugler Publ. Amsterdam. 1995; 181-183.
106. Fishman GA, Krill A, Fishman M. Acquired color defects in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Mod Prob Ophthalmol. 1974; 13: 335-338.
107. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ. Blue-on-yellow perimetry: a five-year overview. In Wall M y Wild J (ed). Perimetry Update 1992/1993. Kugler Publ. Amsterdam. 1993; 459-465.
108. Maeda H, Tanaka Y, Sugiura T, Mizokami K. Blue-on-yellow perimetry on the patients with ocular hypertension. In Wall M y Wild J (ed). Perimetry Update 1996/1997. Kugler Publ. Amsterdam. 1997; 45-48.
109. Tak Yu, Falcao-Reis, F Spileers, Arden W. Peripheral colour contrast. A new scening test for preglaucomatous visual loss. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991; 32: 2779- 2789.
110. Devos M, Devos H, Spileers W, Arden GB. Quadrant Analysis of peripheral colour contrast thresholds can be of significant value in the interpretation of minor visual field alterations in glaucoma suspects. Eye. 1995; 9: 751-756.
111. Polo V, Pablo LE, Abecia E, Pinilla I, Gómez ML, Honrubia FM. Perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC) en el diagnóstico precoz del glaucoma. Diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Talleres Gráficos Edelvives. Madrid. 1997.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

112. Sample PA, Martinez GA, Weinreb RN. Short -wavelength automated perimetry without lens density testing. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118: 632-641.
113. Polo V, Larrosa JM, Pinilla I, Pablo L, Honrubia FM. Optimum criteria for shortwavelength automated perimetry. *Ophthalmology.* 2001; 108: 285-289.
114. Larrosa JM, Polo V, Pablo L, Pinilla I, Fernandez FJ, Honrubia FM. Short-wavelength automated perimetry and neuroretinal rim area. *Eur J Ophthalmol.* 2000; 10: 116-120.
115. Rossetti L, Invernizzi T, Orzalesi N. Evaluation of learning effect in blue-on-yellow perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl).* 1999; 40: 844-844.
116. Blumenthal EZ, Sample PA, Zangwill L, Lee, AC, Kono Y, Weinreb RN. A comparison of long term variability in standard automated perimetry and shortwavelength automated perimetry in stable glaucoma patients. In *Ophthalmol Vis Sci (Suppl).* 1999; 40: 581-581.
117. Hart WM Jr, Silverman SE, Trick GL, Nesher R, Gordon MO. Glaucomatous visual field damage. Luminance and color-contrast sensitivities. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 359-367.
118. Wild JM, Cubbidge RP, Pacey IE, Robinson R. Pointwise analysis of short-wavelength automated perimetry thresholds in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl).* 1996; 37: 4998-4998.
119. Cubbidge RP, Wild JM, Pacey I, Robinson R. The relationship between achromatic and short-wavelength automated perimetry with the standard and Fastpac algorithms. XII International Perimetric Society Meeting. Würzburg. June, 1996.
120. Vo Van Toi, Gorunauer PA, Burckhardt CW. Artificially increasing intraocular pressure causes flicker sensitivity losses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 3: 1567-1574.
121. Casson E, Johnson C, Nelson-Quigg J. Temporal Modulation Perimetry: The effect of Aging and Eccentricity on Sensitivity in Normals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 3096-3102.
122. Johnson C. The frequency doubling illusion as a screening procedure for detection of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl).* 1995; 36: 1567-1567.
123. Ong EL, Zheng Y, Aung T, Tan L, Cheng CY, Wong TY, How A. Performance of the Moorfields motion displacement test for identifying eyes with glaucoma. *Ophthalmology,* 2014, 121: 88-92.
124. Bruyn BD, Orban GA. Human velocity and direction discrimination measured with random dot patterns. *Vision Res.* 1988; 28: 1323-1335.
125. Frizke FW, Poinoosawmy D, Ernst W, Hitchings RA. Peripheral displacement thresholds in normals, ocular hypertensive and glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1987; 49: 447-452.
126. Johnson CA, Marshall D, Eng K. Displacement threshold perimetry in glaucoma using a Macintosh computer system and a 21-inch monitor. In Mills RP & Wall M. *Perimetry Update 1994/1995.* Kugler Publ. Amsterdam. 1995; 103-110.
127. Koenderink JJ, Bouman MA, Bueno de Mesquita AE, Slappendel S. Perimetry of contrast detection thresholds of moving spatial sine wave patterns I. The near

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

- peripheral visual field (eccentricity 0 degrees-8 degrees). J Opt Soc Am. 1978; 68: 845-849.
128. Aulhorn E, Köst G: Rauschfeldkampimetrie. Eine neuartige perimetrische Untersuchungsweise. Klin Monatsbl Augenheilkd 1988; 192:284-288.
  129. Abreu Reyes JA, González de la Rosa M, Sánchez Méndez M, Mesa Moreno CG, Santos Barrera R. Is oculokinetic perimetry useful? Int Ophthalmol 1992; 16: 215-219.
  130. Abreu Reyes JA, González de la Rosa M, Sanchez Mendez M, Mesa Moreno CG, Santos Barrera RJ. Is oculokinetic perimetry useful? Int Ophthalmology 1992; 16: 215-219, 1992.
  131. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. J Opt Soc Am. 1966; 56: 1628-1633.
  132. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. Ophthalmol Clin N Am. 2003; 16: 213-225.
  133. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous field loss. American Journal of Ophthalmology 2000; 129: 314-322.
  134. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. American Journal of Ophthalmology. 1998; 125: 819-829.
  135. Burnstein Y, Elish NJ, Magbalon M, Higginbotham EJ. Comparison of frequency doubling perimetry with humphrey visual field analysis in a glaucoma practice. American Journal of Ophthalmology. 2000; 129: 328-333.
  136. Liu S, Yu M, Weinreb RN, Lai G, Lam DS, Leung CK. Frequency doubling technology perimetry for detection of visual field progression in glaucoma: a pointwise linear regression analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 2862-2869.
  137. Meira-Freitas D, Tatham AJ, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, Medeiros FA. Predicting progression of glaucoma from rates of frequency doubling technology perimetry change. Ophthalmology 2014; 121: 498-507.
  138. Gonzalez-Hernandez M, de la Rosa MG, de la Vega RR, Hernandez-Vidal A. Long-term fluctuation of standard automatic perimetry, pulsar perimetry and frequency-doubling technology in early glaucoma diagnosis. Ophthalmic Res. 2007; 39: 338-343.
  139. Anderson AJ, Johnson CA. Frequency-doubling technology perimetry. Ophthalmol Clin N Am. 2003; 16: 213-225.
  140. Casson R, James B, Rubinstein A, Ali H. Clinical comparison of frequency doubling technology perimetry and Humphrey perimetry. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 360-362.
  141. Artes PH, Hutchison DM, Nicoleta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Threshold and variability properties of matrix frequency-doubling technology and standard automated perimetry in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 2451-2457.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

142. Leeprechanon N, Giangiacomo A, Fontana H, Hoffman D, Caprioli J. Frequency-doubling perimetry: comparison with standard automated perimetry to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143: 263-271.
143. Patyal S, Kotwal A, Banarji A, Gurnadh VS. Frequency doubling technology and standard automated perimetry in detection of glaucoma among glaucoma suspects. *Med J Armed Forces India.* 2014; 70: 332-337.
144. Rodríguez J, Cordobés L, Abreu A, González de la Rosa M. TOP-Flicker fluctuation in ocular hipertensión. In: Wall M and Mills RP, eds. *Perimetry Update 2000/2001.* Kugler Publ. Amsterdam, 2001; 149-53.
145. Gonzalez-Hernandez M, Rios A, Rodriguez M, de la Rosa M. Combined spatial resolution and contrast perimetry in normal subjects. In: Wall M and Mills RP, eds. *Perimetry Update 2000/2001.* Kugler Publ. Amsterdam, 2001; 109-114.
146. Arden GB, Jacobson JJ. A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978; 17: 23-32.
147. Gonzalez-Hernandez M, Fernandez-Vidal A, Garcia-Feijoo J, Gonzalez de la Rosa M. Perimetric measurement of contrast sensitivity functions. In DB Henson and M Wall (eds). *Perimetry Update 2002/2003.* Kugler Publications. The Hague. 2004; 345-352.
148. Gonzalez-Hernandez M, Abreu A, Sanchez M, Gonzalez de la Rosa M. Combined Spatial, Contrast and Temporal Function Perimetry in Early Glaucoma and Ocular Hypertension. In: Henson DB, Wall M, eds. *Perimetry Update 2002/2003.* Kugler Publ.; Amsterdam, 2004; 247-247.
149. Fernandez-Vidal A, Garcia Feijoo J, Gonzalez-Hernandez M, Gonzalez de la Rosa M, Garcia Sanchez J. Primeros hallazgos con perimetría Pulsar en pacientes hipertensos oculares. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002; 77: 321-326.
150. Gonzalez-Hernandez M, Garcia-Feijoo J, Sanchez Mendez M, Gonzalez de la Rosa M. Combined spatial, contrast and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2004; 14: 514-522.
151. Zeppieri M, Brusini P, Parisi L, Johnson CA, Sampaolesi R, Salvetat ML. Pulsar Perimetry in the Diagnosis of Early Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149: 102-112.
152. Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Non-conventional perimetric methods in the detection of early glaucomatous functional damage. *Eye (Lond).* 2010; 24: 835-842.
153. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez Hernandez M, Aguilar Estevez J, Diaz Aleman T, Armas Plasencia R. Diagnostic capability of PULSAR, FDT y HRT-II in glaucoma suspects. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007; 82: 413-422.
154. Sampaolesi R. *The Glaucomas. Vol. I. Pediatric glaucomas.* Springer, Berlin, 2009.
155. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Diaz-Aleman T. Linear regression analysis of the cumulative defect curve by sectors and other criteria of glaucomatous visual field progression. *Europ J Ophthalmol.* 2009; 19: 416-424.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

156. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sanchez-Mendez M, Medina-Mesa E, Rodriguez de la Vega R. Detection of morphological and functional progression initial glaucoma in. Br J Ophthalmol. 2010; 94: 414-418.
157. Gonzalez-Hernandez M, Gonzalez de la Rosa M, Rodriguez de la Vega R, Hernandez-Vidal A. Long-term fluctuation of Standard Automatic Perimetry, Pulsar Perimetry and Frequency-Doubling Technology in early glaucoma diagnosis. Ophthalmic Research 2007; 39: 338-343.
158. Hirasawa H, Takahashi N, Matsumura K, Kasahara N, Shoji N. Utility of structural and functional measurements in detecting early glaucoma. 22nd International Visual Field Imaging Symposium. Udine, September 27th- 30th, 2016.
159. González de la Rosa M, González-Hernández M, García-Feijoo J, Sánchez Méndez M, García-Sánchez J. Comparación del rango de medida de defectos entre la perimetría estandar blanco/blanco y la perimetria Pulsar. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011; 86: 113-117.
160. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Phantom Contours: A New Class of Visual Patterns that Selectively Activates the Magnocellular Pathway in Man. Bull Psychonom Soc. 1991; 29: 391-394.
161. Lamparter J, Schulze A, Schuff AC, Berres M, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Learning curve and fatigue effect of flicker defined form perimetry. Am J Ophthalmol. 2011; 151: 1057-1064.
162. Hasler S, Stürmer J. First experience with the Heidelberg Edge Perimeter® on patients with ocular hypertension and preperimetric glaucoma. Klin Monbl Augenheilkd. 2012; 229: 319-322.
163. Rowe FJ, Rowlands A. Comparison of diagnostic accuracy between Octopus 900 and Goldmann kinetic visual fields. Biomed Res Int. 2014; 2014: 214829.
164. Nowomiejska K, Wrobel-Dudzinska D, Ksiazek K, Ksiazek P, Rejdak K, Maciejewski R, Juenemann AG, Rejdak R. Semi-automated kinetic perimetry provides additional information to static automated perimetry in the assessment of the remaining visual field in end-stage glaucoma. Ophthalmic Physiol Opt. 2015; 35: 147-154.
165. Hirasawa K, Shoji N, Okada A, Takano K, Tomioka S. Evaluation of stimulus velocity in automated kinetic perimetry in young healthy participants. Vision Res. 2014; 98: 83-88.
166. Hashimoto S, Matsumoto C, Okuyama S, Takada S, Arimura-Koike E, Shimomura Y. Development of a new fully automated kinetic algorithm (program k) for detection of glaucomatous visual field loss. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 2092-2099.
167. Frisén L. Performance of a rapid rarebit central-vision test with optic neuropathies. Optometry and Vision Science. 2012; 89: 1192-1195.
168. Winther C, Frisén L. New rarebit vision test captures macular deficits hidden to acuity tests. Acta Ophthalmologica. 2015, 93: 481-485.
169. Maddess T, Bedford S, Goh XL, James AC. Multifocal pupillographic visual field testing in glaucoma. Clin Exp Ophthalmol. 2009; 30: 678-686.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

170. Maddess T, Ho YL, Wong SS, Kolic M, Goh XL, Carle CF, James AC. Multifocal pupillographic perimetry with white and colored stimuli. *J Glaucoma*. 2010; 20: 336-343.
171. Sabeti F, Mallikarjunan R, Nolan C, Carle C, Maddess T, James A. A comparative analysis of changes in visual field sensitivity in type 2 diabetes. *Imaging and Perimetry Society*, 2014.
172. Rosli Y, Bedford SM, James AC, Maddess T. Photopic and scotopic multifocal pupillographic responses in agerelated macular degeneration. *Vision Res*. 2012; 69: 42-48.
173. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res*. 2013; 353: 287–296.
174. Atkin A, Bodis-Wollner I, Podos S, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983; 24: 1524-1528.
175. Graham SL, Fortune B. Electrophysiology in glaucoma assessment. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, editors. *Glaucoma*, 2nd Edition. Elsevier. London. 2015; 149–168.
176. Wilsey LJ, Fortune B. Electroretinography in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27: 118-124.
177. Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ, Savatovsky E, Luna G, Shif O, Bosse B, Porciatti V. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 2346-2352.
178. Alvis DL. Electroretinographic changes in controlled chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1966; 61: 121-131.
179. Riggs LA, Johnson EP, Schick AML. Electrical response of the human eye to moving stimulus pattern-reversals. *Science*. 1964; 144: 567-570.
180. Breton ME, Drum B. Functional Testing in Glaucoma: Visual Psychophysics and Electrophysiology. In Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). *The Glaucomas: Basic Science Vol I*. Mosby. St. Louis; 1996; 677-700.
181. Maeffi L, Florentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science*. 1981; 211: 953-955.
182. Harrison JM. The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28: 492-499.
183. van den Berg TJ, Riemsdag FC, de Vos GW, Verduyn Lunel HF. Pattern ERG and glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol*. 1986; 61: 335-341.
184. Rao A, Singh AK, Mukherjee S, Chowdhury M. Comparing focal and global responses on multifocal electroretinogram with retinal nerve fibre layer thickness by spectral domain optical coherence tomography in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99: 500-507.
185. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 2755-2757.
186. Fernández-Tirado FJ, Ucles P, Pablo L, Honrubia FM. Electrophysiological methods in early glaucoma detection. *Acta oftalmológica*. 1994; 72: 168-174.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

187. Machida S, Kaneko M, Kurosaka D. Regional variations in correlation between photopic negative response of focal electroretinograms and ganglion cell complex in glaucoma. *Curr Eye Res.* 2015; 40: 439-449.
188. Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. Raven (ed). New York,1983. 88.- Hoyt WF, Frisen L, Newman M. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 1973; 12: 814-829.
189. Breton ME, Drum B. Functional Testing in Glaucoma: Visual Psychophysics and Electrophysiology. In Ritch R, Shields MB & krupin T (ed). *The Glaucomas: Basic Science Vol I.* Mosby. St. Louis. 1996; 677-700.
190. De Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Clinical use of multifocal visual-evoked potentials in a glaucoma practice: a prospective study. *Doc Ophthalmol.* 2012; 125: 1-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

C.- MÉTODOS DE ESTUDIO MORFOLÓGICO

La tonometría, la gonioscopia y la oftalmoscopia han sido técnicas esenciales para discriminar los diferentes tipos de glaucoma. Ninguna debe ser olvidada y son parte de la rutina de examen del paciente oftalmológico junto con la anamnesis, biomicroscopía etc. Ya se ha hecho referencia a ellas en la parte introductoria referente a la enfermedad glaucomatosa y no nos extenderemos más.

Pero existen una serie de métodos que merecen ser descritos por ser técnicas objetivas que han ganado gran relevancia en las últimas décadas. Entre ellas se encuentra la Tomografía de Coherencia Óptica (Optical Coherence Tomography), utilizada en la clínica diaria desde hace unos años y comparada en esta tesis con otros métodos diagnósticos.

Como ya hemos comentado, los fármacos disponibles hoy en día para el tratamiento del glaucoma no se administran con el propósito de restaurar la visión perdida, sino con el de prevenir la progresión, reduciendo la presión intraocular. Por eso, la necesidad de diagnóstico en épocas tempranas, cuando el tratamiento es más efectivo, ha llevado al desarrollo de múltiples técnicas de examen. Hoy por hoy las soluciones que han encontrado un lugar en el mercado y en las clínicas tienen un precio muy elevado, dada su gran complejidad de diseño y fabricación.

Este es el caso del análisis de la cabeza del nervio óptico y del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas. Estas técnicas se han desarrollado rápidamente desde que Hoyt opinase que el primer daño visible en ojos pre-glaucomatosos estribaba en una alteración en la capa de fibras nerviosas.<sup>1</sup>

También hemos comentado que varios autores han llegado a la conclusión de que los ojos hipertensos sufren alteraciones visuales en la capa de fibras nerviosas (RNFL) antes o al mismo tiempo que en la cabeza del nervio óptico, y antes de que se detecte pérdida en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

el campo visual.<sup>2,3</sup> Pero el tratamiento farmacológico de estos pacientes, antes de la detección de una pérdida que puede confundirse con la fisiológica, es discutible. Podríamos compararlo a tratar a todos los hipertensos oculares. Someterlos a un tratamiento innecesario, con sus consecuentes efectos secundarios, no solo a nivel farmacológico sino también psicológico y el gasto farmacéutico asociado no parece justificable. Si bien es cierto que son sujetos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida, y que se les debe monitorizar y revisar con una alta periodicidad para tomar las medidas pertinentes en caso de detectar progresión (incluso permaneciendo dentro de los rangos de la normalidad).

A día de hoy existe consenso en que es ideal usar al menos una prueba anatómica y otra psicofísica para diagnosticar la enfermedad. Si bien es cierto que la observación directa del nervio óptico podría considerarse una prueba anatómica, requiere gran formación y destreza por parte del oftalmólogo y no proporciona datos objetivos. Es por eso que los profesionales cada vez confían más en los datos proporcionados por los sofisticados instrumentos que se encuentran en el mercado.

124

### C.a.- Biomicroscopía, retinografía y estereofotografía.

La biomicroscopía permite observar, bajo aumento, los tejidos oculares. Es el método más sencillo y económico de evaluar las estructuras oculares y debe formar parte de todo examen rutinario oftalmológico y optométrico para descartar cualquier tipo de patología. Aunque los oftalmoscopios directos permiten mayor aumento que los indirectos y una imagen no invertida, no proporcionan estereopsis. Los oftalmoscopios binoculares indirectos sí la dan, ayudando a determinar la excavación papilar.

Dada la gran presión asistencial en los centros especializados, la necesidad de registrar las observaciones de manera óptima y la posibilidad de delegar en técnicos la realización de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

pruebas de imagen, son muchos los profesionales que están prescindiendo de esta parte del estudio rutinario del ojo.

Para observar la capa de fibras nerviosas de la retina es necesario usar luz exenta de rojo, que se refleja en las capas de fibras dejando ver su estructura en forma de finas líneas, que se abren como un cometa al alejarse de la cabeza del nervio óptico. En zonas con pérdida de fibras, la luz se refleja en el epitelio pigmentario, de manera que se perciben más oscuras y sin su estriación característica.

La retinografía o fotografía de la cabeza del nervio óptico es una técnica muy útil puesto que permite la observación de muchos cambios retinianos durante el curso de la enfermedad. Esta técnica está en uso desde principios del siglo XX. Se han empleado diferentes procedimientos y fuentes de luz,<sup>4</sup> con la intención de buscar resoluciones óptimas y conseguir la mayor información clínica posible. Para fotografiar la capa de fibras nerviosas de la retina se utilizan longitudes de onda entre 475 y 520nm. El procesamiento digital de las imágenes consigue que los defectos de la capa de fibras nerviosas resulten más visibles.<sup>5</sup> Pocos autores han advertido que, igualmente, puede obtenerse una imagen aneritra suprimiendo el canal rojo de las imágenes a color capturadas con detectores tricromáticos.

La estereofotografía secuencial, introducida por Lee Allen en 1964 utilizando un separador óptico, ha seguido vigente hasta la actualidad. Las cámaras estereoscópicas simultáneas usan una única exposición para tomar dos imágenes. Hasta la aparición en el mercado de la fotografía digital, las imágenes tenían que ser observadas a través de un visor específico. A día de hoy, gracias a los progresos informáticos, las estereofotografías pueden ser analizadas digitalmente, siendo los sistemas actualizados y optimizados con gran velocidad. Ejemplo de ello es la cámara “nonmyd WX 3D” de la casa Kowa, utilizada por Peña-Betancor para comparar la aplicación Laguna ONhE.<sup>6</sup>

125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 1. Cámara “nonmyd WX 3D” de la casa Kowa. Imagen extraída del manual del instrumento.<sup>7</sup>**

Las principales desventajas de la fotografía como método de diagnóstico son la interpretación subjetiva, la necesidad de medios oculares libres de opacidades, las restricciones impuestas por el tamaño pupilar y la dificultad para comparar exámenes sucesivos, tarea que requiere experiencia.

La invención de procedimientos automatizados y sobre todo, de técnicas de láser y tomografía para el análisis objetivo y cualitativo del nervio óptico, han superado las limitaciones impuestas por la fotografía clásica, con lo que se ha adquirido una mayor objetividad. Algunas de estas nuevas técnicas serán descritas a continuación.

C.b.- Láser confocal de barrido: Tomógrafo retiniano de Heidelberg (Heidelberg Retinal Tomograph o HRT):

Los sistemas de óptica confocal utilizan un diafragma pequeño, localizado en un plano conjugado desde el punto de vista óptico con el plano focal del sistema de iluminación,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

para evitar la entrada de rayos procedentes de láminas adyacentes a la estructura de la imagen. De esta manera, se pueden obtener imágenes en dos dimensiones. Moviéndose ópticamente la localización del plano focal, pueden ser examinados múltiples planos o láminas de una estructura y usados para crear imágenes topográficas tridimensionales.

Un ejemplo de este tipo de sistema es el Tomógrafo Retiniano de Heidelberg (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). La fuente de luz es un diodo láser de 670nm. El plano focal se sitúa en el fondo de ojo y el haz incidente es deflectado de manera periódica, lo que permite rastreos bidimensionales. Tras este proceso, el detector mide la reflectancia de la luz del rastreo bidimensional. Esto se repite para los planos adyacentes, de manera que son rastreados 32 planos equidistantes justo delante y detrás de la estructura de interés, siendo el resultado una serie secuencial de secciones de imágenes ópticas. La separación total de los planos rastreados puede ser alterada para optimizar su distribución con respecto a la profundidad de la estructura anatómica que se quiere medir.<sup>8</sup>

127



Figura 2. Tomógrafo retiniano de Heidelberg. Imagen publicitaria de la casa Heidelberg Engineering.<sup>9</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

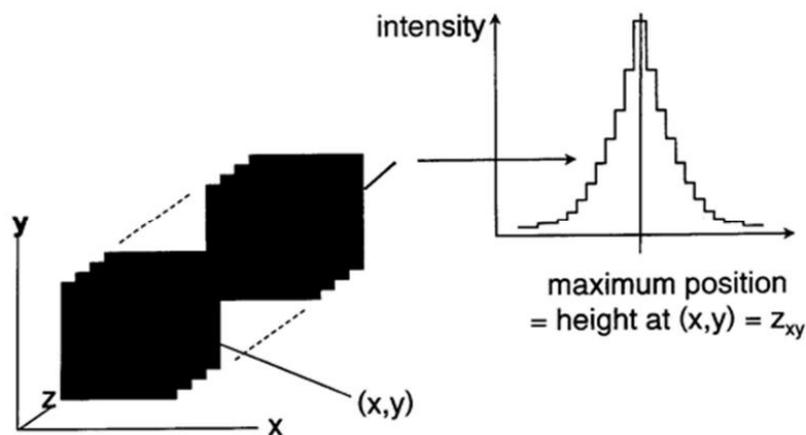
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Las imágenes ópticas obtenidas se emplean para crear una representación topográfica tridimensional. Para cada punto  $(x,y)$ , la serie de planos de imágenes ópticas contiene una secuencia de datos de reflectancia. El perfil de intensidades se llama perfil-z. Las intensidades medidas bajan rápidamente con la distancia de la posición de la superficie. Normalmente el punto de máxima reflectancia resulta en aquel lugar con mayor cambio en índice de refracción, que en el segmento posterior es la interface entre el vítreo y la membrana limitante interna.<sup>10</sup>



128

**Figura 3. Ilustración esquemática de los 32 planos de la imagen confocal y construcción del perfil confocal z de los datos de reflectancia para cada localización  $(x,y)$ .**

El HRT permite estimar el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas en el área peripapilar. Produce una imagen digital tridimensional de todo el disco óptico y de sus alrededores. Esta imagen puede ser manipulada gracias a la gran variedad de técnicas digitales que permiten rotarla, inclinarla, adelgazarla etc. Esto facilita una comparación precisa entre imágenes de archivo tomadas hace tiempo con la registrada el mismo día. Pequeñas alteraciones en la forma de la excavación se hacen de esta manera más notorias y facilitan la detección de progresión en la enfermedad. Además, cabe recurrir a una base

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

de datos de ojos normales y glaucomatosos que posibilite la clasificación de cada caso como normal o patológico.

El HRT tiene una desventaja en común con el instrumento de Rodenstock según Caprioli<sup>11</sup> y es la necesidad de un plano de referencia y de medios ópticos libres de opacidades para poder obtener buenos resultados.<sup>12</sup>

Son múltiples los trabajos que han analizado la utilidad del instrumento tanto en glaucoma establecido como de sospecha.<sup>13,14,15</sup> Entre los múltiples hallazgos se ha constatado la importancia del tamaño papilar en la interpretación de los índices de la cabeza del nervio óptico.

Como ventajas debemos destacar el gran número de parámetros que mide, su relativamente buena reproducibilidad cuando las imágenes obtenidas son de suficiente calidad, la comparación con una base de datos normativa mediante el análisis de regresión de Moorfields (Moorfields Regresion Analysis o MRA)<sup>16</sup> y los programas de progresión de que dispone (Análisis de cambio topográfico, Topographic Change Analysis o TCA y análisis de tendencias).<sup>17</sup>

129

### C.c.- GDx Analizador de fibras nerviosas por polarimetría láser (Nerve Fiber Analyzer o NFA):

Otro instrumento que resultaba muy prometedor hace 15-20 años y que va quedando en desuso, es el analizador de la capa de fibras nerviosas de la retina por polarimetría láser. Ya no se encuentra disponible para su compra, aunque en algunos hospitales se sigue utilizando por la experiencia que se ha tenido con él durante años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Figura 4. GDxPro. Imagen comercial de la casa Zeiss.<sup>18</sup>

El NFA se fundamenta sobre la capacidad de la retina para polarizar la luz que refleja. Cuando una luz circular polarizada pasa a través de la retina, se ve reflejada y experimenta cambios en su polarización. El retraso sufrido por el haz de luz es directamente proporcional al grosor y a las propiedades ópticas de la capa de fibras. Por lo tanto, se puede deducir el grosor de los medios (en este caso la capa de fibras nerviosas de la retina)<sup>19</sup> al aplicar un método llamado elipsometría.

130

Aunque la capa de fibras nerviosas parece actuar como un polarizador homogéneo, lo cierto es que desciende en grosor hacia la periferia, y las lesiones corio-retinianas, así como las atrofas peripapilares, producen cambios en sus propiedades de birrefringencia. Estos problemas han sido minimizados tomando las medidas a una distancia de 1.75 diámetros papilares del disco óptico. Otro problema que ha tenido que ser resuelto es la influencia de los vasos sanguíneos y del área que los rodea. La solución adoptada fue la introducción de diferentes algoritmos correctores desarrollados por Waldock y Dreher, en la versión de software NFAII.<sup>20,21</sup>

El NFA (Nerve Fibre Analyser, Laser Diagnostic Technologies, Inc. San Diego, California) tenía tres versiones de software: NFAI, NFAII y GDx. Zeiss comercializó luego un GDx con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

compensador corneal variable (GDx-VCC) que sufrió posteriores modificaciones (GDx-Enhanced corneal Compensation y GDx-Pro). El instrumento combina un barrido confocal que produce una imagen retiniana en tiempo real con un polarímetro que mide los cambios de polarización de la luz del láser. La imagen retiniana se muestra en una pantalla que permite ajustar la intensidad y el enfoque de la imagen. Utiliza un diodo de 780nm, cuyo estado de polarización puede ser modulado. El cabezal contiene los moduladores de polarización y un detector. El sistema permite elegir entre tres tamaños de imagen (10, 15 y 20 grados) donde la de 15 grados es la más usada. El GDx-VCC compensa en cada ojo la birrefringencia producida por el segmento anterior. Esto incrementó la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad del instrumento.<sup>22</sup>

Para obtener una imagen, la retina debe ser enfocada con el láser de rastreo, tras lo que se dirige un haz del sistema de iluminación hacia la retina. El haz penetra en ella, se refleja y es detectado y analizado por el instrumento. El proceso se repite varias veces en el área retiniana que va a ser examinada para crear un "plano de polarización retiniana". El ordenador genera una imagen de 256x256 píxeles, muestra los cambios de polarización y emplea diferentes filtros para mejorar la calidad de la imagen.

En la ventana de resultados figura el espesor de la capa de fibras en cada cuadrante y los índices numéricos correspondientes. Las medidas pueden ser tomadas en un área circular de tamaño variable, en tres círculos simultáneos (NFAI), o en una región ovalada (NFAII), que puede ser modificada hasta situarse paralela a la cabeza del nervio óptico, sin tener en cuenta su forma. Tanto la distancia al borde papilar como los parámetros de medida pueden ser modificados.

Se tardan 0.7 segundos en obtener la imagen después del proceso de enfoque y no existe necesidad de dilatación pupilar. Las características de los medios oculares tienen poca influencia en los resultados y no se usa plano de referencia.

131

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

El aparato muestra los resultados de diferentes maneras: bien haciendo una comparación directa con la "joroba de camello" descrita por Caprioli, o mediante el análisis numérico del círculo estudiado y de sus cuadrantes. El análisis numérico proporciona valores de espesor, así como la relación entre los cuadrantes.

### *i- Reproducibilidad de las medidas del analizador de fibras nerviosas:*

El método fue ganando en reproducibilidad a medida que los programas se fueron haciendo más sofisticados. Una vez resueltos los problemas de los vasos sanguíneos con la introducción de algoritmos específicos, la reproducibilidad de la técnica aumentó considerablemente.

Tjon-Fo-Sang<sup>23,24</sup> al estudiar el cuadrante superior, encontró una diferencia significativa entre sujetos normales y glaucomatosos (2.4 para los normales y 1.6 para los hipertensos). Calculó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 97%. En sus conclusiones afirma que la técnica puede detectar cambios precoces. Coincide así con otros autores que han encontrado resultados similares, aunque usando otros parámetros. Choplin<sup>25</sup> encontró una sensibilidad del 94% y especificidad del 97% y García-Sánchez<sup>26</sup> un 77.64% de sensibilidad y 86% de especificidad, valores que son incluso más bajos cuando se analizan índices numéricos individualmente.

132

### *ii- Comparación del NFA con otros métodos de diagnóstico:*

Weinreb<sup>27</sup> encontró una buena correlación entre el NFA y el campo visual, que aumentó al comparar el campo visual superior con la retina inferior.

Mathieu<sup>28</sup> encontró una sensibilidad para el NFA menor que otros autores (71%) a la hora de detectar defectos claramente visibles en fotografía. Los valores de correlación hallados por Niessen<sup>29</sup> al comparar la técnica con la fotografía fueron de entre 0.54 y 0.61.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Los estudios iniciales de García-Sánchez que comparaban el daño glaucomatoso en el NFA con el campo visual usando el programa perimétrico Delphi<sup>30,31,32</sup> encontraron un coeficiente de correlación de 0.87. Al enfrentar el programa 24-2 de Humphrey con el NFL, la correlación fue de 0.63. Estos resultados son similares a los descritos por Chen en 1997.<sup>33</sup>

Gallivan<sup>34</sup> no pudo establecer relación entre el espesor de la capa de fibras y el defecto medio perimétrico en un estudio similar, pero estudió un grupo de pacientes pequeño y sin defecto significativo en el campo visual.

Al comparar los cocientes superior/inferior, inferior/nasal y superior/nasal con los defectos de campo visual, Tjon-Fo-Sang<sup>35</sup> encontró correlaciones bastante bajas (0.26-0.25).

Por lo tanto, los resultados registrados con esta técnica, como en todos los trabajos de este tipo, varían según los parámetros de estudio usados y la muestra elegida. Según un meta-análisis reciente, esta técnica se situaría por delante del HRT y por detrás del OCT en precisión diagnóstica.<sup>36</sup>

133

### C.d.- Tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography) OCT.<sup>37</sup>

EL OCT es una modalidad de imagen óptica que ha seguido un desarrollo muy rápido durante los últimos años y ha relegado a las descritas anteriormente. Fue introducida por primera vez en 1991 por Huang y cols<sup>38</sup> y se ha convertido en imprescindible en el diagnóstico y seguimiento de la patología retiniana, sobretodo en la macular, aunque también ha demostrado ser muy útil en patología corneal y papilar.

Los instrumentos más utilizados actualmente son el Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), el RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA, USA), el Spectralis OCT

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

(Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), y el Topcon 3D-OCT 2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

### *i- Principios básicos*

Estos instrumentos se basan en la intrefrometría de baja coherencia para generar imágenes transversales de los tejidos, imágenes que previamente solo podían ser observadas en preparaciones histológicas.

La fuente de luz varía de un instrumento a otro. En los primeros equipos (TD-OCT) consistía en un diodo superluminiscente que producía una longitud de onda de aproximadamente 820nm. Cada tren de ondas emitido puede ser visualizado como un "pulso" corto de luz de unos 20 micrómetros. El haz de ondas es dividido de manera que parte es enviada al ojo, donde es reflejada por la estructura que se estudia (por ejemplo, las diferentes láminas de la retina). El haz reflejado contiene a su vez una serie de pulsos o trenes de ondas, separados a distancias proporcionales al doble de la distancia de las láminas reflectadas.

La segunda parte del tren de ondas es enviada a un plano de referencia, donde es reflejada por un espejo, tras lo cual es recombinada con el haz proveniente del ojo. Si los dos trayectos ópticos son idénticos, los dos trenes de ondas interferirán de manera constructiva. De lo contrario, se superpondrán para dar una intensidad mucho menor. De esta manera, moviendo el espejo para aumentar el trayecto de referencia, se crea interferencia constructiva cada vez que la onda de referencia se superpone con una de las ondas reflejadas por el ojo. Se puede crear así un diagrama de las señales recibidas en relación al tiempo (que representa la posición del espejo) que equivale a la posición de las capas reflectadas. A este tipo de OCT se les denomina "de dominio temporal" (Temporal Domain OCT o TD-OCT).

134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

A medida que el haz de escaneo se mueve por el tejido, se producen señales longitudinales secuenciales de profundidad (Axial-scan o A-scans). Las secciones transversales (cross-sections) se denominan B-scans, donde las amplitudes de los reflejos se representan en escalas de grises o falsos mapas de color. Los C-scans son secciones con un mismo retraso óptico, que en el ojo se corresponden con una sección en corona. A la hora de la práctica, si el haz incidente de la retina es rastreado a lo largo de una línea recta, los resultados pueden ser representados de manera parecida a un escáner de ultrasonidos B.

Pero resulta más eficiente detectar los reflejos de todo el rango de profundidades de manera simultánea. Hoy en día existen OCTs “de dominio espectral o Fourier” (Spectral, Fourier Domain OCT o SD-OCT, FD-OCT) que proporcionan mayor resolución, mayor densidad de escaneos y más rapidez de adquisición. En estos instrumentos, el espejo permanece inmóvil y la interferencia entre el haz proveniente del tejido y el haz de referencia se detecta como un espectro. Reflejos de diferentes profundidades del tejido producen modulaciones espectrales con periodicidades diferentes que pueden ser luego convertidas mediante transformaciones de Fourier en información de profundidad (A-scan).

135

En cuanto a la fuente de luz en los instrumentos SD-OCT, existen dos enfoques. El primero utiliza una fuente superluminiscente de banda ancha y un espectrómetro para medir el patrón de interferencia en función de la longitud de onda. El otro usa como fuente un láser de barrido que produce luz coherente y prescinde del espectroscopio. Estos últimos son los Swept Source OCTs o SS-OCT.

En los Swept-source o SS-OCT (TOMEY) la longitud de onda de la fuente luminosa se sintoniza en ciclos rápidos, consiguiendo 100000 A-scans/seg y una resolución de 1050nm, lo que los hace los más rápidos y precisos del mercado actual. Les siguen los SD-OCTs, con aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  (Spectralis: 3.9 $\mu\text{m}$ , Cirrus:5  $\mu\text{m}$ , RTVue: 5 $\mu\text{m}$ )<sup>39</sup> a miles

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

de A-scans/seg y por último los TD-OCT en un rango de 400A-scans/seg y una resolución de 8-10 micras.

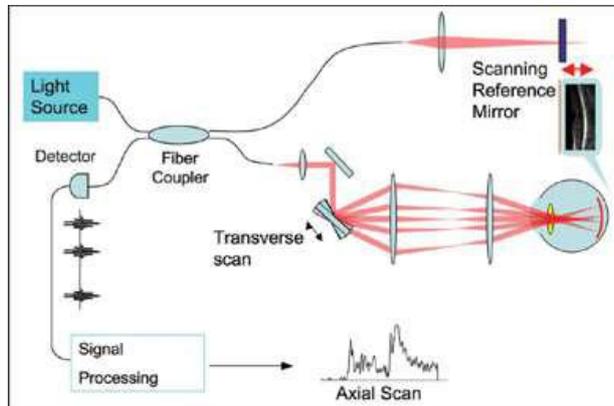


Figura 5. Esquema de TD-OCT. El espejo de referencia se mueve hacia delante y atrás en un rango de distancias equivalente al rango axial (profundidad) del tejido. La adquisición de datos se sincroniza con los ciclos de escáner del espejo de referencia.

136

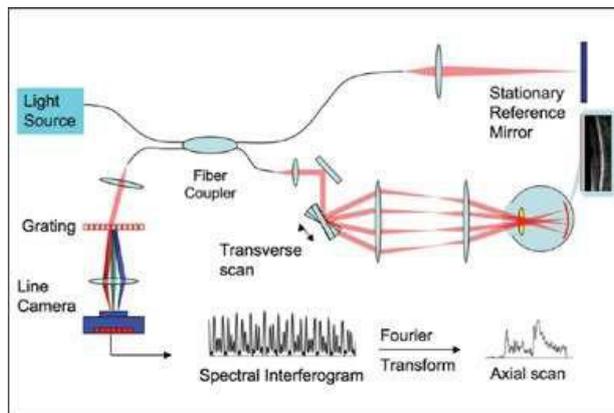


Figura 6. Esquema de FD-OCT. El espejo de referencia permanece quieto. El interferograma es el espectro resultante de la combinación de los reflejos de referencia y del tejido, que luego pasará por transformaciones de Fourier para producir el A-scan.<sup>40</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Otra manera de mejorar la calidad de la imagen es haciendo un promedio de las medidas. De esta manera se reduce el “ruido” producido por la difracción de reflejos próximos que producen moteado, “lluvia” o “speckle”. Para esto, los A-scans deben ser tomados exactamente en la misma localización. Esto se optimiza gracias a sistemas de “eye-tracking” como el incorporado en el Heidelberg Spectralis. Otra ventaja de este sistema estabilizador es que las sucesivas imágenes pueden ser tomadas exactamente en el mismo sitio, incrementando la reproducibilidad de las medidas, lo cual facilita enormemente los estudios de progresión. Otros instrumentos como el Optovue RTVue, que no poseen eye-tracker hacen la media a posteriori mediante software.

Según algunos autores, el estudio de la RNFL mediante OCT consigue una mejor correlación con la pérdida de campo visual que el estudio del anillo neuro-retiniano o de la relación excavación/papila. Por lo tanto, consideran que el examen de la zona inferior de la capa de fibras es el más valioso a la hora de distinguir entre ojos normales y glaucomatosos.<sup>41</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

Modelo	Cirrus HD-OCT 5000	3D OCT-2000	Spectralis SD-OCT	Avanti RTVue XR
Fabricante	Carl Zeiss Meditec	Topcon Medical Systems	Heidelberg Engineering	Optovue
Velocidad de escaneo (k-scans/segundo)	27000-68000	27,000	40,000	70,000
Resolución axial (µm)	5	5-6 (longitudinal)	3.9 (optical)	5 (profundidad)
Diámetro pupilar mínimo (mm)	2	>2.5	2.5	2.5
Ajuste de foco (dioptrías)	+20 to -20 (Internal)	+4.2 to -13 (in fundus photo)	+24 to -24	+20 to -15
Modos de tomar imágenes	SD-OCT, confocal scanning laser ophthalmoscope (CSLO)	SD-OCT, near IR color fundus photos	SD-OCT, IR fundus photo with CSLO	SD-OCT
Formas de escaneo	IR	Color, FA, FAF, red-free	IR, Laser azul FAF, fotos sin rojo FA, angiografía CG	Live IR
Campo de visión de la imagen	Fundus photo, 36x30 degrees	Fundus photo, 30-degree digital zoom	Fotografía de FV, 30x50 grados (lente de 55 grados opcional)	OCT, scan de referencia de campo amplio de 40 grados
Rango de escaneo	Retina (nervio, anterior segment)	Retina (nervio, anterior segment)	Retina (nervio)	Retina (nervio, cornea, ángulo)
Macula	Macular cube (512x128, 200x200), HD file raster	3D scan, radial scan, seven-line raster scan	Línea, estrella, volumen	Cubo 3D (120x220), (12x6mm), línea, HD, crossline, HD-crossline, 3D macula, etc
Nervio óptico	Optic disc cube (200x200)	3D scan, circle scan	Círculo, volumen	RNFL 3, 45
Segmento anterior	File-line raster, cornea, manual angle	Radial corneal scan, line angle scan	No	Cornea línea, cornea crossline, angle, raster, 3D cornea
Segmento posterior	3D	Glaucoma (macula) (27mmx6mm)		Combinación RNFL y células ganglionares
Análisis de segmento anterior	Macula: grosor, progresión, GC, RPE Nervio óptico: espesor RNFL, progresión Cornea (grosor manual), ángulo medida manual	Macula: 3D, análisis de drusas Nervio: 3D, análisis de tendencias, análisis de glaucoma Cornea (grosor, curvatura y radio), ángulo (manual)	Macula: Tiempo real, rápido, denso, detallado, PP, 7 líneas Nervio: Rápido, denso, polo posterior, círculo cabeza nervio óptico Not on standard model	Macula: General, Análisis de tendencias, Células ganglionares, Multicapas Nervio: RNFL, Nervio óptico Cornea: Ptericia, papilometría, grosor epitelial, Ángulo: medida automática
Base de datos nominale				
Número de sujetos	284	182	201	480
Edad (años)	19 to 84	19 to 84	18 to 78	18 to 84
Género (M/F)	133 M 149 F	Nervio: 54M / 92 F Macula: 112 F / 61 M	111 M 90 F	N/A
Etnias	Caucásicos, asiáticos, Afroamericanos, Hispanos, Indios	Caucásicos, Afroamericanos, Hispanos	Caucásico	Caucásicos, Asiáticos, Afroamericanos, Hispanos, Indios
Anatomía evaluada	RNFL, Nervio óptico, GC+PL, macula	Nervio óptico, macula	RNFL	RNFL, Complejo Células Ganglionares, Grosor macular
Países	United States, China	United States	Germany	11 Clinical sites worldwide

Tabla 1. Características de los modelos de OCT. Modificada de Mazzarella J, Cole J.<sup>42</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

ii- Interpretación de los resultados

Aunque la presentación de los resultados varía entre instrumentos, actualmente prácticamente todos ellos proporcionan información sobre la región macular, análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y análisis de la cabeza del nervio óptico. Todos estos análisis suelen ser comparados con una base de datos normativa ajustada para la edad del sujeto, ya que muchos de los parámetros cambian a lo largo de la vida.

Hay que tener en cuenta que las características de adquisición y procesamiento de las imágenes de los diferentes instrumentos no son iguales y que por lo tanto los resultados de unos y otros no son directamente comparables ni intercambiables.

- La mácula:

El análisis macular en el glaucoma no ha tenido mucha relevancia hasta los últimos años, cuando se ha conseguido segmentar la capa de células ganglionares (ganglion cell complex o GCC). Es aquí donde se encuentran los núcleos de las células cuyas fibras viajan hasta la cabeza del nervio óptico formando la RNFL y cuyo espesor se ha demostrado que disminuye en el glaucoma.

Aunque la región macular es la última en verse afectada por el glaucoma desde el punto de vista psicofísico, es cierto que es dónde mayor grosor tiene la capa de células ganglionares, lo que le proporciona mayor rango de medida. Sin embargo, su segmentación es complicada, por lo que el Cirrus la combina con la membrana plexiforme interna (IPL) y lo denomina Ganglion Cell Analysis (GCA). Por su parte, el Optovue incluye además la RNFL y lo denomina Ganglion Cell Complex (GCC).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

- La capa de fibras nerviosas de la retina (Retinal Nerve Fibre Layer o RNFL):

Se calcula como el área entre la membrana limitante interna y el borde de la RNFL. La determinación de estos límites varía de un instrumento a otro. La RNFL en sujetos normales es más gruesa en los cuadrantes superior e inferior, por lo que al crear mapas de grosores TSNIT (temporal, superior, nasal, inferior, temporal), se forma la típica doble joroba.

En el Cirrus se toman las medidas en un círculo de 3.4 mm de diámetro centrado en el nervio óptico. Estas medidas son comparadas con una base de datos normativa y se representa junto con las medidas de la cabeza del nervio óptico y con los resultados del ojo contralateral, para descartar asimetrías.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

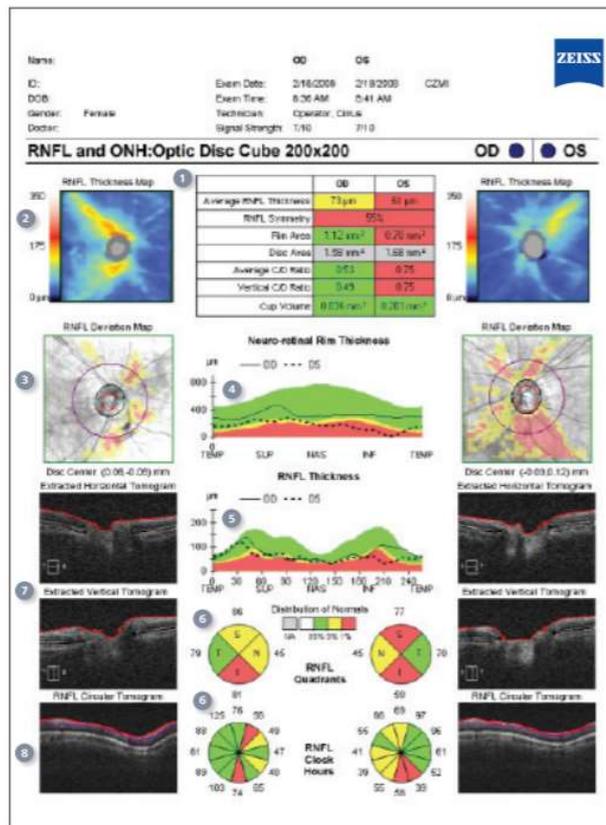
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

- 1 **Key parameters**, compared to normative data, are displayed in table format.
- 2 **Nerve Fiber Layer (RNFL)** thickness map is a topographical display of RNFL. An hourglass shape of yellow and red colors is typical of normal eyes.
- 3 **The RNFL Deviation Map** shows deviation from normal. OCT *en face* fundus image shows boundaries of the cup and disc and the RNFL calculation circle.
- 4 **Neuro-retinal Rim Thickness** profile is matched to normative data.
- 5 **RNFL TSNIT graph** displays patient's RNFL measurement along the calculation circle, compared to normative data.
- 6 **RNFL Quadrant and Clock Hour** average thickness is matched to normative data.
- 7 **Horizontal and vertical B-scans** are extracted from the data cube through the center of the disc. RPE layer and disc boundaries are shown in black. ILM and cup boundaries are shown in red.
- 8 **RNFL calculation circle** is automatically centered on the optic disc and extracted from the data cube. Boundaries of the RNFL layer segmentation is illustrated.



141

**Figura 7. Resultados impresos del OCT-Cirrus. Tomado de documentación de formación facilitada por el fabricante.**

En el Spectralis Glaucoma Module Premium Edition se toman tres medidas en tres círculos centrados en el disco (previamente demarcado según la apertura de la membrana de Bruch, Bruch Membrane Opening o BMO) con diámetros 3.5, 4.1, y 4.7 mm, aunque el que mayor significación diagnóstica tiene es el interno. Una medida adicional es calculada en la apertura de la membrana de Bruch (BMO), que describiremos en el siguiente párrafo. Las medidas de este instrumento además se ajustan según la posición de la fóvea,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

(Anatomic Positioning System o APS) evitando así errores de centrado que pueden resultar de la cicl torsión por la inclinación de la cabeza del paciente. Como en los demás instrumentos, las medidas se comparan con una base de datos normativa.

Las medidas al nivel de la membrana de Bowman tienen su origen en un trabajo del año 2007 publicado por Povazy,<sup>43</sup> quien introdujo un nuevo parámetro denominado “minimum distance band” (MDB) o banda de distancia mínima. Esta MDB hacía referencia a la cantidad mínima de tejido o la distancia más corta entre el borde del epitelio pigmentario y la superficie del nervio óptico. Povazy argumentaba que las medidas de la RNFL hasta ese momento tenían mayor fluctuación que las medidas de la cabeza del nervio óptico. Cuando se establece el grosor de la RNFL, los límites se toman siguiendo los cambios de reflectividad entre la RNFL y el vítreo y entre la RNFL y la lámina plexiforme interna, pero la reflectividad de esta última disminuye con los cambios glaucomatosos y el adelgazamiento, siendo difícil de determinar en muchos casos. Sin embargo, todas las fibras tienen que pasar necesariamente por la cabeza del nervio en su camino hacia la corteza visual, y la topografía de la cabeza del nervio óptico siempre es fácil de calcular ya que su interface con el vítreo, así como con el límite del epitelio pigmentario es altamente reflectivo. Y, por supuesto, cualquier adelgazamiento de esta capa supondrá a su vez adelgazamiento de la RNFL.

142

Este parámetro fue usado por Cheng en 2009<sup>44</sup> para realizar análisis cualitativo y cuantitativo de la cabeza del nervio óptico y la RNFL usando un OCT de dominio espectral, aunque el número de casos que analizó fue bastante limitado.

En el año 2013 Chauhan<sup>45,46,47</sup> rebautizó el parámetro como Bruch Membrane Opening o BMO, tomando como referencia la membrana de Bowman, en vez del epitelio pigmentario y fue introducido en las medidas del OCT Spectralis.

El Spectralis usa 24 escaneos radiales centrados en la BMO, que resultan en valores de grosor en 48 puntos del nervio óptico. Los resultados se comparan con una base de datos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

normativa que se facilita en percentiles y son presentados en los sectores definidos por Garway-Heath para permitir estudios de correlación entre anatomía y función.

- La cabeza del nervio óptico:

El Cirrus SD-OCT también delimita la cabeza del nervio óptico y la excavación de manera automática y calcula medidas objetivas como el área del disco, el área del anillo neuro-retiniano y la relación excavación papila vertical y total.

Toma también el final de la membrana de Bruch como punto de referencia para segmentar el disco, luego busca la distancia mínima hasta la limitante interna para definir la excavación y el centro del disco, desde dónde más tarde se centrará el anillo para medir la RNFL, siempre a la misma distancia. Todos los parámetros (a excepción del tamaño del disco) se comparan con la base de datos normativa.

143

Parameter	Normal Range*
Average RNFL Thickness	75.0 - 107.2
RNFL Symmetry	76% - 95%
Rim Area	1.015 - 1.615
Average C/D Ratio	0.618 - 0.169
Vertical C/D Ratio	0.594 - 0.165
Cup Volume	0.288 - 0.004

**Figura 8. Rango de normalidad para un sujeto de 69 años. Tomado de documentación de formación facilitada por el fabricante.**

A día de hoy el OCT-Spectralis limita su estudio del nervio óptico al análisis de la BMO y no facilita valores de áreas, relación excavación/papila, etc.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

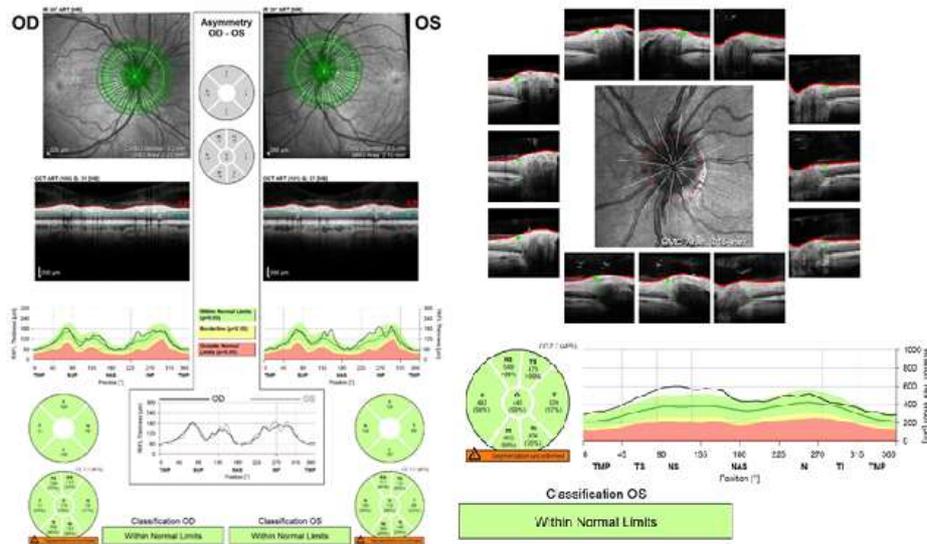


Figura 9. Resultados impresos del OCT Spectralis.

- La lámina cribosa:

Los últimos modelos de SS-OCT permiten visualizar modificaciones en la lámina cribosa de manera directa.<sup>48,49</sup> Se abre así una nueva línea de investigación en la fisiopatología y diagnóstico de esta enfermedad.

### iii- Progresión y combinación de resultados morfológicos/anatómicos y funcionales

Como con cualquier otro examen, a la hora de estudiar la progresión hay que tener en cuenta la reproducibilidad de las pruebas, que en general solía ser mayor en los exámenes anatómicos que en los funcionales, y que ha ido mejorando a medida que ha avanzado la calidad de las imágenes. Como ocurre con los exámenes psicofísicos, existen dos tipos de exámenes de progresión, uno basado en eventos y el otro en tendencias. Programas específicos como el GPA del Cirrus (similar al GPA del perímetro Humphrey, de la misma casa Zeiss) también han salido al mercado.

144

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Aunque no nos detendremos demasiado en este tema, se debe tener en cuenta que con el examen de la RNFL existe un “efecto suelo” que origina la glía resultante del proceso patológico y que produce datos de grosor que no se corresponden con nervios sanos. Esto limita también la correlación de los resultados de OCT con los de examen de campo visual.

Existen diferentes maneras de representar resultados anatómicos y fisiológicos en una única hoja, de manera que se pueda simplificar su interpretación. Así mismo, se han propuestos diversos índices combinados, como el “combined structure function index” (CSFI).<sup>50,51</sup>

*iv- Fuentes de error<sup>52,53</sup>*

La tomografía de coherencia óptica padece los mismos problemas que la mayoría de los instrumentos de estudio anatómico o morfológico. Las opacidades de medios, mala colaboración por parte del paciente, grandes movimientos sacádicos, parpadeos, ojo seco, ciclotorsiones por inclinación de la cabeza y retinas atípicas como las miópicas, pueden dar lugar a artefactos e imágenes de baja calidad que dificultan una correcta segmentación de las estructuras. Otros factores que afectan las medidas son la edad, la longitud axial y la refracción del paciente. Además, ciertas correcciones de los movimientos oculares mediante software pueden enmascarar algunos hallazgos patológicos.

Aunque en estos casos la dilatación pupilar puede mejorar la calidad de las imágenes, es absolutamente necesario que el profesional sea capaz de detectar estos artefactos y no se deje llevar en estos casos por los resultados automáticos que proporcionan los algoritmos de análisis, sino que haga una evaluación subjetiva de los resultados.

Para una buena interpretación de los resultados es necesaria una buena comprensión de la histopatología del tejido que se analiza, así como la naturaleza de la luz y su

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. <i>Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a></i>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

comportamiento al atravesar los componentes de dichos tejidos, que poseen propiedades ópticas diferentes.

Estos problemas pueden dar lugar a errores de segmentación que el profesional debe ser capaz de detectar para hacer una correcta interpretación de los resultados y no errar en el diagnóstico. La incorrecta interpretación de resultados no solo puede tener consecuencias serias para el paciente, sino también llevar a un uso indiscriminado de recursos diagnósticos, con el consecuente gasto económico y de recursos humanos. Además, puede llevar a resultados erróneos en los trabajos de investigación.

Zonas donde el tejido es más delgado tendrán menos rango dinámico donde distinguir entre normalidad y patología, por lo que la precisión de la medida es también menor. Ojos miopes, con retinas delgadas y longitud axial grande, tendrán menor rango dinámico donde medir grosores. Es a su vez necesario ser conscientes de cuáles son los límites y rangos dentro de la normalidad y tener en cuenta que se puede progresar y empeorar y mantenerse dentro de los límites de la normalidad, sobre todo si los valores de partida son muy amplios (tejido muy grueso).

146

### v- Otras aplicaciones del OCT

Son cientos los trabajos de OCT publicados al año.<sup>54</sup> Pero su uso está dejando de ser exclusivo de la Oftalmología, empleándose cada vez más en Cardiología, Odontología, Dermatología, Urología, Neumología, Oncología, etc.<sup>55,56,57,58,59,60,61</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Maeffi L, Florentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. Science. 1981; 211: 953-955.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

2. Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disc and retinal fibre layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111: 485-490.
3. Sommer A, Katz J, Quigley HA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 77-83.
4. Ginestous E. La lumière en ophtalmologie examen du fond de l'oeil en lumière colorée. *J Med Bordeaux* 1911; 4: 24-26.
5. Kubena T, Kofronova M, Cernosek P. Nerve Fiber Layer Defects Imaging in Glaucoma. En: *The Mystery of Glaucoma.* Ed Tomáš Kubena. Croacia; [2011; 2016]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/the-mystery-of-glaucoma>.
6. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 1562-1568
7. Kowa nonmyd WX instruction manual. Kowa Company. Japon.2010. Disponible en: <https://ophthalmic.kowa-usa.com/wp-content/themes/kowa-eyecare/pdf/Kowa-Ophthalmic-Diagnostics-Nonmyd-WX-3D-Manual.pdf>
8. Caprioli MD, Miller JM. Videographic measurements of optic nerve topography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29: 1294-1298.
9. Heidelberg Engineering Business Lounge. Alemania. [2017; 2017]. Disponible en: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/int/products/hrt/>
10. Hosking SL. An A B C of glaucoma: apoptosis, blood flow and confocal imaging. *Ophthalm. Physiol Opt.* 1998; 18: 133-139.
11. Caprioli MD, Miller JM. Videographic measurements of optic nerve topography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29: 1294-1298.
12. García-Sánchez J, García Feijóo, González de la Rosa MA, Arias A. Métodos objetivos de la exploración de la capa de fibras nerviosas. Diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Talleres Gráficos Edelvives; 1997.
13. Ferreras A, Pajarín AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic Ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 Classifications: Glaucoma Probability Score versus Moorfields Regression Analysis. *Ophtalmol.* 2007; 11: 1981–1987.
14. Hoffmann E, Miglior S, Zeyen T, Torri V, Rulli E, Aliyeva S, Floriani I, Cunha-Vaz J, Pfeiffer N. The Heidelberg retina tomograph ancillary study to the European glaucoma prevention study: study design and baseline factors. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: 612-619.
15. Oddone F, Centofanti M, Iester M, Rossetti L, Fogagnolo P, Michelessi M, Capris E, Manni G. Sector-based analysis with the Heidelberg Retinal Tomograph 3 across disc sizes and glaucoma stages: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2009; 116: 1106-1111.
16. Fayers T, Strouthidis NG, Garway-Heath DF. *Ophthalmology.* Monitoring glaucomatous progression using a novel Heidelberg Retina Tomograph event analysis. 2007; 114: 1973-1980.
17. Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, Vizzeri G, Alencar LM, O'Leary N, Sample PA, Zangwill LM. Performance of Confocal Scanning Laser Tomograph

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Topographic Change Analysis (TCA) for Assessing Glaucomatous Progression. IOVS. 2009; 50: 691-701.

18. Zeiss. GDxPRO. Alemania. Carl Zeiss Meditec AG; [2016; 2017]. Alemania. Disponible en: <https://www.zeiss.com/meditec/int/products/ophthalmology-optometry/glaucoma/diagnostics/scaning-laser-polarimetry/gdxpro.html>
19. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokhni S, Horn S, Garden VS, Asawaphureekorn S, Zangwill L. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in Glaucoma. Am J Ophthalmol. 1995; 120: 732-738.
20. Schumann JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using Optical Coherence Tomography. Arch Ophthalmol Vis Sci. 1995; 113: 586-596.
21. Denher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of retinal nerve fiber layer assesed with a retinal laser ellipsometer. Applied Optics. 1992; 31: 3730-3735.
22. Weinreb RN, Bowd C, Greenfield DS, Zangwill LM. Measurement of the magnitude and axis of corneal polarization with scanning laser polarimetry. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 901-906.
23. Tjon-Fo-San MJ, Vries J, Lemij HG. Measurement by Nerve Fiber Analyser of retinal nerve layer thickness in normal subjects and patients with ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 1996; 122: 220-227.
24. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. Accuracy of software version 3.0.07 for scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 1997; 38: 836-836.
25. Choplin NT, Lundy DC, Dreher A. Differentiating patients with ocular hypertension or open angle glaucoma from normals by nerve fiber layer thickness measurements with scanning laser polarimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 1997; 38: 836-836.
26. García-Sánchez J, García-Feijoó J, Arias A. Correlation between the nerve fiber analyser and the Delphi perimeter in glaucoma patients. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 1997; 38: 835-835.
27. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokhni S, Horn S, Garden VS, Asawaphureekorn S, Zangwill L. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in Glaucoma. Am J Ophthalmol. 1995; 120: 732-738.
28. Mathieu M, Funk J. Detection of nerve fiber bundle defects: Scanning laser polarimetry versus conventional nerve fiber photography. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl). 1996; 37: 1094-1094.
29. Niessen AG, Van den Berg TJ, Langerhorst CT, Greve EL. Retinal nerve fiber layer assesment by scanning laser polarimetry and standarized photography. Am J Ophthalmol. 1996; 1212: 484-493.
30. García-Sánchez J, García Feijoó, González de la Rosa MA, Arias A. Métodos objetivos de la exploración de la capa de fibras nerviosas. Diagnóstico precoz del glaucoma. LXXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Madrid: Talleres Gráficos Edelvives; 1997.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

31. García-Sánchez J, García-Feijó J, Arias A. Correlation between nerve fiber layer thickness and visual field in glaucoma patients. *LDT Scan News* 1994; 1: 3-3.
32. García-Sánchez J, García-Feijó J, Arias A, Salazar J. Correlation between nerve fiber layer thickness and visual field in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1995; 36: 974-974.
33. Chen YY, Xu L, Takahashi Y, Mills RP. Correlation between the nerve fibre analyser II, retardation values and visual field adta. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1997; 38: 837-837.
34. Gallivan ME, Minckler DS, Varma R. Correlation between peripapillary nerve fiber layer height and visual field sensitivity in glucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1995; 36: 973-973.
35. Tjon-Fo-Sang MJ, Lemij HG. The correlation between visual fields and NFL thickness as determined with the NFA. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*. 1996; 37: 1096- 1096.
36. Ahmeda S, Khanb Z, Sia F, Maa A, Pana I, Yazdic F, Tsertsvadzec A, Hutnika C, Moherc D, Tingeya D, Troped GE, Damjie KF, Tarridef JF, Goereef R, Hodgea W. Summary of Glaucoma Diagnostic Testing Accuracy: An Evidence-Based Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2016; 8: 641-649
37. Huang D. OCT terminology—demystified. *Ophthalmol Management*. 2009 [2016]; 13(4): 33–36. Disponible en: <http://www.opthalmologymanagement.com/issues/2009/april-2009/oct-terminology-demystified/>
38. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178–1181.
39. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1334-1339.
40. Huang D. OCT terminology—demystified. *Ophthalmol Management*. 2009 [2016]; 13(4):33–36. Disponible en: <http://www.opthalmologymanagement.com/issues/2009/april-2009/oct-terminology-demystified/>
41. Dreher AW, Tso PC, Weinreb RN. Reproducibility of topographic measurements of the normal and glaucomatous optic nerve head with the Laser Tomographic Scanner. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111: 221-229.
42. Mazzarella J, Cole J. The Anatomy of an OCT Scan. *Rev of Optom*. 2015 [2016]; Disponible en: <https://www.reviewofoptometry.com/article/the-anatomy-of-an-oct-scan>.
43. Povazay B, Hofer B, Hermann B, Unterhuber A, Morgan JE, Glittenberg C, Binder S, Drexler W. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *J Biomed Opt*. 2007;12: 041204.
44. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009; 107: 254–281.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

45. Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156: 218–227.
46. Chauhan BC, O’Leary N, Almobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe P, Hutchison DM, Nicolela, Burgoyne CF. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120: 535–543.
47. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY, Scheuerle CF, Burgoyne CF. Bruch’s membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2015; 122: 1786–1794.
48. Nuyen B, Mansouri K, Weinreb RN. Imaging of the Lamina Cribrosa using Swept-Source Optical Coherence Tomography. *J Current Glau Prac.* 2012; 6: 113-119
49. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, Kikawa T, Matsumoto A, Shiga Y, Maruyama K, Yuasa T, Akiba M, Nakazawa T. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PLoS One.* 2015;10: e0122347.
50. Medeiros FA1, Lisboa R, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 1-10.
51. Gonzalez de la Rosa M, Abreu-Gonzalez R, Rodriguez-Esteve P, Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M. Mismatch (MM). A new disharmony index for diagnosis in the glaucomatous visual field. 22nd International Visual Field Imaging Symposium - Udine, September 27th- 30<sup>th</sup>. International Imaging and Perimetry Society; 2016.
52. Chen JJ, Kardon RH. Avoiding Clinical Misinterpretation and Artifacts of Optical Coherence Tomography Analysis of the Optic Nerve, Retinal Nerve Fiber Layer, and Ganglion Cell Layer. *J Neuroophthalmol.* 2016; 36: 417–438.
53. Rao HL, Addepalli UK, Yadav RK, Senthil S, Choudhari NS, Garudadi CS. Effect of Scan Quality on Diagnostic Accuracy of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 719-727
54. Fujimoto J, Huang D. Foreword: 25 Years of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: OCTi-OCTii. Disponible en : <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2535263>.
55. Ulrich M, Themstrup L, de Carvalho N, Manfredi M, Grana C, Ciardo S, Kästle R, Holmes J, Whitehead R, Jemec G, Pellacani G, Welzel J. Dynamic Optical Coherence Tomography in Dermatology. *Dermatology* 2016; 232: 298-311.
56. Kanovskya J, Boceka O, Cervinkab P, Ondrusa T, Kalaa P. Optical coherence tomography in interventional cardiology—Research field or future daily routine? *Cor et Vasa.* 2012; 54:167-175.
57. Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Application of Optical Coherence Tomography (OCT) for Diagnosis of Caries, Cracks, and Defects of Restorations. *Curr Oral Health Rep.* 2015; 2: 73–80.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

58. Gambichlera T, Moussaa G, Sanda M, Sandb D, Altmeyera P, Hoffmanna K. Applications of optical coherence tomography in dermatology. *Journal of Dermatological Science*. 2005; 2: 85–94.
59. Kharchenko S, Adamowicz J, Wojtkowski M, Drewa T. Optical coherence tomography diagnostics for onco–urology. Review of clinical perspectives. *Cent European J Urol*. 2013; 66: 136–141.
60. Hariri LP, Villiger M, Applegate MB, Mino-Kenudson M, Mark EJ, Bouma BE, Suter MJ. Seeing beyond the bronchoscope to increase the diagnostic yield of bronchoscopic biopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 125-129.
61. Vakoc BJ, Fukumura D, Jain RK, Bouma BE. Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 363-368.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

D.- MÉTODOS DE DELIMITACIÓN DE LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO.

La cabeza del nervio óptico es el lugar de salida de los axones de las células ganglionares desde el globo ocular hacia la corteza visual, y va sufriendo cambios a medida que las células ganglionares van muriendo. Tiene forma de disco más o menos ovalado y aproximadamente 1.7 mm de diámetro, pero con bastante variabilidad de un sujeto a otro. Se dan también cambios con la edad y diferencias raciales. La vena y arteria central de la retina entran y salen del ojo en una posición ligeramente nasal dentro de la papila.<sup>1</sup>

En ojos normales se suele encontrar (aunque no siempre) una leve depresión central (excavación fisiológica) de color amarillo-naranja que va aumentando progresivamente en el glaucoma y que en ocasiones deja ver detrás la “lámina cribosa”. Suele ser mayor en nervios ópticos grandes, en los que los axones que penetran por sus bordes lo hacen de manera más holgada.

152

La lámina cribosa es un tejido conectivo fenestrado, continuación de la esclera, revestido por astrocitos y por donde pasan los haces de las fibras nerviosas retinianas. Existe la peculiaridad de que estas fibras nerviosas, en su trayecto intra-retiniano, no están recubiertas de mielina para favorecer la llegada de la luz a los fotorreceptores. Su mielinización comienza tras la lámina cribosa, para facilitar y acelerar la transmisión. La mielina, de color blanco, es un aislante electroquímico (fosfolípido) que recubre los axones de las neuronas de manera discontinua y permite que el potencial de acción del impulso nervioso pueda viajar de manera rápida, saltando de una discontinuidad (nódulo de Ranvier) a otra.

La zona que se encuentra entre el borde de la excavación y el de la papila se denomina “anillo neuro-retiniano”. Tiene un color naranja-rosado en ojos normales y se compone de neuroglia, astrocitos y los axones de las células ganglionares en su camino hacia la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

lámina cribosa. Suele ser mayor en papilas grandes y se vuelve más pálida tras la muerte de axones ganglionares, ya que éstos son sustituidos por tejido glial.

Una buena irrigación sanguínea y la presencia de axoplasma le da al anillo sano una apariencia anaranjada-rojiza, pero la pérdida de capilares pequeños en el glaucoma hace que cambie de color naranja-rosado a blanco.<sup>2</sup> Tiene una configuración típica, siguiendo la regla ISNT: el anillo inferior es el más ancho, seguido del superior, luego el nasal y por último el temporal. Esta regla no se cumple en el glaucoma y su ausencia es criterio diagnóstico de la enfermedad.

La principal irrigación sanguínea del nervio óptico procede de las arterias ciliares posteriores, que se derivan de la arteria oftálmica. Unas 6-20 ciliares posteriores cortas atraviesan la esclera cerca del nervio óptico, formando una anastomosis incompleta con la esclera cerca y alrededor del nervio óptico (el llamado círculo de Zinn-Haller) y otras forman una red arterial en el estroma de la coroides. Una o dos arterias ciliares posteriores largas atraviesan la esclera más distalmente. Algunas ramificaciones pequeñas salen del círculo de Zinn-Haller para nutrir a la cabeza del nervio óptico como capilares dentro de la lámina cribosa. No existe nutrición directa a los axones en la zona laminar. La nutrición llega por difusión de los capilares laminares. El drenaje venoso se realiza a través de la vena central de la retina y la coroides peripapilar.

Como comentamos anteriormente, el análisis de la cabeza del nervio óptico ha sido esencial en la historia del diagnóstico del glaucoma.<sup>3</sup> La interpretación subjetiva de su apariencia requiere gran formación y entrenamiento, por lo que a medida que los métodos de análisis de imagen se han ido optimizando, se han aplicado a su análisis objetivo (Figura 1).

153

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

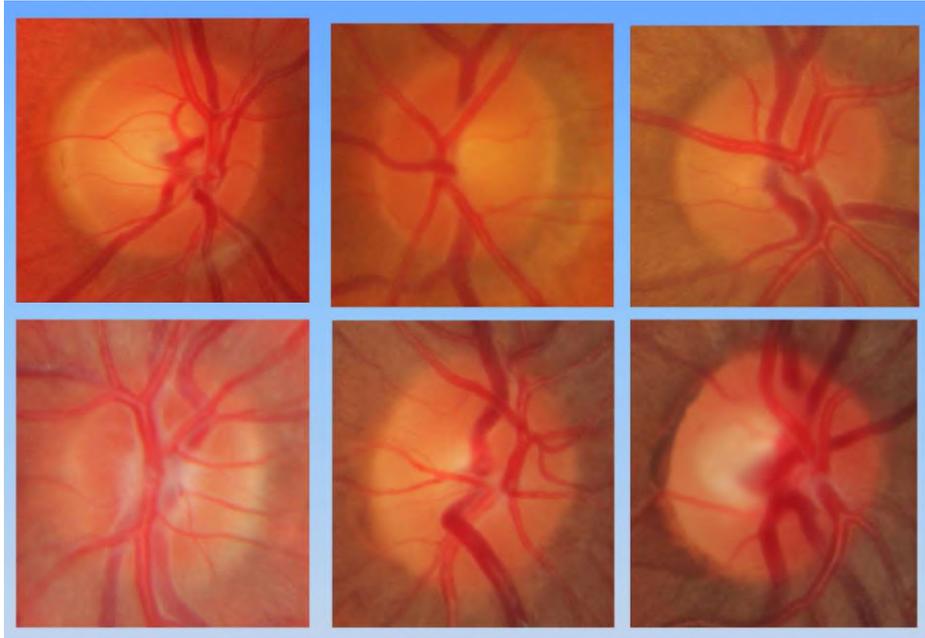
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 1.- Imágenes de cabezas de nervio óptico (papilas) normales.**

154

A medida que el glaucoma progresa, la atrofia de los axones se manifiesta por una reducción del anillo neuro-retiniano y un aumento de la excavación. Este proceso afecta de manera más importante a las fibras que penetran por sus polos superior e inferior, de manera que el cociente entre el diámetro vertical de la copa y del disco (C/D) se incrementa progresivamente (Figura 2).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

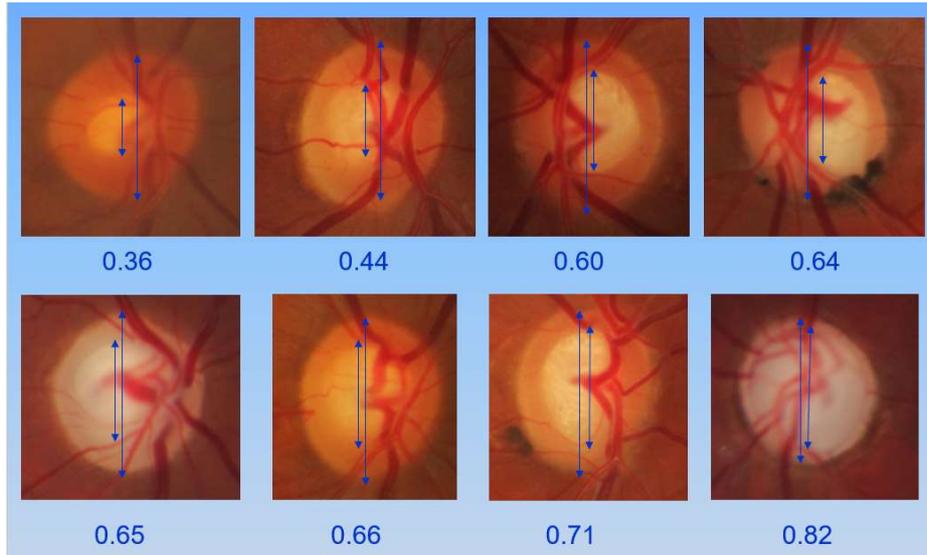
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29



**Figura 2.- Ejemplos del incremento progresivo del cociente copa/disco en las fases de la evolución del glaucoma.**

155

Los sistemas basados en la información suministrada por las imágenes de fondo de ojo implican el trazado manual o semi-automático del contorno de la papila y otras estructuras de la cabeza del nervio óptico. Por tanto, desde esta información inicial, el sistema determina un conjunto de medidas que se utilizan conjuntamente con otras pruebas para generar el diagnóstico. Sin embargo, en el campo de la investigación, están comenzando a aparecer sistemas que tratan de minimizar la intervención humana en el proceso de segmentar e identificar diferentes estructuras de la cabeza del nervio óptico. A este respecto, la detección de contornos papilares ha suscitado especial interés.

Existen numerosos métodos tanto de localización de la cabeza nervio óptico en una retinografía como de segmentación de la misma. En nuestro caso no hay necesidad de utilizar algoritmos de localización, ya que la fotografía que toma el instrumento se centra en la zona del nervio óptico exclusivamente. De cualquier manera, la mayor luminancia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

del nervio óptico respecto al resto de la retina hace que la automatización de esta búsqueda sea relativamente sencilla.

La segmentación de imágenes se define como el proceso de dividir una imagen en regiones no solapadas y con características comunes, de manera que su representación sea más fácil de analizar. Esta subdivisión dependerá del objetivo a alcanzar, en nuestro caso las diferentes estructuras presentes en el nervio óptico: límites de la papila, vasos, anillo neuroretiniano y excavación.

Aunque existen diferentes clasificaciones en la literatura, los métodos de segmentación se pueden dividir en dos grupos principales.<sup>4</sup> El primero engloba las técnicas basadas en propiedades de similitud, y una píxeles que comparten algunas características determinadas. La imagen es dividida en zonas con valores similares (técnicas de umbral, de crecimiento de regiones, de agrupamiento etc). El segundo se basa en propiedades de discontinuidad. Cuando los bordes de las regiones están suficientemente definidos, se pueden identificar por cambios bruscos en la imagen (detección de discontinuidad y de fronteras, unión de bordes, snakes, etc.).

Frecuentemente, las estrategias utilizadas para segmentación no utilizan un único método, sino varios en combinación. A continuación, describiremos brevemente algunos de los trabajos presentes en la literatura en los últimos años enfocados a la segmentación de las estructuras papilares.

Específicamente, las primeras estrategias semi-automáticas se basaban en propiedades geométricas de la imagen de píxeles y sus niveles de intensidad. En unos casos<sup>5</sup> el experto marca cuatro puntos con una alta probabilidad de pertenecer al contorno papilar y el algoritmo traza una elipse conteniéndolos, como aproximación inicial y entonces, el contorno se refina a partir de los niveles de gris cercanos a la elipse.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Las estrategias de contorno activo también han demostrado ser útiles. Una propiedad característica de este tipo de técnica es que es altamente dependiente de una etapa preliminar de inicialización del contorno, a partir de la cual se refina la solución final. En otras palabras, si la inicialización es mala, es bastante posible que no se encuentre solución. Algunos autores han realizado esta etapa de inicialización manualmente<sup>6</sup> y otros de forma automática.<sup>7</sup>

Osareh et al<sup>8</sup> han propuesto un sistema automático que utiliza la técnica de búsqueda de patrones (pattern matching) para detectar el centro de la papila y definir una circunferencia alrededor de su centro, lo que constituye la primera aproximación al contorno y su radio se estima con un algoritmo basado en el método de mínimos cuadrados. Esta circunferencia será el punto de partida para la localización precisa de la papila utilizando la técnica de contornos activos. Por el contrario, en otro trabajo de Osareh<sup>9</sup> la segmentación se llevó a cabo utilizando clustering borroso (fuzzy c-means clustering) para obtener una aproximación inicial al contorno de la cabeza del nervio óptico. Al igual que en el trabajo de Mendels<sup>10</sup> se utilizó el campo de flujo del vector gradiente para definir la energía externa del contorno activo.

157

Carmona et al.<sup>11</sup> presentaron un método para localizar y segmentar la cabeza del nervio óptico en las imágenes fotográficas de fondo de ojo sin intervención del usuario. Este método selecciona un punto localizado aproximadamente en su centro. Para la segmentación se utiliza un algoritmo genético que busca la elipse que mejor se aproxima al contorno papilar. En la literatura no hay registros de la utilización de algoritmos genéticos para resolver este tipo de problemas, siendo ésta la primera aproximación. Básicamente, la idea es transformar el espacio de soluciones del problema analizado, formado por todos los contornos papilares posibles, en un nuevo espacio de representación donde la aplicación de la aproximación genética sea posible.

El problema del nervio óptico raramente ha recibido atención de forma aislada. Se ha investigado como precursor de otros aspectos, por ejemplo, como punto de comienzo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

para la segmentación de vasos sanguíneos.<sup>12</sup> La detección del nervio óptico se puede definir como el punto de comienzo de la segmentación de estos vasos. La detección del nervio se basa en localizar la región más brillante en un tercio restringido de la imagen.<sup>13</sup>

También se ha investigado la segmentación general de la imagen de la retina, por ejemplo, para separar identificaciones de arterias, venas, el nervio, la fovea y lesiones.<sup>14</sup>

En Zaragoza, en el año 2001 estudiaron la variabilidad de un sistema de Autocad para planimetría.<sup>15</sup> Usaron delimitación por ajuste de elipses, sectorialización de la imagen y cuantificación de las estructuras papilares. Encontraron que la delimitación de la imagen era más reproducible mediante el ajuste de la elipse que mediante el ajuste de múltiples líneas.

Varios trabajos han utilizado como primer paso la detección aproximada del centro del disco utilizando, por ejemplo, un filtro correlacional especializado.<sup>16</sup> Otros métodos de localización, más relevantes, se han centrado en identificar la salida del árbol vascular en el nervio.<sup>17</sup> La detección de los vasos se utiliza en este caso, así como en otros trabajos, no solo para localizar el disco, sino también para extraerlos de la imagen y facilitar luego la segmentación. Estos autores consiguen encontrar el borde de la papila utilizando la transformada *watershed* con marcadores.<sup>18</sup> Primero extraen el árbol vascular usando la técnica *graph cut* y estiman así la posición del nervio óptico. Para segmentación usan *Markov Random Field* (MRF) de reconstrucción de imágenes.

Muramatsua et al.<sup>19</sup> compararon tres métodos: modelo de contornos activos (ACM), “fuzzy C-mean (FCM) clustering”, y redes neuronales (ANN). La media de las medidas de solape o superposición entre las zonas del disco determinadas por un oftalmólogo para dos series de datos fueron 0.88 y 0.87 para ACM, 0.88 y 0.89 usando ANN y algo menores con FCM (0.86 y 0.86).

158

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

El cociente entre el área de la excavación y el de la papila (cup/disc o C/D) o de sus diámetros verticales, ha sido durante muchos años un índice muy útil en el diagnóstico del glaucoma. Kavitha utilizó segmentación basada en áreas de interés y etiquetado de componentes para detectar la papila y extraer los vasos, un método de contornos activos para detectar el borde exacto y un cálculo de la cantidad de píxeles blancos para buscar el área del disco y de la excavación para estimar este parámetro.<sup>20</sup>

En los últimos años, varios grupos de investigación han optado por llevar a cabo un preprocesamiento previo de la imagen para así partir de una segmentación inicial que permita pasar del nivel de pixels a superpixels, y luego abordar la segmentación final de las estructuras de interés.

Cheng et al. aplican estadística de centro-perifería de super-pixels y los unen usando histogramas para conseguir la segmentación de disco y excavación. Aplican conocimiento previo de la localización de la excavación para su segmentación y, basado en ello, calculan el cociente excavación-papila para despistaje del glaucoma, incluyendo una medida de fiabilidad.<sup>21</sup>

Varios autores han usado “simple linear iterative clustering” (SLIC) para localizar la papila en una retinografía completa del fondo de ojo,<sup>22</sup> consiguiendo así agregar píxeles próximos y formar super-pixels. Algunos la han combinado con estadística de histogramas y centro-periferia para clasificar cada super-pixel en papilla o no-papila,<sup>23</sup> y una clasificación probabilística para establecer un esquema que extrae un nuevo índice de riesgo glaucomatoso: Glaucoma Risk Index (GRI) para screening o despistaje de la enfermedad.

Otro tipo de imágenes retinográficas usadas en Oftalmología para una mejor estimación de la relación excavación/papila son las estereofotografías. Abramoff y colaboradores segmentan papilas y excavaciones en este tipo de imágenes, clasificando los píxeles según múltiples características que simulan el funcionamiento fisiológico de la visión, basándose

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

en las células oponentes centro-periferia para luz-oscuridad, rojo-verde y azul amarillo con diferentes tamaños de campos receptivos y orientación, así como características de disparidad estereoscópica de las células binoculares en el área cortical V1.<sup>24</sup> Extraen primero los vasos y luego, con una combinación de búsqueda de gráficos y clasificación de pixels, establecen el cociente excavación-papila. Investigan también la incorporación de diferentes tipos de estadísticas para generar probabilidades de búsqueda de regiones en las imágenes, así como un esquema de aprendizaje de probabilidades basado en patrones y aprovechando múltiples características de la imagen (escala de grises, rojo-verde, azul-amarillo...). Realizan una validación con un patrón de referencia estándar y la segmentación manual de tres expertos en glaucoma.<sup>25</sup>

Los trabajos citados hasta el momento han validado sus métodos sobre bases de datos de imágenes propias que normalmente no están disponibles para que otros investigadores prueben sus métodos y los resultados obtenidos puedan ser comparados. Esto supone una gran dificultad para trasladar con garantías la investigación a la práctica clínica. Recientemente, al menos para el caso del disco, se está promoviendo la utilización de bases de datos disponibles y aceptadas por la comunidad científica.

160

El grupo de Giachetti et al<sup>26</sup> ha diseñado el “VAMPIRE Software Tool” en el contexto de un proyecto europeo. Se trata de una aplicación en la que se sirven de imágenes exentas de vasos, localización del disco óptico basado en la simetría y el ajuste de modelos de contorno de creciente complejidad a resoluciones progresivamente mayores, usando información relacionada para imágenes “*inpainted*” y máscaras de los vasos. Diseñaron en Matlab una combinación de detección de simetría radial y densidad de los vasos, así como una segmentación precisa con un modelo refinado iterativo basado en búsqueda de contorno, restringida por la densidad de los vasos. Estos autores validaron el método en una gran base de datos de imágenes de tres hospitales de ojos normales y patológicos, clasificadas por expertos y etiquetadas con un grado de calidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Muy recientemente se ha sacado una segunda versión llamada Messidor 2. Otros grupos también han publicado sus resultados utilizando Messidor.<sup>27,28</sup> El valor promedio obtenido para el índice de Jaccard (medida de solape estándar) está en torno a 0.87-0.88.

El índice o coeficiente de Jaccard mide la similitud de dos conjuntos para determinar cuantas unidades se comparten y cuantas no, y se ha convertido en la medida de referencia para evaluar la calidad de la segmentación del disco óptico.

- Índice Jaccard = (unidades compartidas por ambos conjuntos)/(suma de las unidades compartidas y no compartidas). Para dos conjuntos X, Y:

$$J(X, Y) = \frac{|X \cap Y|}{|X \cup Y|}$$

Una dificultad es definir el "gold standard". Desconocemos cuál es el índice Jaccard entre dos expertos en la base de datos Messidor, ya que proporciona imágenes segmentadas una única vez y por un único experto. Para poder valorar realmente un método de segmentación, el índice Jaccard debería estar dentro del rango de la variabilidad de dos observadores, o de la de un mismo experto, delimitando la misma imagen dos veces.

La base de datos Messidor está disponible desde el año 2008 para que pueda ser descargada por otros grupos de investigación. Inicialmente se ideó para segmentar lesiones y establecer grados automáticamente en la retinopatía diabética. Desde entonces su número de visitas, descargas y citas ha crecido de manera exponencial.<sup>29</sup>

161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## BIBLIOGRAFIA

1. Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman PL, Alm A. Adler's Physiology of the Eye. Ed 11. Nueva York: Saunders. ; 2011.
2. Montés-Micó R. Optometría. Principios básicos y aplicación clínica. Ed 1. Barcelona: Elsevier; 2011.
3. Nath MK. Techniques of Glaucoma Detection From Color Fundus Images: A Review. IJ Image, Graphics and Signal Processing. 2012; 9: 44-51.
4. Coto E. Métodos de Segmentación de Imágenes Médicas. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Ciencias. Escuela de Computación. Lecturas en Ciencias de la Computación. Universidad Central de Venezuela, Caracas, 2003.
5. Cox MJ1, Wood IC. Computer-assisted optic nerve head assessment. Ophthalmic Physiol Opt. 1991; 11: 27-35.
6. Morris DT, Donnison. Identifying the neuroretinal rim boundary using dynamic contours Image and Vision Computing. 1999; 17: 169-174.
7. Lowell J1, Hunter A, Steel D, Basu A, Ryder R, Fletcher E, Kennedy L. Optic nerve head segmentation. IEEE Trans Med Imaging. 2004; 23: 256-264.
8. Osareh A, Mirmehdi M, Thomas B, Markham R. Colour morphology and snakes for optical disk localization. Medical Image Understanding and Analysis, Portsmouth 2002; 21-24.
9. Osareh A, Mirmehdi M, Thomas B, Markham R. Classification and localisation of diabetic-related eye disease. In: Heyden A, Sparr G, Nielsen M, Johansen P, editors. Proceedings of the 7th European Conference on Computer Vision, LNCS 2353. Springer-Verlag; 2002. p. 502—16.
10. Mendels F, Heneghan C, Thiran JP. Mendels F, Heneghan C, Thiran JP. Identification of the optic disk boundary in retinal images using active contours. In: Proceedings of the Irish Machine Vision and Image Processing Conference (IMVIP '99); 1999: 103-115.
11. Carmona EJ1, Rincón M, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM. Identification of the optic nerve head with genetic algorithms. Artif Intell Med. 2008; 43: 243-259.
12. Tamura S. Zero-crossing interval correction in tracing eye-fundus blood vessels. Pattern Recognition. 1988; 21: 227-233.
13. Tolia Y1, Panas SM. A fuzzy vessel tracking algorithm for retinal images based on fuzzy clustering. IEEE Trans Med Imaging. 1998; 17: 263-273.
14. Gelman R1, Martinez-Perez ME, Vanderveen DK, Moskowitz A, Fulton AB. Diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using retinal image multiscale analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 4734-4738.
15. Sánchez Pérez A1, Honrubia López FM, Larrosa Poves JM, Polo Llorens V, Melcon Sánchez-Frieras B. Sistema Autocad para el estudio planimétrico de la papila óptica en el glaucoma: técnica y estudio de reproducibilidad. Arch Soc Esp Oftalmol. 2001; 76: 551-8.
16. Lowell J, Hunter A, Steel D, Basu A, Ryder R, Fletcher E, Kennedy L. Optic nerve head segmentation. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2004; 23: 256-264.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

17. Welfer D, Scharcanski J, Kitamura KM, DalPizzol MM, Ludwig LWB, Ruschel Marinho D. Segmentation of the optic disk in color eye fundus images using an adaptive morphological approach. *Computers in Biology and Medicine*. 2010; 40: 124-137.
18. Salazar- A, Kaba D, Li Y, Liu X. Segmentation of the blood vessels and optic disk in retinal images. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2014; 18: 1874-1886.
19. Muramatsu C, Nakagawa T, Sawada A, Hatanaka Y, Hara T, Yamamoto T, Fujita H. Automated segmentation of optic disc region on retinal fundus photographs: Comparison of contour modeling and pixel classification methods. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2011; 101: 23-32.
20. Kavitha S, Karthikeyan S, Duraiswamy K. Neuroretinal rim quantification in fundus images to detect glaucoma. *IJCSNS Internat J Comput Sci Netw Security*. 2010; 10: 134-140.
21. Cheng J, Liu J, Xu Y, Yin F, Wing Kee Wong D, Tan NM, Tao D, Cheng DY, Aung T, Yin T Wong. Superpixel Classification Based Optic Disc and Optic Cup Segmentation for Glaucoma Screening. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2013; 32: 1019-1032.
22. Kavitha IK, Malathi IIM. Optic Disc and Optic Cup Segmentation for Glaucoma Classification. *International Journal of Advanced Research in Computer Science & Technology*. 2014; 2: 87-90.
23. Mahalakshmi V, Karthikeyan S. Clustering Based Optic Disc and Optic Cup Segmentation for Glaucoma Detection. *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering*. 2014; 2: 4.
24. Abramoff MD, Alward WLM, Greenlee EC, Shuba L, Kim ChY, Fingert JH, Kwon YH. Automated segmentation of the optic nerve head from stereo color photographs using physiologically plausible feature detectors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 1665–1673.
25. Merickel Jr MB, Abramoff MB, Sonka M, Wua X. Segmentation of the Optic Nerve Head Combining Pixel Classification and Graph Search. [Michael.merickel.org/research/files/spie7-optic\\_nerve.pdf](http://Michael.merickel.org/research/files/spie7-optic_nerve.pdf).
26. Giachetti A, Ballerini L, Trucco E. Accurate and reliable segmentation of the optic disc in digital fundus images. *Journal of Medical Imaging*. 2014; 1: 1-11.
27. Yu H, Barriga ES, Agurto C, Echegaray S, Pattichis MS, Bauman W, Soliz P. Fast localization and segmentation of optic disk in retinal images using directional matched filtering and level sets. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2012; 16: 644-645.
28. Aquino A, Gegundez-Arias ME, Marin D. Detecting the optic disc boundary in digital fundus images using morphological, edge detection, and feature extraction technique. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010; 29: 1860-1869
29. Denciere E, Zhang X, Cazuguel G, Lay B, Cochener B, Trone C, Gain P, Ordoñez-Varela JR, Massin P, Erginay A, Charton B, Klein JC. Feedback on a publicly distributed image database: The MESSIDOR database. *Image Anal Stereol*. 2014;33: 231:234.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

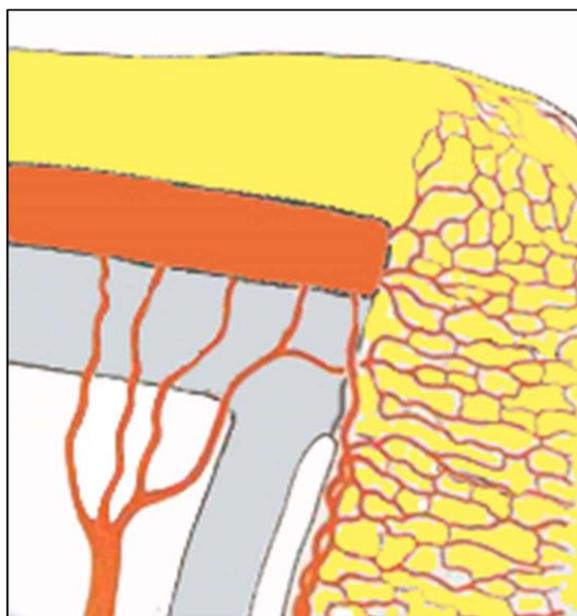
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

E.- MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN Y OXIGENACIÓN

Como hemos comentado previamente, al margen de la presión intraocular, el factor adicional que más se ha relacionado con la lesión glaucomatosa es el vascular (Figura 1). En el capítulo dedicado a los factores de riesgo hemos comentados algunos aspectos del flujo ocular relacionados con la presión arterial y la intra-ocular. También hemos comentado que la relación del glaucoma con fenómenos de vaso-espasmo en el síndrome de Raynaud, las migrañas o la presencia de lesiones similares a las glaucomatosas en situaciones de isquemia intermitente, como las que se producen en la apnea del sueño, ha llevado a la conclusión de que la perfusión de la cabeza del nervio óptico, y especialmente los fenómenos de isquemia y re-permeabilización, presentan una influencia esencial en el origen y evolución del glaucoma.<sup>1,2,3,4</sup>



**Figura 1.- Esquema de la vascularización capilar de la cabeza del nervio óptico.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Hasta fechas muy recientes el factor más accesible a los estudios de perfusión era el flujo, analizado mediante eco-doppler, sobre vasos de las proximidades.<sup>5</sup> Recientemente han surgido otros métodos, para medir la estructura vascular y el flujo (OCT-Angiography),<sup>6</sup> y la cantidad de elementos formes presentes en la sangre (láser-doppler, speckle).<sup>7,8</sup> Se trata de instrumentos sofisticados, de los cuales algunos OCT-angiógrafos disponen actualmente de módulos experimentales de medidas sobre nervio óptico.<sup>9</sup> También se han realizado diversos intentos para medir concentración de oxígeno sobre el propio nervio mediante análisis espectral de la reflectancia en puntos isobésticos y no isobésticos de la hemoglobina.<sup>10</sup> Sin embargo, estos estudios no han superado la fase experimental. Son procedimientos caros, que han dado resultados contradictorios y que no han conseguido introducirse en la clínica diaria.

De los tres factores mencionados que contribuyen a la perfusión (cantidad de sangre, velocidad de circulación y grado de oxigenación) nuestra investigación se ha centrado en el primero, por considerarlo el de mayor repercusión, dando lugar al diseño del programa Laguna ONhE,<sup>11</sup> pero antes de describirlo repasaremos someramente los procedimientos que han estudiado los restantes componentes.

165

### E.a.- Ecografía Doppler Color (EDC).

El cambio de longitud de onda cuando una frecuencia acústica se refleja sobre un objeto en movimiento se ha utilizado para estimar la velocidad de la sangre. Principalmente se ha aplicado a vasos retrobulbares en las proximidades del nervio óptico,<sup>12,13</sup> por lo que se ha utilizado como una aproximación indirecta de lo que sucede en el interior de este.

Las limitaciones de esta técnica no residen solamente en representar demasiado indirectamente a la circulación en el interior del nervio óptico, sino también en el hecho de que se desconoce el calibre y dirección real de los vasos que mide. Sus ventajas principales están facilitadas por el uso de instrumentos multifuncionales disponibles en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

los hospitales, y por constituir una prueba incruenta que no precisa de midriasis ni de medios transparentes (Figura 2).<sup>14</sup>

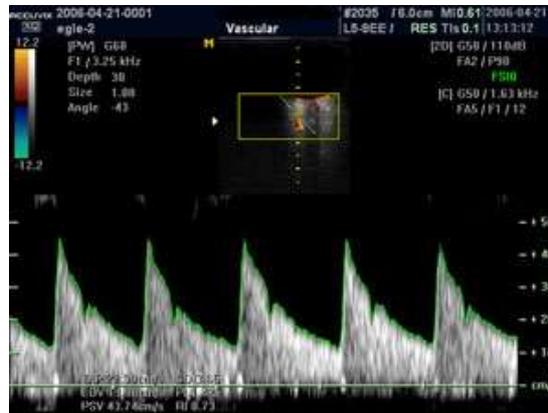


Figura 2.- Imagen de ecografía doppler.

Parece que, efectivamente, existe una relación entre las velocidades circulatorias en los vasos retrobulbares y la resistencia al flujo en el nervio óptico en el glaucoma,<sup>15,16,17,18,19,20,21,22</sup> estando relacionada con la progresión de los defectos funcionales,<sup>23,24</sup> y con el adelgazamiento de la capa de fibras,<sup>25</sup> aunque no hay verdaderas evidencias de una relación íntima causa-efecto.<sup>26,27</sup>

### E.b.- Flujiometría con láser-doppler (Laser Doppler Flowmetry o LDF).

El principio de cambio de frecuencia de una onda al reflejarse sobre un objeto en movimiento ha sido también aplicado a las radiaciones láser. Los trabajos iniciales se deben a Stern<sup>28</sup> y la aplicación al flujo en la cabeza del nervio óptico a Riva et al. (Figura 3).<sup>29,30,31</sup> El fenómeno láser-doppler varía con las propiedades ópticas de cada tejido, de manera que sus medidas son relativas y difícilmente comparables entre un paciente y otro.<sup>32</sup>

166

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

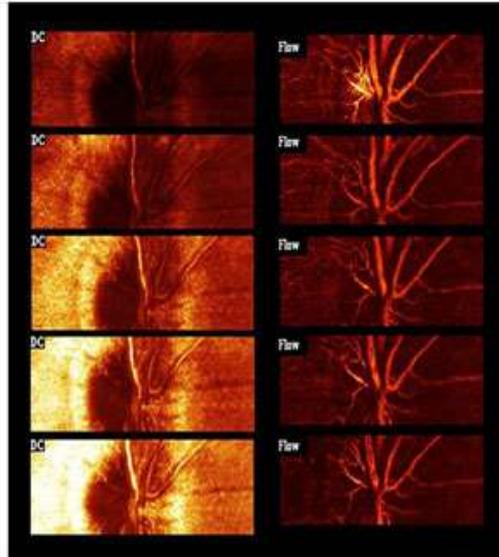


Figura 3.- Imagen de láser-doppler.

La flujometría con láser Doppler puede combinarse con la tomografía confocal láser, proporcionando un mapa de flujo del nervio, denominándose entonces tomografía óptica Doppler.<sup>33</sup> Sus limitaciones principales son medir un rango demasiado pequeño de velocidades y ser muy sensible a los cambios de iluminación.

Muy recientemente se ha presentado un nuevo láser doppler adaptado a la tecnología OCT, bautizado como APPLE, aun en fase experimental.<sup>34</sup> Los autores especulan sobre su posible aplicación al glaucoma, aunque las imágenes publicadas corresponden a vasos gruesos, ramas de la arteria central de la retina.

E.c.- Angiografía fluoresceínica (Fluorescein angiography o FAG).

La utilización de una fuente de luz láser sustituyendo a la luz blanca en la clásica angiografía fluoresceínica ha permitido detectar defectos de llenado vascular en la cabeza del nervio óptico, que se han demostrando proporcionales al daño

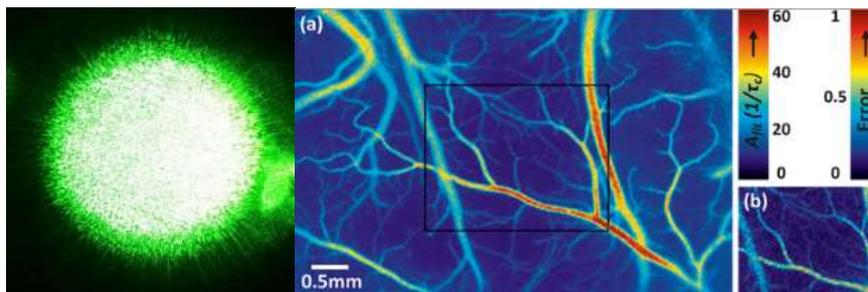
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 894734		Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ		Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA		03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

glaucomatoso.<sup>35,36,37,38,39</sup> Sin embargo, su uso nunca se ha extendido a la práctica clínica diaria.

### E.d.- Láser Speckle.

Cuando una fuente de luz láser incide sobre un tejido se provoca su difusión, formando fenómenos de interferencia muy evidentes en forma de moteado o “speckle” que resultan proporcionales a la velocidad de flujo en la micro-circulación (Figura 4).



168

**Figura 4.- Imagen característica de speckle y de fondo de ojo obtenido mediante láser speckle.**

La “láser speckle flow graphy” (LSFG)<sup>40,41</sup> aprovecha este fenómeno para proporcionar un índice denominado *Squared blur rate* (SBR) que cuantifica, in vivo y a distancia, la micro-circulación del nervio óptico, de la coroides y de la retina.<sup>42,43</sup> También se ha usado una modificación de este índice denominado tasa de desenfoque media (Mean Blur Rate o MBR).<sup>44,45,46</sup>

Sus resultados parecen ser reproducibles<sup>47</sup> y correlacionarse con los defectos morfológicos y funcionales,<sup>48</sup> e incluso identificar fases precoces de la enfermedad.<sup>49,50</sup> En el glaucoma experimental en animales ha demostrado ser capaz de verificar alteraciones en el flujo<sup>51,52,53</sup> y se han utilizado para el seguimiento de la enfermedad glaucomatosa,<sup>54,55,56</sup> aunque los cambios observados parecen de escasa magnitud. Otra situación en la que la LSFG parece tener interés es el glaucoma de tensión normal.<sup>57</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

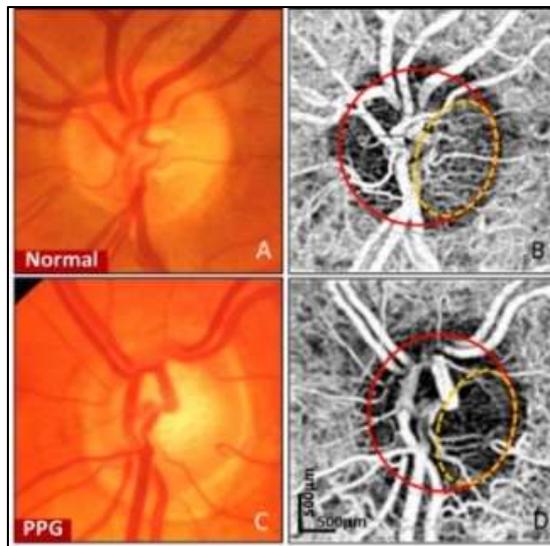
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Otro índice desarrollado más recientemente, denominado volumen de flujo relativo (relative flux volumen o RFV),<sup>58</sup> también ha sido correlacionado con los defectos en la capa de fibras,<sup>59</sup> pareciendo útil en los pacientes miopes, en los que resulta difícil la valoración morfológica de la papila.<sup>60</sup>

E.e.- Angiografía OCT.

Recientemente Jia et al.<sup>61</sup> han propuesto una asociación entre OCT y angiografía, buscando un avance en el estudio de la estructura vascular y su perfusión (Figura 5).



**Figura 5.- Imágenes de angio OCT.**

El nuevo OCT angiógrafo emplea un algoritmo denominado SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography),<sup>62</sup> mediante el cual es posible medir la micro-circulación en la cabeza del nervio óptico.<sup>63,64,65</sup> Los resultados también están correlacionados con los defectos morfológicos y funcionales.<sup>66</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Pero más que en el interior de la cabeza del nervio, la angiografía OCT se está empleando últimamente, de forma experimental, para analizar los capilares peripapilares. La atrofia de la capa de fibras en el glaucoma provoca una reducción de su vascularización, valorable por este método.<sup>67,68,69,70,71,72,73</sup>

### E.f.- Fotometría de fondo de ojo.

La interacción entre la luz y el tejido intraocular condiciona el fenómeno denominado reflectancia ocular, el cual juega un papel muy importante en la aplicación e interpretación de las técnicas ópticas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares. Ejemplo de ello son la oftalmoscopia, retinografía, angiografía y tomografía de coherencia óptica, técnicas cuyo resultado depende de la absorción y reflectancia de las distintas capas de tejidos que componen el fondo de ojo.

Como ya adelantamos en el capítulo dedicado a la historia del glaucoma, este fenómeno fue observado por Helmholtz en 1850, que presentó en la Sociedad Médica de Berlín un aparato que constaba de tres espejos semi-reflectantes sobre los cuales incidía la luz proveniente de una fuente luminosa próxima, que se reflejaba en estos cristales y se dirigía al interior del ojo del paciente. La luz reflejada en el fondo de ojo se dirigía, atravesando los cristales (esta vez sin reflejarse en ellos), hacia el ojo del observador. Este aparato, llamado posteriormente oftalmoscopio, constituyó uno de los más grandes avances de la Oftalmología y de la Medicina, abriendo el camino al estudio de la patología de la retina, y a los defectos glaucomatosos del nervio óptico. Para lograr enfocar mejor la imagen, uno de los primeros perfeccionamientos fue colocar lentes entre el ojo del observador y el del paciente.

Sin embargo, Helmholtz no fue el primero en observar el fondo de ojo de seres vivos. En 1823 Johannes Purkinje hizo algún estudio observando la luz de fondo en animales y en humanos y se supone que en 1847 Charles Babbage desarrolló un oftalmoscopio similar al de Helmholtz que no tuvo repercusión práctica.

170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Un siglo más tarde, en 1952 Brindley y Willmer<sup>74</sup> midieron la distribución espectral del pigmento macular utilizando un prisma que descomponía la luz procedente del fondo de ojo, desde el ultravioleta hasta el infrarrojo. De esta forma determinaron el espectro de reflectancia de dos regiones de la retina: la mácula y la periferia. Rushton<sup>75</sup> y Weale<sup>76</sup> entre 1952 y 1953 determinaron la densidad y características del espectro de la rodopsina en humanos utilizando una técnica parecida.

Posteriormente surgieron distintos dispositivos, denominados reflectómetros, que también buscaban determinar el espectro y la distribución espacial de la luz de fondo. Los modelos más interesantes fueron desarrollados por las Universidades de Utrecht, Boston y Jena durante la década de los años 80 y 90. Estos primitivos reflectómetros estaban formados básicamente por un retinógrafo Zeiss modificado, con una lámpara de Xenón como fuente de luz y un primitivo sistema de captura de imágenes conectado a una impresora. Nuestro propio grupo realizó hace años diseños con este objetivo, en colaboración con el Instituto de Astrofísica de Canarias (Figuras 6 y 7).<sup>77</sup>

171



**Figura 6.- Espectroftal, diseñado por nuestro grupo en la Universidad de La Laguna y el Instituto de Astrofísica de Canarias en 1980.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Figura 7.- Oftacrom, diseñado por nuestro grupo en la Universidad de La Laguna y el Instituto de Astrofísica de Canarias entre 1984 y 1986.

E.g.- Oximetría.

172

La oximetría se basa en medir, por reflectometría, las diferencias de absorción entre puntos isobésticos (igual absorción) y no isobésticos de la hemoglobina (Figura 8), usándose generalmente el cociente entre unas y otras.

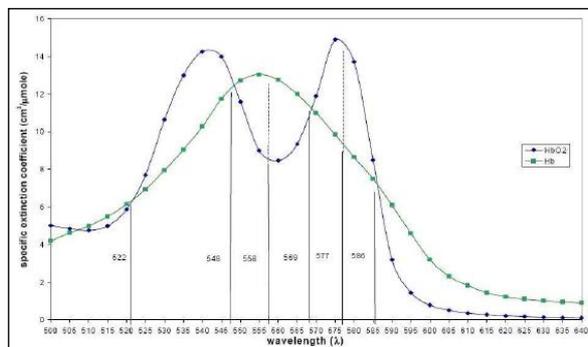


Figura 8.- Curvas de absorción de la hemoglobina reducida (gris) y oxidada (negro). Los puntos en que se cruzan ambas curvas tienen la misma absorción (puntos isobésticos).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La idea de medir saturación de oxígeno en los vasos retinianos usando fotografías y filtros de color es muy antigua. Hickam et al. (1959) utilizaron filtros de 510 y 640nm, sustrayendo la reflectancia del fondo y calculando el cociente entre ambas imágenes reflejadas.<sup>78</sup> Posteriormente Laing et al.<sup>79</sup> usaron dos pares de filtros con longitudes de onda de 470-515nm y 650-805nm, digitalizando los negativos fotográficos con un microdensitómetro. Interpretaron una relación lineal entre la saturación porcentual de oxígeno y el cociente densitométrico entre ambas longitudes de onda, posiblemente porque las películas tienen una respuesta logarítmica. Posteriormente Delori<sup>80</sup> usó tres longitudes de onda (558, 569 y 586nm) y de Kock et al.<sup>81</sup> dos LEDs de 660nm y 940nm, calculando el cociente 940/660. Beach et al.<sup>82</sup> y Crittin et al.<sup>83</sup> usaron el cociente 600/569 para medir la saturación de oxígeno, previa sustracción de la absorbancia del fondo mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Densidad óptica} = \text{Log10} (\text{reflexión del vaso} / \text{reflexión del fondo}).$$

173

Schweitzer et al.<sup>84</sup> situaron un espectrógrafo de imagen delante de la cámara CCD de un retinógrafo para obtener espectros de vena y arteria retinianas, concluyendo que la saturación de oxígeno es mayor en el centro de la arteria y menor en el centro de la vena. Según sus observaciones el espectro de transmisión depende del espesor de la capa de sangre de manera logarítmica, incrementándose la luz reflejada por encima de 600nm cuando el espesor aumenta. Por otra parte, el aumento de la velocidad de la sangre también aumenta la reflectancia.

Yoneya et al.<sup>85</sup> han aplicado transformadas de Fourier a imágenes espectrales retinianas para interpretar la saturación de oxígeno en obstrucciones venosas y Khoobei et al.<sup>86</sup> han usado un análisis en diversos puntos del espectro, preferentemente entre 545 y 570nm (análisis hiperespectral) para medir cambios en la saturación de oxígeno de los vasos y tejido papilar en animales anestesiados. Métodos similares han continuado usándose recientemente en modelos animales y en humanos.<sup>87,88</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista del glaucoma, Michelson et al.<sup>89</sup> han observado una reducción de la saturación arteriolar de oxígeno en la papila de los glaucomas de baja tensión, pero no en los glaucomas crónicos asociados a hipertensos oculares. Por su parte el grupo de Stefansson (1999) ha publicado que los inhibidores de la anhidrasa carbónica parecen mejorar la saturación de oxígeno en el nervio óptico,<sup>90</sup> aunque sus resultados podrían ser debidos más bien a un incremento del flujo.<sup>91</sup>

Otros autores han señalado que los cambios en el glaucoma son escasos,<sup>92</sup> que no se modifican por la cirugía filtrante<sup>93</sup> y, recientemente, que en los glaucomas avanzados se observa un incremento de la saturación, que atribuyen a déficit de consumo.<sup>94</sup>

Toda esta información resulta bastante contradictoria, en opinión de nuestro grupo, a causa de que todos estos trabajos prescinden del volumen de sangre sobre el que se evalúa la saturación de oxígeno. Se trabaja con cocientes entre puntos isosbéticos y no isosbéticos, y estos cocientes resultarán iguales cualquiera que sea el volumen de sangre evaluada. Por esta razón las imágenes que se obtienen no son capaces de distinguir con claridad territorios poco irrigados como la excavación glaucomatosa, de otros bien irrigados como es el anillo.

Esta opinión está basada en la experiencia del Prof. González de la Rosa, que diseñó en 2006 un instrumento para espectrofotometría de fondo (Figura 9). Sus resultados respecto a la oximetría fueron desalentadores, por lo que nunca llegaron a publicarse.

174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



175

**Figura 9.-** Equipo para espectrofotometría de fondo de González de la Rosa (2006). Una cámara de video refrigerada de alta sensibilidad, se acoplaba a un retinógrafo Canon. La luz monocromática de iluminación le llegaba por una fibra óptica desde un monocromador comandado automáticamente mediante un equipo “Image System”.

#### E.h.- Hemoglobina.

Indudablemente la perfusión del tejido depende tanto, o posiblemente bastante más, del volumen de sangre que de su grado de oxigenación, cuyas variaciones son muy moderadas o difíciles de evaluar en el glaucoma, como ya hemos dicho. Por lo tanto, en nuestra opinión, para tener una información adecuada de la perfusión del nervio óptico necesitaremos investigar no especialmente el grado de saturación de oxígeno de la hemoglobina, sino preferentemente la cantidad de hemoglobina presente en el nervio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Se han creado modelos teóricos de la medida de la absorción de la hemoglobina retiniana<sup>95</sup> y se ha estudiado en la coroides,<sup>96</sup> pero la medida del volumen de sangre (hemoglobina) presente en el tejido del nervio sólo se ha intentado cuantificar en una ocasión, en el gato, y no de forma topográfica. Sebag et al.<sup>97</sup> estimaron el volumen de sangre presente en la papila mediante dos cocientes: uno que discriminaba oxigenación (559/569) y otro que estimaba el volumen de sangre, realizando un cociente entre dos puntos isobélicos (585/569). Este trabajo asume varias constantes empíricas, y no aborda el efecto de la absorción de los medios oculares sobre la medida.

Principalmente la absorción del cristalino es una variable, no fácilmente mensurable, que puede alterar las medidas de reflectancia de forma, hasta ahora, impredecible. Como veremos, nuestro método ha aportado ideas para que las medias sean independientes de este factor.

Aparte del trabajo de Sebag et al. solamente podemos resaltar la observación de Crittin et al.,<sup>98</sup> quienes han sugerido que los cambios en la reflectancia del punto isobélico 570nm podrían interpretarse como variaciones de la concentración de hemoglobina presente en el nervio.

Aunque estos dos trabajos pueden considerarse antecedentes que sugieren la posibilidad de medir volumen sanguíneo y oxigenación por medidas de reflectometría, no han constituido métodos prácticos para cuantificar topográficamente la perfusión del tejido visible en la cabeza del nervio óptico, trabajando sobre humanos, corrigiendo la influencia en la medición de los medios ópticos del ojo y realizando medidas topográficas.

El programa Laguna ONhE fue concebido con el propósito de diagnosticar el glaucoma analizando fotos en color de la papila de una manera sencilla y relativamente económica. La delimitación de las estructuras papilares se realizaba, hasta el comienzo del trabajo de esta tesis, de manera manual o semi-manual. Se planteó que una delimitación automática

176

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

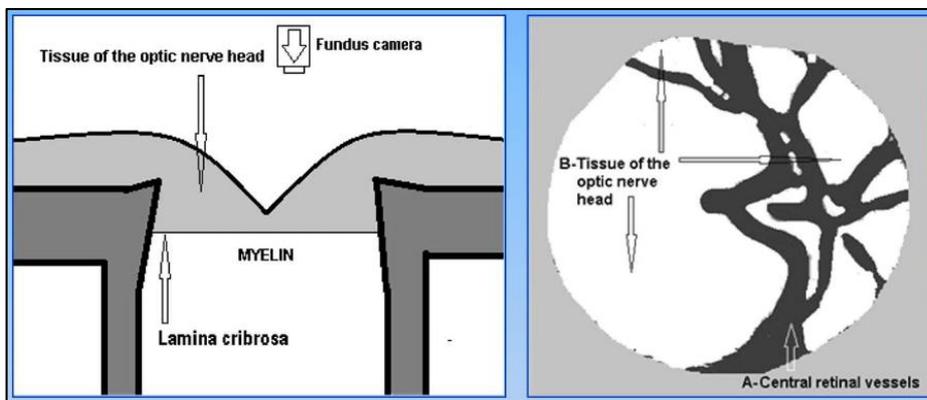
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

no solo facilitaría la prueba enormemente, sino que probablemente aumentaría su reproducibilidad.

La idea inicial de Laguna ONHe surgió de la observación de que los componentes RGB de las fotografías convencionales de fondo de ojo podían proporcionar información sobre la cantidad de hemoglobina en las diferentes regiones del nervio óptico, aprovechando la circunstancia de que la papila no contiene esencialmente ningún otro tipo de pigmento y presenta en su región posterior una superficie blanca reflectante (la mielina) que facilita la interpretación de la absorción espectral de este pigmento presente en su tejido (Figura 10).



177

**Figura 10.- Disposición de la lámina cribrosa, fibras amielínicas (anteriores) y mielínicas (posteriores). A la derecha: vasos centrales de la retina, sin contribución a la nutrición del nervio y tejido amielínico de la cabeza del nervio óptico.**

La principal dificultad residía en que el resultado cromático del análisis de una imagen fotográfica no depende exclusivamente de la absorción de los pigmentos (hemoglobina en este caso) sino de un conjunto de variables complejas: composición espectral de la luz de iluminación, absorción espectral de los medios oculares (especialmente del cristalino) y respuesta espectral del detector utilizado (Figuras 11 y 12).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

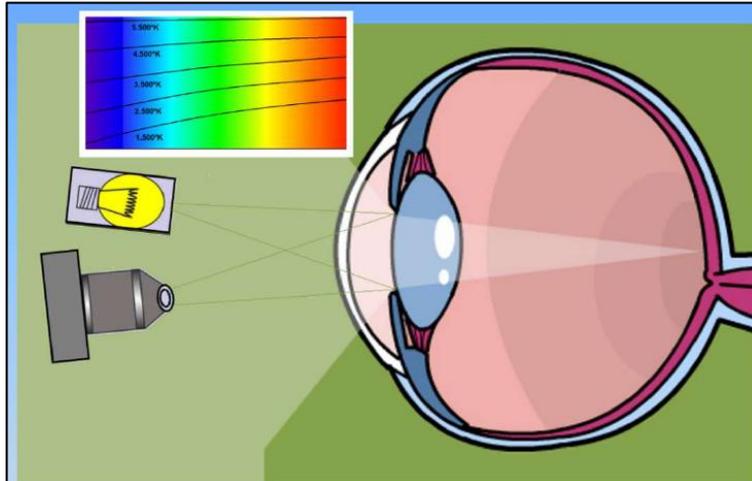


Figura 11.- Variables principales que contribuyen al color de la imagen retiniana: Temperatura de color de la lámpara de iluminación, absorción del cristalino y respuesta espectral del detector.

178

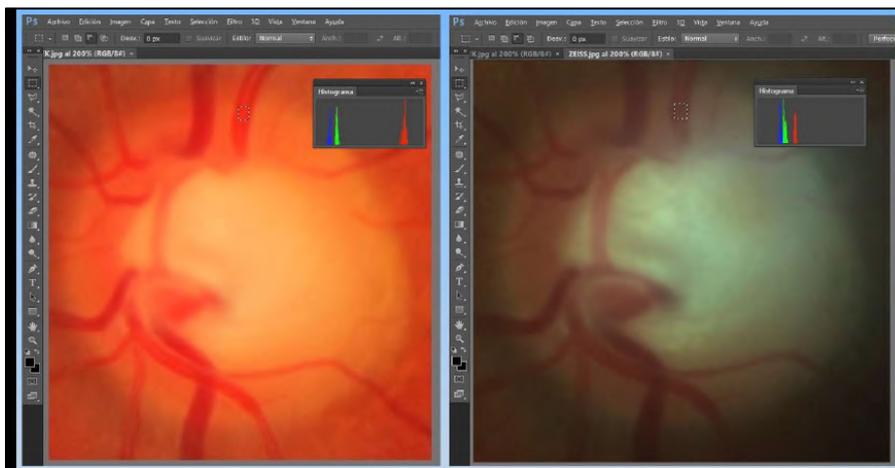


Figura 12.- Histograma de frecuencias RGB de un punto de una rama arterial obtenidas en un mismo ojo con un retinógrafo Niddek y un retinógrafo Zeiss, como ejemplo de la influencia del tipo de iluminación y del detector en el resultado cromático.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

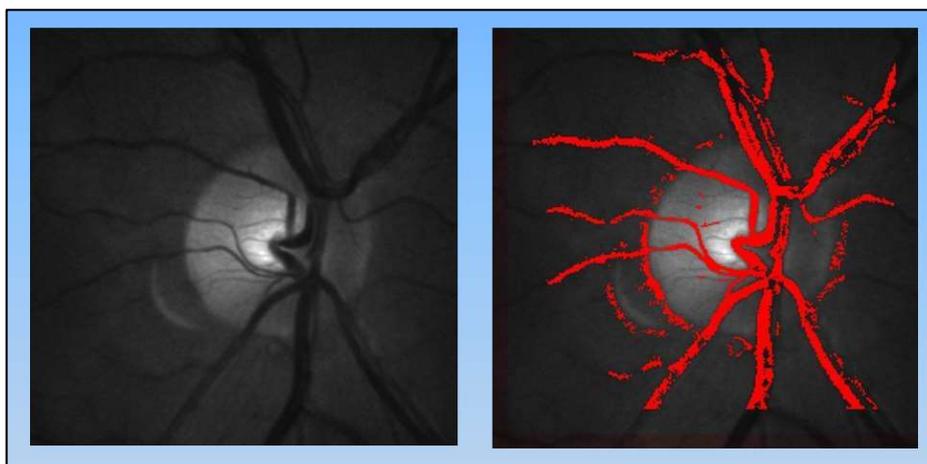
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La idea esencial que ha permitido desarrollar la técnica ha sido elegir un patrón cromático conocido, dentro del ojo, como método para compensar todas estas variables y obtener resultados reproducibles. Este patrón son los vasos centrales de la retina en su paso por la papila (Figura 13). Las medidas del tejido se dividen por las obtenidas en los vasos y se muestran como valores topográficos porcentuales.



179

**Figura 13.- Segmentación automática de los vasos centrales de la retina para ser utilizados como patrón cromático y excluirlos de las medidas del tejido de la cabeza del nervio óptico.**

### E.i.- La aplicación Laguna ONhE

Hemos visto como existen en el mercado diversos y sofisticados instrumentos de adquisición y análisis de las estructuras anatómicas que se dañan en el glaucoma: la capa de fibras nerviosas retiniana y la cabeza del nervio óptico. Estos instrumentos han ido ganando popularidad entre los especialistas de la visión en los últimos años, pero tienen un precio muy elevado. El programa Laguna ONhE fue ideado por el Prof. González de la Rosa con la visión de diseñar un método relativamente económico de análisis del estado del nervio óptico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La idea del Laguna ONhE, sencilla a priori, consiste en utilizar fotos a color para extraer una medida relativa de la cantidad de hemoglobina presente en la cabeza del nervio. Un nervio sano, con buena perfusión sanguínea, tendrá un color más rojizo que un ojo patológico con menor perfusión.

La primera versión del programa analizaba la cantidad de hemoglobina del nervio por sectores, tras la delimitación manual de los límites de la papila.<sup>99</sup> Esta delimitación se hacía manualmente y no se pretendía identificar la excavación.

En cada pixel del tejido, y en el conjunto de los pertenecientes a los vasos centrales de la retina, se analizaban los componentes rojo (R), verde (G) y azul (B) y se calculaba la distancia entre sus picos. Se analizaron diversas fórmulas y, finalmente, se seleccionó como más idónea  $R-G/R$ . El rojo es poco absorbido por la hemoglobina y es representativo del total de luz de iluminación, puesto que, además tiene una escasa absorción en el cristalino. El verde es absorbido por la hemoglobina. Por lo tanto, la diferencia  $R-G$  es representativa de las diferencias de absorción entre los dos componentes. Sin embargo, esta diferencia será mayor si la cantidad de luz es alta y menor si es baja, de manera que, al dividir la diferencia por R el resultado se relativiza y equilibra respecto a la cantidad total de luz.

Considerando que los vasos centrales de la retina tienen la más alta cantidad de hemoglobina posible en esta región, las medidas en cada pixel del tejido se dividen por la misma medida en los vasos, que se utilizan como referencia, obteniéndose un valor porcentual (Figura 14).

180

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

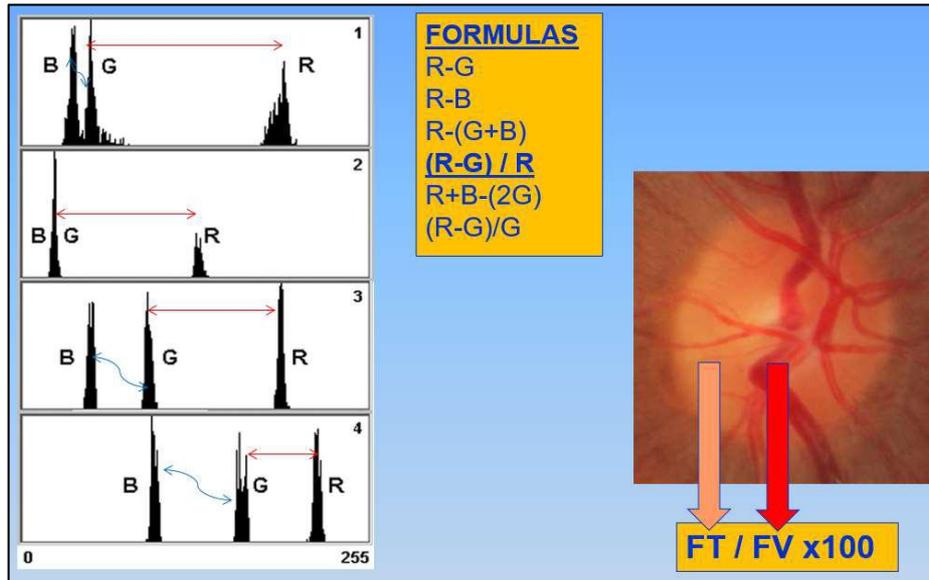


Figura 14.- Ejemplo de histograma de frecuencias RGB en una arteria (1), en una vena (2), en el tejido del anillo neuro-retiniano (3) y en la excavación fisiológica (4). De entre las fórmulas posibles se selecciona  $(R-G)/R$  que se aplica en el conjunto de los vasos y en cada pixel para establecer un valor porcentual respecto a ellos.

181

Diluyendo hematiés a varias concentraciones, colocándolos en pocillos cerámicos de fondo blanco y obteniendo fotografías, pudo comprobarse que el resultado de la ecuación mencionada era lineal respecto a la concentración y a la profundidad de la dilución, de manera que pudo establecerse un comportamiento previsible de la fórmula respecto a la cantidad presente de hemoglobina en cada región (Figura 15). Desconociéndose el volumen sobre el que se realiza la medida hemos preferido utilizar el término “cantidades relativas de hemoglobina” y no el de “concentraciones”.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

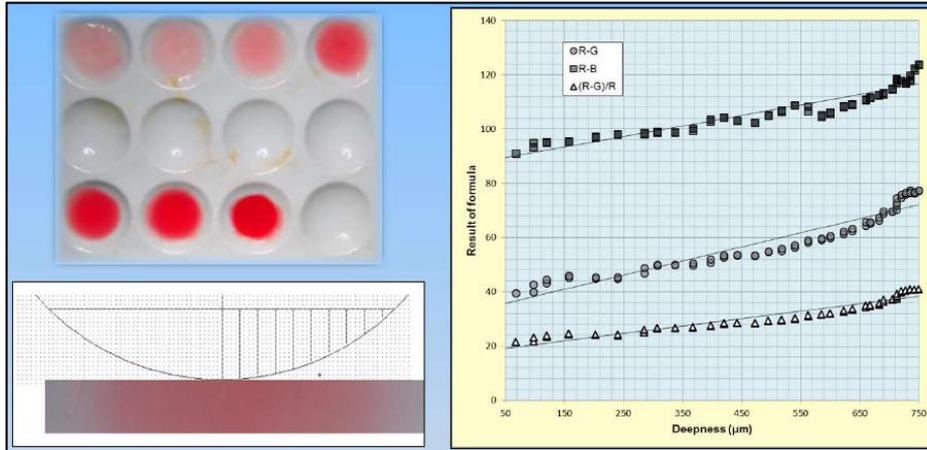
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN



**Figura 15.- Fotografía de diluciones de hematíes y linealidad de las fórmulas respecto a la profundidad de la dilución.**

Dividiendo la cabeza del nervio óptico en 24 sectores, pudo comprobarse que los situados en posición intermedia en el meridiano vertical (sectores 8 y 20 de la figura 16) presentaban reducciones de la presencia de hemoglobina altamente diferenciados de la situación normal. Por ejemplo, el sector 20 presentaba, en un análisis ROC, una sensibilidad del 74% para una especificidad del 95%.

182

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

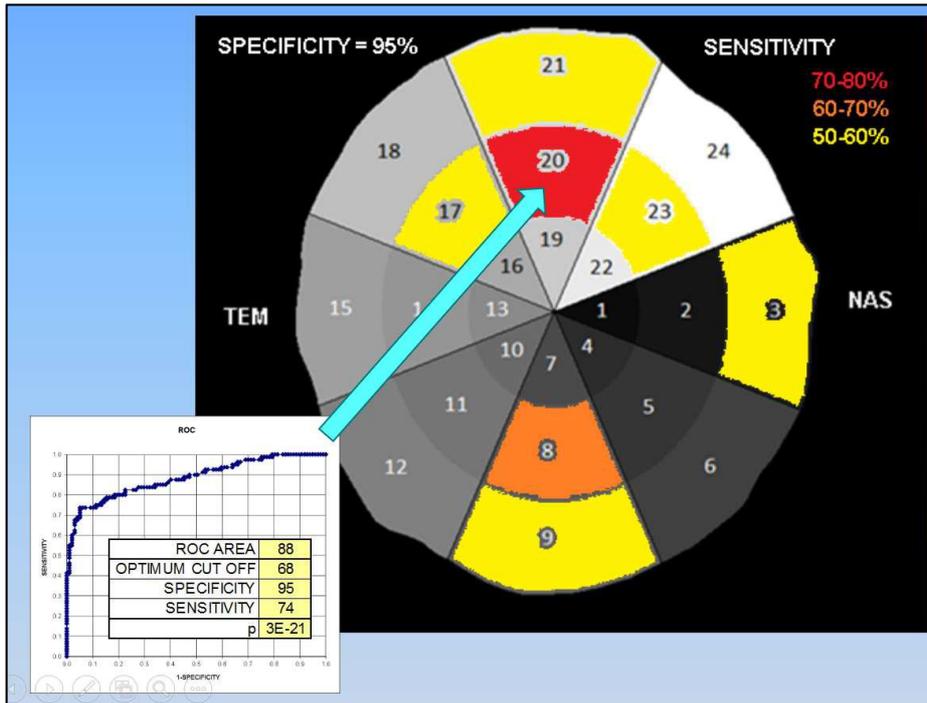
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



183

**Figura 16.-** Sensibilidades diagnósticas de diversas regiones del nervio óptico para una especificidad del 95%.

También se observó que la pendiente de cantidad de hemoglobina entre la periferia del nervio y el centro, en el meridiano vertical, era representativa del cociente vertical copa/disco y que, con estos datos y la información de las regiones del nervio poco afectadas por el glaucoma, como el área temporal 15, podría construirse una función discriminante diagnóstica para el glaucoma (Glaucoma Discriminant Function, GDF) con una alta capacidad diferenciadora entre normalidad y glaucoma (Figura 17).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

INTRODUCCIÓN

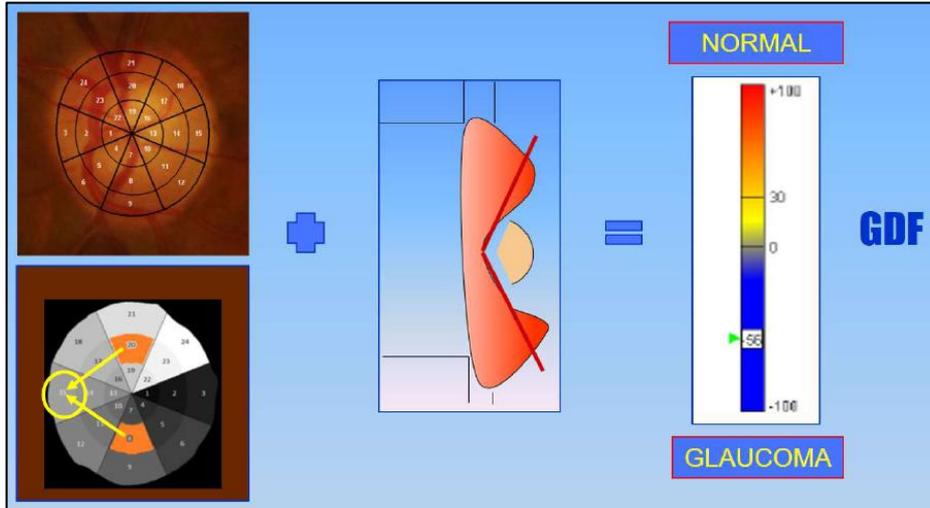


Figura 17.- La distribución de concentraciones permite deducir el cociente vertical copa/disco, y establecer una función discriminante (GDF) con alta capacidad para distinguir normalidad y glaucoma.

184

Esta primera versión del programa ha sido aplicada en la Universidad Complutense de Madrid para analizar su reproducibilidad,<sup>100</sup> comprobar que la presencia de cataratas no modifica esencialmente sus resultados (Figura 18),<sup>101</sup> aplicarla a hipertensos oculares<sup>102</sup> y a glaucomas congénitos,<sup>103</sup> etc.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

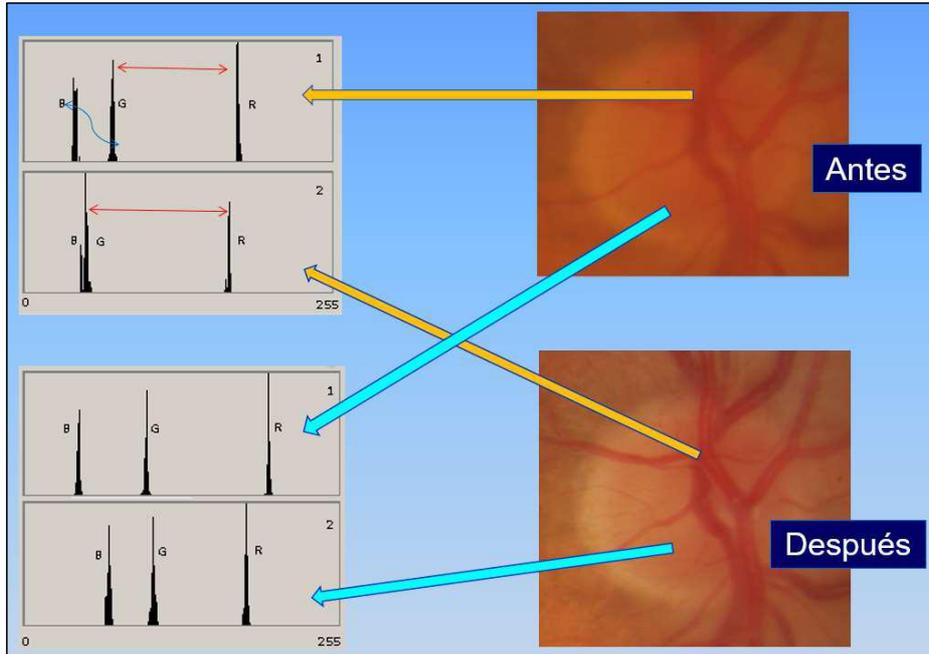
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



185

**Figura 18.- Cambios en los histogramas cromáticos (RGB) de los vasos y del tejido antes y después de operar de cataratas. La relación entre los segundos y el primero permanece constante, de manera que las concentraciones y la función discriminante (GDF) se modifican muy poco.**

El programa se ha utilizado también en la Universidad de Zaragoza (Hospital Miguel Servet) en diferentes experiencias con pacientes neurológicos,<sup>104,105,106,107,108</sup> aunque estos estudios deben considerarse aún como experimentales, sin la rotundidad que se ha encontrado en el glaucoma.

El Dr. Denis sugirió, en una carta al director de Investigative Ophthalmology and Vision Science, que analizar la hemoglobina en el anillo neuro-retiniano y en la excavación por separado podría ser más útil para el diagnóstico.<sup>109</sup> Siguiendo esta sugerencia,<sup>110</sup> se realizaron dos experiencias: la primera superponiendo las imágenes a las obtenidas por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)<sup>111</sup> para separar ambas regiones y la segunda, aprovechando la información topográfica obtenida mediante estereofotografías.<sup>112</sup>

Los resultados de ambos trabajos afianzaron los del original y aportaron nuevas evidencias de interés, entre ellas que no hay cambios significativos en la cantidad de hemoglobina con la edad en el nervio óptico, que la relación de la hemoglobina y de GDF es lineal con la morfología del nervio y curvilínea respecto a la función visual, que la capacidad diagnóstica de estos índices no difiere significativamente de la que proporciona un OCT y que en algunos pacientes glaucomatosos la hemoglobina del anillo neuro-retiniano está reducida significativamente indicando, posiblemente, que se mantiene el compromiso vascular del nervio.

Una dificultad que presentan ambas soluciones es que se precisa de instrumentos caros y sofisticados, como es el OCT o las cámaras estereoscópicas, lo que limita las posibilidades de difusión de la técnica. Sin embargo, otro interesante resultado de ambos trabajos fue que el área de la excavación y del anillo, así como su forma (esencialmente el cociente vertical copa/disco, que es un reconocido índice de daño glaucomatoso) pueden ser estimados con bastante aproximación a partir de la distribución de las concentraciones de hemoglobina en los diferentes sectores del nervio. Esta observación, verificada por otro grupo<sup>113</sup> nos llevó a concebir la idea de que podría prescindirse del uso de instrumentos sofisticados, y realizar una delimitación de estructuras a partir de imágenes bidimensionales, hipótesis que ha motivado principalmente el presente trabajo.

Hasta la presente tesis la delimitación del nervio óptico se había realizado de manera manual o semi-manual. Visualmente se seleccionaban varios puntos que luego se unían entre si o bien mediante un programa que busca el centro y la elipse que mejor se ajusta a la selección de puntos, permitiendo luego al usuario ajustarla mediante vectores radiales. La variabilidad de la delimitación manual, no solo entre diferentes usuarios, sino de un mismo usuario al realizarla en diferentes momentos puede llegar a ser bastante

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

alta. La delimitación automática usando segmentación de imágenes sencillas 2D, permitiría posiblemente minimizar esta fluctuación, mejorando la reproducibilidad de los resultados.

Para este trabajo se ha creado el Grupo de Análisis de Imágenes Médicas (MIAG o Medical Image Analysis Group)<sup>114</sup> centralizado en el Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas de la Universidad de La Laguna. En este entorno se diseñó RIM-ONE, una herramienta que facilita la segmentación manual del nervio óptico y papila en fotografías en el plano y estereoscópicas, que va por su tercera versión y que incluye una base de datos de imágenes delimitadas por expertos. Tres hospitales contribuyeron a crear esta base de datos: el Hospital Universitario de Canarias, el Hospital Clínico San Carlos de Madrid y el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Las imágenes fueron segmentadas por varios expertos, de manera que sirven como patrón o “gold standard” para poder validar algoritmos de análisis automático de otras imágenes retinianas y ha dado pie a varias publicaciones.<sup>115,116</sup>

187

Esta tesis evaluará, entre otras cuestiones, un nuevo algoritmo, aplicado al programa Laguna ONhE, el cual en la práctica se utiliza siguiendo la secuencia que se especifica a continuación:

El usuario presenta en pantalla la cabeza del nervio óptico y señala su centro con una “diana” consistente en un punto central y un círculo que debe centrarse de forma equilibrada respecto a los bordes del nervio (Figura 19).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

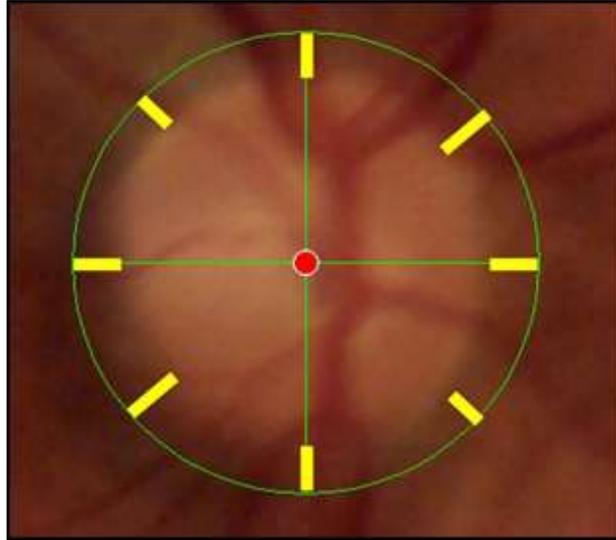
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 19.- Identificación del centro del nervio ayudada por un círculo que debe quedar equilibrado (líneas amarillas) respecto a los bordes del nervio.**

188

Esta solución permite al algoritmo de búsqueda de bordes tener una retroinformación para identificar y evitar desviaciones excesivas respecto al resultado esperado.

La papila es muy reflectante respecto a la superficie retiniana. Por ello es frecuente que el usuario tienda a emplear intensidades de iluminación excesivas que saturan a la imagen del nervio. Los detectores habituales trabajan a 8 bits, es decir, cada canal (RGB) puede adoptar una magnitud entre 0 y 255. El canal rojo es el que más fácilmente se satura. Si alcanza un nivel de 255, las diferencias con el canal verde serán irreales, y tampoco podrá informar de la intensidad máxima de referencia. Por lo tanto, si la imagen contiene píxeles saturados (canales R o G o B en nivel 255), la diana se vuelve roja y aparece la advertencia siguiente: "La imagen está saturada y no puede ser analizada", es decir esta "quemada" y no contiene información suficiente (Figura 20).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

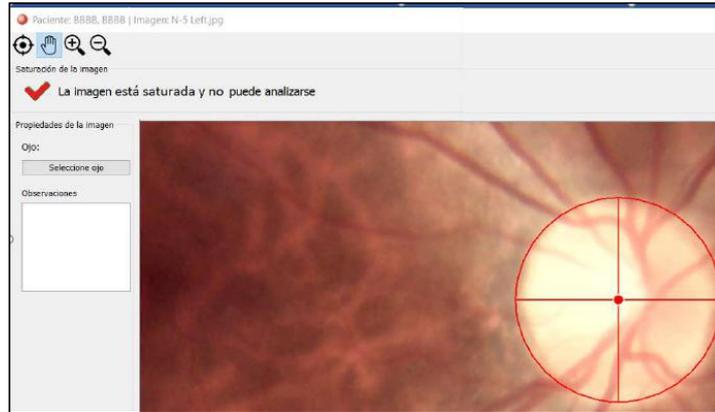


Figura 20.- Indicación de saturación en la imagen.

Si la imagen no está saturada, la diana se pondrá de color verde y se mostrará la indicación de que "La imagen puede analizarse". En este momento, la retinografía debe ser identificada como procedente de un ojo derecho o un ojo izquierdo, haciendo clic en la pupila del ojo correspondiente en un icono que representa a ambos ojos (Figura 21).

189

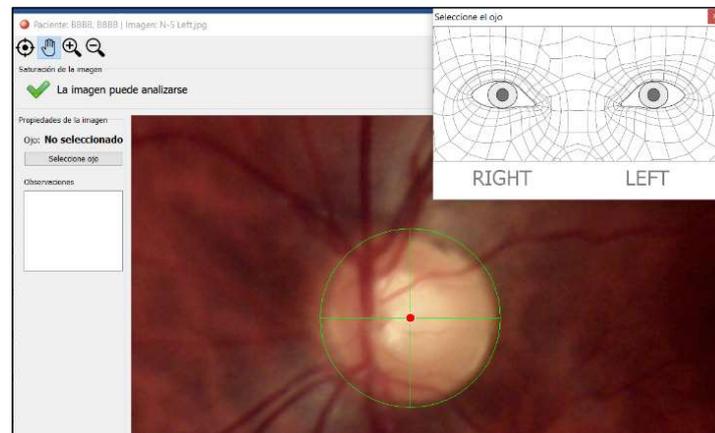


Figura 21.- Imagen no saturada con la diana en verde. Se muestra un icono para informar al sistema de si se trata de un ojo derecho o izquierdo, puesto que se necesita identificar correctamente sus zonas nasal y temporal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

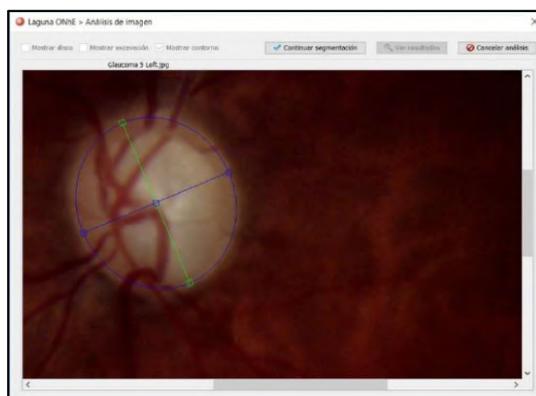
11/05/2017 10:43:29

No obstante, después de finalizar el análisis, el programa tratará de comprobar si el ojo ha sido identificado correctamente y, si estima que no es así, le preguntará al usuario si desea corregirlo. Para ello compara las cantidades de hemoglobina en ambos sectores nasal y temporal, puesto que el primero, salvo en papilas totalmente atróficas, contiene más hemoglobina que el segundo.

Con el fin de analizar una imagen, se hace doble clic sobre su icono y comienza la aplicación del proceso de búsqueda de bordes, que se ha conseguido dure escasos segundos. Si el programa no puede recomendar una segmentación automática indicará que se realice manualmente.

A continuación, se muestra la elipse de ajuste recomendada que, en nuestra serie, resulta adecuada en aproximadamente el 90% de los casos. Si se desea hacer una rectificación manual, toda la elipse se puede mover arrastrando su centro con el ratón. Su forma y orientación también pueden cambiarse moviendo los cuatro extremos de su diámetro (Figura 22).

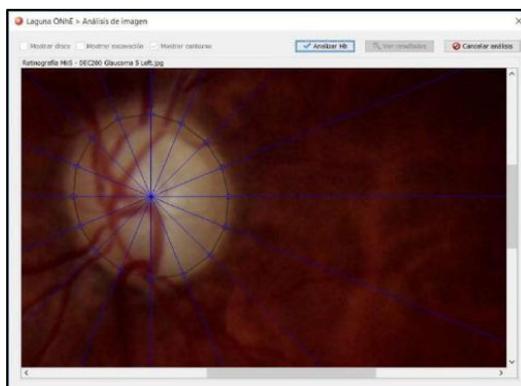
190



**Figura 22.- Elipse propuesta de ajuste. Obsérvese que sus límites se sitúan ligeramente por dentro del cambio de intensidad luminosa del borde papilar. Esta es una solución que aproxima el resultado al tamaño real del canal óptico analizado con un OCT.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

En este momento aparecen 16 radios, distribuidos regularmente, que permiten deformar la elipse en caso de papilar irregulares. Esta maniobra solo es necesaria en una minoría de casos (Figura 23).



**Figura 23.-** Reajuste del borde papilar en 16 sectores, en caso de irregularidad.

191

Una vez que se ha ajustado el borde del nervio, se da la orden de "Analizar Hb" y, después de algunos segundos de cálculo, se mostrará una nueva ventana con los resultados. En la pestaña "Resultados" se mostrará el mapa con la cantidad relativa de hemoglobina y la posición estimada de la excavación. Una barra con el dato de la función discriminante de glaucoma (GDF) se mostrará a la derecha, así como una estimación del cociente vertical Copa/Disco (C/D) y el cociente C/D de áreas, obtenidos utilizando los niveles de hemoglobina.

El valor 0 de la GDF se ha ajustado para una especificidad de alrededor de 95% y el valor 30 para el punto con el mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad (Figura 24).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

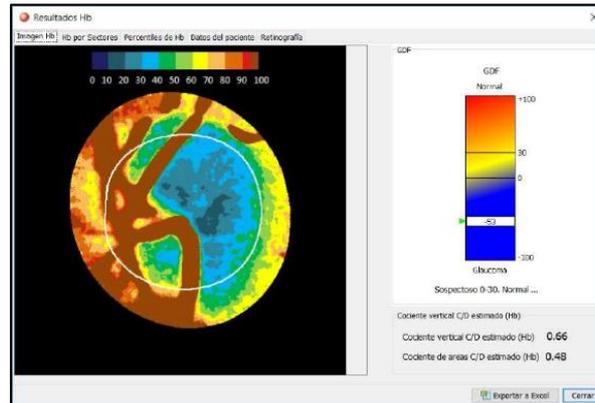


Figura 24.- A la izquierda, mapa de distribución de la hemoglobina en la cabeza del nervio óptico. A la derecha, nivel de la función discriminante GDF, y estimaciones del cociente vertical copa/disco y del cociente de áreas.

La pestaña "Hb por sectores" muestra los resultados numéricos totales, en la copa, en los 8 sectores del anillo y en los 24 sectores del disco en forma de tabla. Cada columna indica su posición en relación con los percentiles conocidos en la población normal (0% -100%) (Figura 25).

192

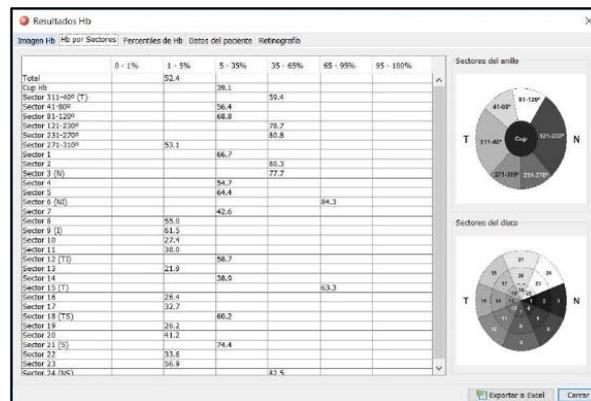


Figura 25.- Información numérica de la distribución de hemoglobina por sectores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZl3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

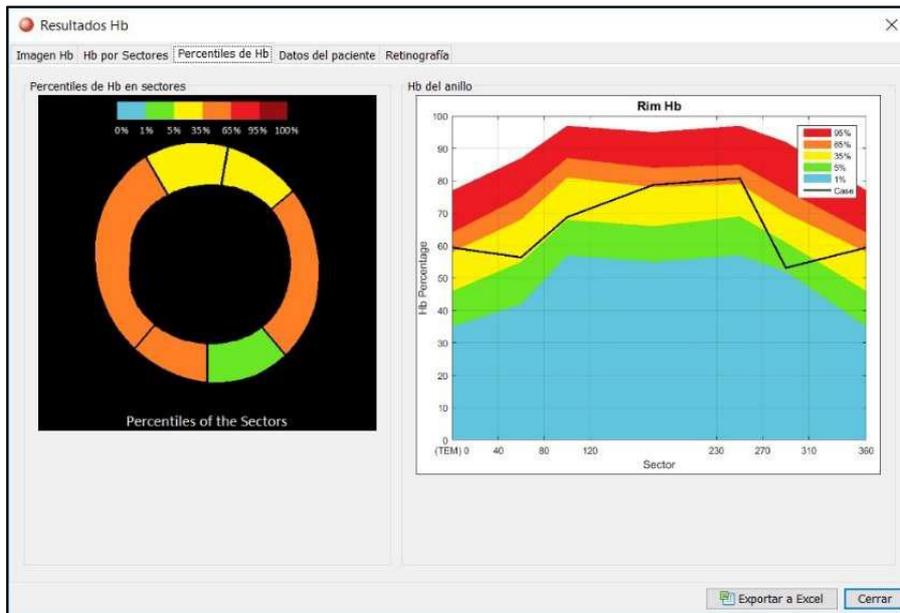
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

La pestaña "Percentiles de la Hb" muestra a la izquierda, el mapa de percentiles de los 8 sectores del anillo y a la derecha un gráfico XY que representa su cantidad de hemoglobina en sentido circunferencial, a partir de su extremo temporal (0º), continuando con el superior (90º), el nasal (180º) y el inferior (270º). El fondo de color representa los percentiles de la población normal (Figura 26). Los percentiles pueden ser normales y el GDF anormal, por ejemplo, cuando el anillo se reduce, pero la perfusión del tejido restante está relativamente conservada.



193

**Figura 26.- A la izquierda, percentiles de Hb alcanzados en los 6 sectores del anillo neuro-retiniano. A la derecha la misma representación en sentido circunferencial.**

Al cerrar la ventana de resultados, se muestra la imagen del nervio óptico. Las áreas correspondientes al anillo, la copa y sus límites se pueden destacar mediante las opciones "Mostrar disco", "Mostrar excavación" y "Mostrar contorno" (Figura 27).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

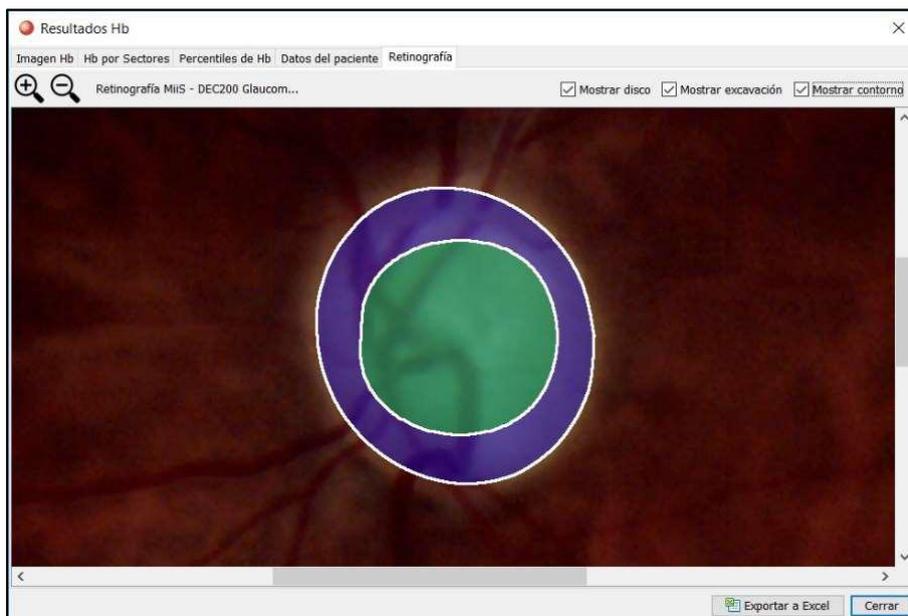


Figura 27.- Imagen resaltada de los límites del disco y de la excavación.

194

Los resultados numéricos y gráficos pueden exportarse a un fichero Excel para imprimirse o para ser utilizados con fines estadísticos. Para facilitar esta labor, todos los resultados numéricos se disponen en una misma columna, de manera que pueden ser fácilmente copiados a una hoja general de análisis de múltiples pacientes. Las imágenes pueden ser también fácilmente copiadas desde la hoja de cálculo para ser utilizadas en presentaciones o trabajos (Figuras 28 y 29).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

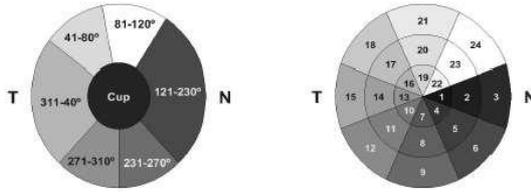
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Datos del paciente**

Fichero de imagen: DEC200 Glaucoma 5 Left.jpg  
 Nombre del paciente: kkkkk  
 Apellidos del paciente: kkkkkk  
 Fecha de nacimiento: 1960-12-12  
 Código identificativo: 123456543  
 Sexo: Masculino  
 Ojo: Izquierdo  
 Fecha de examen: 2016-11-11  
 Diagnóstico de ojo derecho:  
 Diagnóstico de ojo izquierdo:  
 Observaciones:

Hb Media	Percentiles de Hb					
	0 - 1%	1 - 5%	5 - 35%	35 - 65%	65 - 95%	95 - 100%
Total		53.0				
Cup Hb		38.3				
Sector 311-40° (T)				58.6		
Sector 41-80°			57.5			
Sector 81-120°			69.5			
Sector 121-230°				79.3		
Sector 231-270°				78.3		
Sector 271-310°	51.3					
Sector 1			63.6			
Sector 2				78.7		
Sector 3 (N)				78.8		
Sector 4			62.6			
Sector 5			67.0			
Sector 6 (NI)					84.5	
Sector 7			42.8			
Sector 8		55.2				
Sector 9 (I)		59.5				
Sector 10		26.6				
Sector 11		36.9				
Sector 12 (TI)			56.7			
Sector 13		22.4				
Sector 14			37.4			
Sector 15 (T)				62.0		
Sector 16		25.9				
Sector 17		33.1				
Sector 18 (TS)			62.3			
Sector 19		27.0				
Sector 20		44.5				
Sector 21 (S)			76.7			
Sector 22		37.1				
Sector 23		59.2				
Sector 24 (NS)				84.4		

GDF -50.54 Sospechoso 0-30. Normal > 30

Cociente vertical C/D estimado (Hb)  
 Cociente vertical C/D estimado: 0.64  
 Cociente de areas C/D estimado: 0.46

195

Figura 27.- Página de impresión de resultados numéricos de Laguna ONHe.

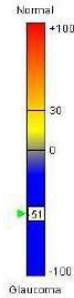
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

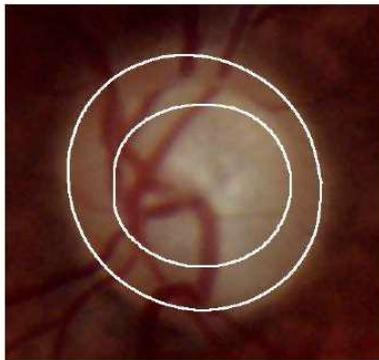


GDF



Suspect 0-30, Normal > 30

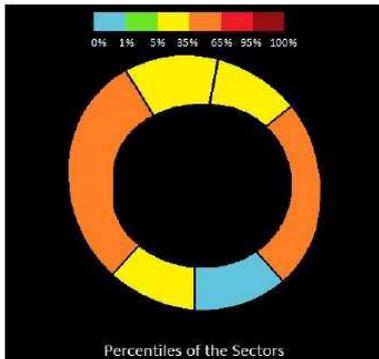
Disc and Cup



Hb image



Percentiles of the Sectors



Percentiles of the Hb

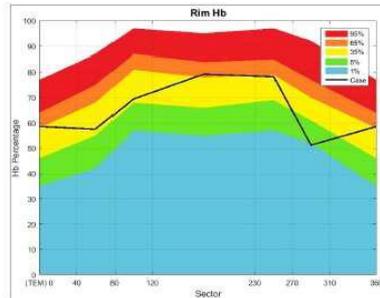


Figura 28.- Página de impresión de resultados gráficos de Laguna ONHE.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## BIBLIOGRAFIA

1. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *J Glaucoma*. 1999; 8: 212-219.
2. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 704-712.
3. Venkataraman ST, Flanagan JG, Hudson C. Vascular reactivity of optic nerve head and retinal blood vessels in glaucoma - a review. *Microcirculation*. 2010; 17: 568-581.
4. Werne A, Harris A, Moore D, BenZion I, Siesky B. The circadian variations nsystemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular lood flow: risk factors for glaucoma? *Surv Ophthalmol*. 2008; 53: 559-567.
5. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 642-649.
6. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tran O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT Angiography of Optic Nerve Head Blood Flow. *Biomed Opt Express*. 2012; 3: 3127-3137.
7. Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol*. 2001; 23: 183-189.
8. Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S, Funaki H, Nakatsue T, Abe H. Measurement of microcirculation in the optic nerve head by laser speckle flowgraphy and scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol*. 2000; 129: 734-739.
9. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133: 1045-1052.
10. Hickam JB, Sieker HO, Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1959; 71: 34-44.
11. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaró I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 482-489.
12. Yamazaki Y, Hayamizu F. Comparison of flow velocity of ophthalmic artery between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1995; 79: 732-734.
13. Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, Pourcelot L. Color Doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2003; 315: 258-273.
14. Zhang P, Huang H, Ma J, Zhang Y, Li H, Meng N. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e62723.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

15. Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118: 642-649.
16. Butt Z, O'Brien C. Reproducibility of Pulsatile Ocular Blood Flow Measurements. *Journal of glaucoma.* 1995; 4: 214-218.
17. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995; 119: 685-693.
18. Plange N, Kaup M, Weber A, Harris A, Arend KO, Remky A. Performance of colour Doppler imaging discriminating normal tension glaucoma from healthy eyes. *Eye (Lond).* 2009; 23: 164-170.
19. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Baccini M. Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 1711-1715.
20. Akcar N, Yildirim N, Adapinar B, Kaya T, Ozkan IR. Duplex sonography of retro-orbital and carotid arteries in patients with normal-tension glaucoma. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 270-276.
21. Martinez A, Sanchez M. Ocular haemodynamics in pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2008; 22: 515-520.
22. Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma.* 1996; 5: 308-310.
23. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 287-295.
24. Satilmis M, Orgul S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 664-669.
25. Tobe LA, Harris A, Hussain RM, Eckert G, Huck A, Park J, Egan P, Kim NJ, Siesky B. The role of retrobulbar and retinal circulation on optic nerve head and retinal nerve fibre layer structure in patients with open-angle glaucoma over an 18-month period. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99: 609-612.
26. Arias A, Hernandez J, García J. Flujo de la arteria oftálmica en pacientes normales y glaucomatosos mediante ecografía-Doppler en color. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1996; 30: 123-126.
27. KheradiyaNS, Harris A, BenZion I, DeStefano B, WuDunn D, Garzozzi HJ, McCranor L, Yung CW. Retrobulbar Hemodynamics and Intraocular Pressure in Primary Open Angle Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 4606.
28. Stern MD, Lappe DL, Bowen PD, Chimosky JE, Hol oway GA, Keiser HR, Bowman RL. Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *A J Physiol.* 1977; 232: H441-H448.
29. Riva CE, Grunwald J, Sinclair SH. Laser Doppler measurement of relative blood velocity in the human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982; 22: 241-248.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

30. Riva CE, Harino S, Petrig BL, Shonat RD. Laser Doppler flowmetry in the optic nerve. *Exp Eye Res.* 1992; 55: 499-506.
31. Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol.* 2001; 23: 183-189.
32. Riva CE, Geiser M, Petrig BL. Ocular blood flow assessment using continuous laser Doppler flowmetry. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 622-629.
33. Michelson G, Langhans MJ, Groh MJ. Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter. *Ger J Ophthalmol.* 1995; 4: 342-349.
34. Wartak A, Haindl R, Trasischker W, Baumann B, Pircher M, Hitzenberger CK. Active-passive path-length encoded (APPLE) Doppler OCT. *Biomed Opt Express.* 2016;7: 5233-5251.
35. Arend O, Remky A, Plange N, Kaup M, Schwartz B. Fluorescein leakage of the optic disc in glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243: 659-664.
36. Plange N, Kaup M, Huber K, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects of the optic nerve head in normal tension glaucoma, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension and healthy controls. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2006; 26: 26-32.
37. Plange N, Kaup M, Weber A, Remky A, Arend O. Fluorescein filling defects and quantitative morphologic analysis of the optic nerve head in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 195-201.
38. Sihota R, Saxena R, Taneja N, Venkatesh P, Sinha A. Topography and fluorescein angiography of the optic nerve head in primary openangle and chronic primary angle closure glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2006; 83: 520-526.
39. Talusan ED, Schwartz B, Wilcox LM Jr. Fluorescein angiography of the optic disc. A longitudinal follow-up study. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98: 1579-1587.
40. Yaoeda K, Shirakashi M, Funaki S, Funaki H, Nakatsue T, Abe H. Measurement of microcirculation in the optic nerve head by laser speckle flowgraphy and scanning laser Doppler flowmetry. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129: 734-739.
41. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 723-729.
42. Sugiyama T, Araie M, Riva CE, Schmetterer L, Orgul S. Use of laser speckle flowgraphy in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 723-729.
43. Nagahara M, Tamaki Y, Tomidokoro A, Araie M. In vivo measurement of blood velocity in human major retinal vessels using the laser speckle method. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 87-92.
44. Konishi N, Tokimoto Y, Kohra K, Fuji H. New laser speckle flowgraphy system using CCD camera. *Opt Rev.* 2002; 9:163-169.
45. Watanabe G, Fuji H, Kishi S. Imaging of choroidal hemodynamics in eyes with polypoidal choroidal vasculopathy using laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol.* 2008; 52: 175-181.
46. Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cul G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

- optic nerve head of nonhuman primates. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50: 2154-2160.
47. Aizawa N, Yokoyama Y, Chiba N, Omodaka K, Yasuda M, Otomo T, Nakamura M, Fuse N, Nakazawa T. Reproducibility of retinal circulation measurements obtained using laser speckle flowgraphy-NAVI in patients with glaucoma. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 1171-1176.
  48. Chiba N, Omodaka K, Yokoyama Y, Aizawa N, Tsuda S, Yasuda M, Otomo T, Yokokura S, Fuse N, Nakazawa T. Association between optic nerve blood flow and objective examinations in glaucoma patients with generalized enlargement disc type. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 1549-1556.
  49. Kiyota N, Shiga Y, Takahashi H, Nakazawa T. Large vessel area of the optic nerve head, measured with laser speckle flowgraphy, is significantly reduced in eyes with preperimetric glaucoma. Clin Exp Ophthalmol. 2015; 43: 841-843.
  50. Shiga Y, Kunikata H, Aizawa N, Kiyota N, Maiya Y, Yokoyama Y, Omodaka K, Takahashi H, Yasui T, Kato K, Iwase A, Nakazawa T. Optic Nerve Head Blood Flow, as Measured by Laser Speckle Flowgraphy, Is Significantly Reduced in Preperimetric Glaucoma. Curr Eye Res. 2016; 41: 1447-1453.
  51. Wang L, Cul GA, Piper C, Burgoyne CF, Fortune B. Anterior and posterior optic nerve head blood flow in nonhuman primate experimental glaucomamodel measured by laser speckle imaging technique and microsphere method. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 8303-8309.
  52. Wang L, Burgoyne CF, Cul G, Thompson S, Fortune B. Static blood flow autoregulation in the optic nerve head in normal and experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 873-880.
  53. Wang L, Cul G, Burgoyne CF, Thompson S, Fortune B. Longitudinal alterations in the dynamic autoregulation of optic nerve head blood flow revealed in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 3509-3516.
  54. Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fuji H. Noncontact, two-dimensional measurement of retinal microcirculation using laser speckle phenomenon. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35: 3825-3834.
  55. Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H. Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. Exp Eye Res. 1995; 60: 373-383.
  56. Tamaki Y, Kawamoto E, Araie M, Eguchi S, Fuji H. An application of laser speckle phenomenon for noninvasive two-dimensional evaluation of microcirculation in ocular fundus - a preliminary report. Jpn J Ophthalmol. 1993; 37: 178-186.
  57. Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, Togashi K, Ryu M, Akiba M, Takeuchi G, Yuasa T, Nakazawa T. Correlation of optic nerve microcirculation with papil omacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma. J Ophthalmol. 2014; 2014: 468908.
  58. Shiga Y, Asano T, Kunikata H, Nitta F, Sato H, Nakazawa T, Shimura M. Relative flow volume, a novel blood flow index in the human retina derived from laser speckle flowgraphy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 3899-3904.
  59. Kobayashi W, Kunikata H, Omodaka K, Togashi K, Ryu M, Akiba M, Takeuchi G, Yuasa T, Nakazawa T. Correlation of optic nerve microcirculation with papil

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

omacular bundle structure in treatment naive normal tension glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014: 468908.

60. Aizawa N , Kunikata H , Shiga Y , Yokoyama Y , Omodaka K , Nakazawa T. Correlation between structure/function and optic disc microcirculation in myopic glaucoma, measured with laser speckle flowgraphy. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14: 113.

61. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattley DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1322-1332.

62. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. Split-spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012; 20:4710-4725.

63. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012; 3: 3127-3137.

64. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattley DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1322-1332.

65. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:1045-1052.

66. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, Shi G, Sun X. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253: 1557-1564.

67. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133: 1045-1052.

68. Ichiyama Y, Minamikawa T, Niwa Y, Ohji M. Capillary Dropout at the Retinal Nerve Fiber Layer Defect in Glaucoma: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Glaucoma.* Aceptado en 2016. Publicación pendiente.

69. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, Belghith A, Manalastas PI, Medeiros FA, Weinreb RN. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016; 123: 2498-2508.

70. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PI, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Yousefi S, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Glaucomatous Eyes with Focal Lamina Cribrosa Defects. *Ophthalmology.* 2016; 123: 2309-2317.

71. Scripsema NK, Garcia PM, Bavier RD, Chui TY, Krawitz BD, Mo S, Agemy SA, Xu L, Lin YB, Panarelli JF, Sidoti PA, Tsai JC, Rosen RB. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Perfused Peripapillary Capillaries in Primary Open-Angle

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

- Glaucoma and Normal-Tension Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57: OCT611-OCT620.
72. Lee EJ, Lee KM, Lee SH, Kim TW. OCT Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Open-Angle Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57: 6265-6270.
  73. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DA, Kumar RS, Webers CA, Shetty R. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. Br J Ophthalmol. Aceptado en 2016. Publicación pendiente.
  74. Brindley GS, Willmer EN. The reflexion of light from the macular and peripheral fundus oculi in man. J Physiol. 1952; 116: 350-356.
  75. Rushton WA. The difference spectrum and the photosensitivity of rhodopsin in the living human eye. J Physiol. 1956; 134: 11-29.
  76. Weale RA. The spectral reflectivity of the cat's tapetum measured in situ. J Physiol. 1953; 119: 30-42.
  77. Alvarez Martin P, Galán Nuñez M, Gonzalez Martin-Fernandez S, Gonzalez de la Rosa M. The Spectrophthal: an instrument for ocular spectrophotometry and fluorophotometry. Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol. 1985; 222: 206-208.
  78. Hickam JB, Sieker HO, Frayser R. Studies of retinal circulation and A-V oxygen difference in man. H. Trans Am Clin Climatol Assoc. 1959; 71: 34-44.
  79. Laing RA, Cohen AJ, Friedman E. Photographic measurements of retinal blood oxygen saturation: falling saturation rabbit experiments. Invest Ophthalmol. 1975; 14: 606-610.
  80. Delori FC. Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels. Appl Opt. 1988; 27: 1113-1125.
  81. de Kock JP1, Tarassenko L, Glynn CJ, Hill AR. Reflectance pulse oximetry measurements from the retinal fundus. IEEE Trans Biomed Eng. 1993; 40: 817-823.
  82. Beach JM, Schwenzler KJ, Srinivas S, Kim D, Tiedeman JS. Oximetry of retinal vessels by dual-wavelength imaging: calibration and influence of pigmentation. J Appl Physiol (1985). 1999; 86: 748-758.
  83. Crittin M, Schmidt H, Riva CE. Hemoglobin oxygen saturation (So<sub>2</sub>) in the human ocular fundus measured by reflectance oximetry: preliminary data in retinal veins. Klin Monbl Augenheilkd. 2002; 219: 289-291.
  84. Schweitzer D, Hammer M, Kraft J, Thamm E, Königsdörffer E, Strobel J. In vivo measurement of the oxygen saturation of retinal vessels in healthy volunteers. IEEE Trans Biomed Eng. 1999; 46: 1454-1465.
  85. Yoneya S, Saito T, Nishiyama Y, Deguchi T, Takasu M, Gil T, Horn E. Retinal oxygen saturation levels in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2002; 109: 1521-1526.
  86. Khoobehi B1, Beach JM, Kawano H. Hyperspectral imaging for measurement of oxygen saturation in the optic nerve head. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 1464-1472.
  87. Beach J, Ning J, Khoobehi B. Oxygen saturation in optic nerve head structures by hyperspectral image analysis. Curr Eye Res. 2007; 32: 161-170.
  88. Beach J. Pathway to Retinal Oximetry. Transl Vis Sci Technol. 2014; 3:2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

89. Michelson G, Scibor M. Intravascular oxygen saturation in retinal vessels in normal subjects and open-angle glaucoma subjects. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84: 289-295.
90. Stefánsson E, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, Kiilgaard JF, Dollerup J, Scherfig E, la Cour M. Optic nerve oxygen tension in pigs and the effect of carbonic anhydrase inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 2756-2761.
91. Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, iller B, Bwatwa J, Regev G, Ehrlich R. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 142-149.
92. Pedersen DB1, Stefánsson E, Kiilgaard JF, Jensen PK, Eysteinnsson T, Bang K, la Cour M. Optic nerve pH and PO<sub>2</sub>: the effects of carbonic anhydrase inhibition, and metabolic and respiratory acidosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006; 84: 475-480.
93. Hardarson SH, Gottfredsdottir MS, Halldorsson GH, Karlsson RA, Benediktsson JA, Eysteinnsson T, Beach JM, Harris A, Stefansson E. Glaucoma filtration surgery and retinal oxygen saturation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 5247-5250.
94. Vandewalle E, Abegão Pinto L, Olafsdottir OB, De Clerck E, Stalmans P, Van Calster J, Zeyen T, Stefánsson E, Stalmans I. Oximetry in glaucoma: correlation of metabolic change with structural and functional damage. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: 105-110.
95. Preece SJ1, Claridge E. Monte Carlo modelling of the spectral reflectance of the human eye. *Phys Med Biol.* 2002; 47: 2863-2877.
96. Hammer M, Schweitzer D, Thamm E, Kolb A. Non-invasive measurement of the concentration of melanin, xanthophyll, and hemoglobin in single fundus layers in vivo by fundus reflectometry. *Int Ophthalmol.* 2001; 23:279-289.
97. Sebag J, Delori FC, Fekete GT, Goger D, Fitch K, Tagawa H, Deupree D, Weiter JJ, McMeel JW. Anterior optic nerve blood flow decreases in clinical neurogenic optic atrophy. *Ophthalmology.* 1986; 93: 858-865.
98. Crittin M1, Riva CE. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett.* 2004; 360: 141-144.
99. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaró I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 482-489.
100. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma.* 2016; 25: 348-354.
101. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Asorey Garcia A, Perucho L, Fernandez Perez C, Gonzalez de la Rosa M. Effect of cataract on optic nerve head hemoglobin measurements made using the Laguna ONhE program. Comunicación personal.
102. Mendez-Hernandez C, Rodriguez-Uña I, Gonzalez-de-la Rosa M, Arribas-Pardo P, Garcia-Feijoo J. Glaucoma diagnostic capacity of optic nerve head hemoglobin measures compared with spectral domain OCT and HRT III confocal tomography. *Acta Ophthalmologica.* 2016; 94: 697-704.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

103. Mendez-Hernandez C, Perucho L, Garcia Feijoo J, Gonzalez de la Rosa M. Optic nerve head hemoglobin in childhood glaucoma. Poster P-T-166. 6th World Glaucoma Congress. Hong Kong. Junio 2015.
104. Bambo MP, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Pinilla J, Perez-Olivan S, Larrosa JM, Polo V, Pablo L. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: a potential new biomarker. Clin Neurol Neurosurg. 2015; 132: 68-73.
105. Bambo PM, Garcia-Martin E, Gutierrez-Ruiz F, Magallon R, Roca M, Garcia-Campayo J, Perez-Olivan S, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE. Study of perfusion changes in the optic disc of patients with fibromyalgia syndrome using new colorimetric analysis software. J Fr Ophtalmol. 2015; 38: 580-587.
106. Bambo MP, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S. Diagnostic ability of a new method for measuring haemoglobin levels in the optic nerve head in multiple sclerosis patients. Br J Ophthalmol. 2013; 97: 1543-1548.
107. Bambo M, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S. Detecting optic atrophy in multiple sclerosis patients using new colorimetric analysis software: from idea to application. Seminars in Ophthalmology. 2016; 31: 459-462.
108. Bambo MP, Garcia-Martin E, Satue M, Perez-Olivan S, Alayon S, Gonzalez-Hernandez M, Polo V, Larrosa JM, Gonzalez-De la Rosa M. Measuring hemoglobin levels in the optic disc of Parkinson's disease patients using new colorimetric analysis software. Parkinson's Disease. 2014; 2014: 946540.
109. Denniss J. Estimation of Hemoglobin Levels in the Optic Nerve Head for Glaucoma Management. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 1515.
110. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J. Author response: estimation of hemoglobin levels in the optic nerve head for glaucoma management. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 2011-2012.
111. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. Curr Eye Res. 2016; 41: 798-805.
112. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 10; 56: 1562-1568.
113. Rodríguez Uña I, Méndez Hernández CD, Sáenz-Francés F, García Feijóo J. Correlación de la relación excavación/papila óptica medida mediante HRT-III, SD-OCT y el dispositivo de colorimetría fotográfica. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015; 90: 212-219.
114. MIAG. Medical Image Analysis Group. Univesidad de La Laguna. España. 2013. Disponible en: <http://medimrg.webs.ull.es/research/retinal-imaging/rim-one/>.
115. Fumero F, Alayon S, Sanchez JL, Sigut J, Gonzalez-Hernandez M. RIM-ONE: An Open Retinal Image Database for Optic Nerve Evaluation. 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS): Bristol, 2011: 1-6. Disponible en: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=5999143&isnumber=5999016>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

116. Alayon S, Gonzalez de la Rosa M, Fumero FJ, Sigut Saavedra JF, Sanchez JL. Variability between experts in defining the edge and area of the optic nerve head. Arch Soc Esp Oftalmol (English Edition). 2013; 88: 168–173.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

F.- MÉTODOS DE MEDIDA DE LA ABSORCIÓN EN CRISTALINO HUMANO

La absorción espectral del cristalino humano ha sido estudiada en el laboratorio, de forma directa, en ojos de cadáver<sup>1,2</sup> o bien en secciones o diluciones de lentes extraídas en operaciones de cataratas<sup>3,4,5</sup>. También ha sido estimada directamente in vivo usando técnicas fotométricas de reflectometría de fondo de ojo, observando globalmente la luz reflejada por éste<sup>6,7</sup>, o bien midiendo determinadas imágenes de reflexión que pueden observarse en él, conocidas como imágenes de Purkinje<sup>8</sup>, obtenidas iluminándolo con luces de diferente longitud de onda.

De forma indirecta esta absorción se ha estimado por medio de exámenes psicofísicos, por ejemplo, calculando la sensibilidad a determinados estímulos cromáticos,<sup>9,10,11,12</sup> midiendo cambios en la dispersión de la luz o “scattering”<sup>13</sup> o bien observando cambios en el electro-retinograma a diversos estímulos cromáticos,<sup>14</sup> en este último caso en monos.

En 1989 el Dr. Pedro Cardona Guerra, presentó en la Universidad de La Laguna una tesis doctoral con el título “Estudio del espectro de fluorescencia del cristalino humano”<sup>15</sup>, para la que se desarrolló un aparato específico en colaboración con el Instituto de Astrofísica de Canarias. La tesis fue calificada con sobresaliente cum laude y obtuvo en 1990 el Premio Nacional Chibret de Investigación. Esta tesis fue dirigida por el Prof. Manuel González de la Rosa, catedrático y profesor honorario de Oftalmología de la Universidad de La Laguna, que ha desarrollado el método que hemos implementado, así como la determinación de la hemoglobina relativa mediante la aplicación Laguna ONhE y la estrategia perimétrica TOP. Posteriormente a aquella fecha se ha tratado también de estimar la absorción del cristalino midiendo su fluorescencia y correlacionando ambas<sup>16,17,18</sup>.

Además de ser fundamental para el enfoque de las imágenes en la retina, el cristalino tiene la función de reducir la llegada de radiaciones de 295-400 nm a la retina, por resultar dañinas para ella. Esta función de absorción contribuye a lo largo de la vida, entre otros

206

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## INTRODUCCIÓN

procesos, a cambios en su composición, en su densidad, en su transparencia, y en su propia capacidad de absorción de la luz.

Es bien sabido que con la edad el cristalino incrementa su absorción de radiaciones azules en mucha mayor medida que el resto del espectro<sup>19</sup>. Esto induce cambios en la percepción del color a lo largo de la vida, y especialmente cuando se desarrollan cataratas. En general y especialmente en determinados pacientes, como los diabéticos, estos cambios ocurren antes de la opacificación de la lente y es de interés clínico estudiarlos<sup>20</sup>, no solo por ser indicativos de su futura evolución, sino por producir alteraciones visuales como, por ejemplo, en la percepción del color<sup>21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Boettner EA, Wolter JR. Transmission of the Ocular Media. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1962; 1: 776-783.
2. Dillon J, Zheng L, Merriam JC, Gaillard ER. Transmission of light to the aging human retina: possible implications for age related macular degeneration. Exp Eye Res. 2004; 79: 753-759.
3. Keates RH, Genstler DE, Tarabichi S. Ultraviolet Light Transmission of the Lens Capsule. Ophthalmic Surg. 1982; 13: 374-376.
4. Gaillard ER, Zheng L, Merriam JC, Dillon J. Age-Related Changes in the Absorption Characteristics of the Primate Lens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: 1454-1459.
5. Ranjan M, Beedu SR. Spectroscopic and biochemical correlations during the course of human lens aging. BMC Ophthalmol. 2006; 6: 10.
6. Delori FC, Burns SA. Fundus reflectance and the measurement of crystalline lens density. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 1996; 13: 215-226.
7. Xu J, Pokorny J, Smith VC. Optical density of the human lens. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 1997; 14: 953-960.
8. Johnson CA, Howard DL, Marshall D, Shu H. A noninvasive video-based method for measuring lens transmission properties of the human eye," Optom Vis Sci 1993; 70: 944 -955.
9. Sample PA, Esterson FD, Weinreb RN, Boynton RM. The aging lens: in vivo assessment of light absorption in 84 human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988; 29: 1306-1311.

207

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

10. Polo V, Pinilla I, Abecia E, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Assessment of the ocular media absorption index. *Int Ophthalmol.* 1996-1997; 20: 7-9.
11. Teikari P, Najjar RP, Knoblauch K, Dumortier D, Cornut PL, Denis P, Cooper HM, Gronfier C. Refined flicker photometry technique to measure ocular lens density. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2012; 29: 2469-2478.
12. Mukherjee A, Bone RA. Lens density measurements by two independent psychophysical techniques. *Eye Vis (Lond).* 2016; 3:24.
13. Tuft SJ, Fitzke FW, Lawrenson J, Silver J, Marshall J. Quantification of lens opacification with a commercially available lensometer. *Br J Ophthalmol.* 1990; 74:78 -81.
14. van Norren D. Macaque lens absorption in vivo. *Invest Ophthalmol.* 1972; 11: 177-181.
15. Cardona Guerra P. Estudio del espectro de fluorescencia del cristalino humano. Universidad de La Laguna. Tesis doctoral. 1989.
16. Loree TR, Bigio IJ, Zuclich JA, Shimada T, Strobl K. Method for quantifying optical properties of the human lens. Patente US 5894340 A. Prioridad 1995.
17. Broendsted AE, Hansen MS, Lund-Andersen H, Sander B, Kessel L. Human lens transmission of blue light: a comparison of autofluorescence-based and direct spectral transmission determination," *Ophthalmol Res.* 2011;46:118 -124.
18. Gakamsky DM, Dhillon B, Babraj J, Shelton M, Smith SD . Exploring the possibility of early cataract diagnostics based on tryptophan fluorescence. *J R Soc Interface.* 2011; 8: 1616-1621.
19. Pokorny J, Smith VC, Lutze M. Aging of the human lens. *Appl Opt.* 1987; 26: 1437-1440.
20. Burd J, Lum S, Cahn F, Ignatz K. Simultaneous noninvasive clinical measurement of lens autofluorescence and rayleigh scattering using a fluorescence biomicroscope. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6: 1251-1259.
21. Hardy KJ, Scarpello JH, Foster DH, Moreland JD. Effect of diabetes associated increases in lens optical density on colour discrimination in insulin dependent diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78: 754 -756.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> En nombre de <i>MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> En nombre de <i>JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> En nombre de <i>ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## MATERIAL Y MÉTODOS

209

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo esta tesis doctoral se realizó un estudio prospectivo transversal, en el que se incluyeron de forma consecutiva 96 ojos de 96 sujetos normales (grupo de “referencia”) y 82 ojos de 82 sujetos con glaucoma confirmado o de sospecha (grupo “glaucoma”), que acudían a Hospital Universitario de Canarias. Se procuró que la muestra de glaucomas fuera representativa de todos los estadios de la enfermedad. Los datos de cada instrumento fueron recogidos por un único explorador. La metodología empleada se desarrolla en los siguientes puntos.

**A.-POBLACIÓN MUESTRAL**

210

Los pacientes del grupo “referencia” incluidos en los estudios realizados en esta tesis doctoral fueron seleccionados entre los remitidos a este hospital para graduarse, familiares de pacientes y personal del hospital. Los pacientes del grupo “glaucoma” acudían al hospital para confirmación de un diagnóstico de sospecha realizado en un ambulatorio o para control de su enfermedad.

El protocolo de estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1964 y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Canarias. Los participantes fueron informados sobre los objetivos del estudio y las pruebas que se iba a realizar y expresaron su conformidad con las mismas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

B.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- i. Los sujetos tenían que presentar una agudeza visual corregida (MAVC) de 20/40 o mejor.
- ii. Los sujetos incluidos en el estudio no podían tener un error refractivo mayor de  $\pm 5$  dioptrías de equivalente esférico o  $\pm 2$  dioptrías de astigmatismo.
- iii. Todos los sujetos, tanto en el grupo de pacientes sanos como en el del grupo “glaucoma”, debían presentar un ángulo abierto en su cámara anterior.
- iv. Se incluyeron sujetos diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de presión normal, glaucoma pseudo-exfoliativo o glaucoma pigmentario, tanto por presentar defectos evidentes, como por algún tipo de sospecha fundamentada de padecerlo, especialmente presión ocular superior a 21mmHg asociada a historia familiar de glaucoma, aspecto sugerente de la cabeza del nervio óptico o situación límite en el campo visual, tales como defecto medio mayor de 2dB o puntos deprimidos en la curva de defecto. Sujetos con presión intraocular superior a 25mmHg o con presiones entre 21 y 25mmHg asociadas a un espesor corneal (ECC) menor de 500 $\mu$ m fueron también incluidos, independientemente de otro tipo de signos o síntomas. Se prescindió especialmente de adoptar criterios de selección rígidos para evitar sesgos en la muestra que se tradujesen en ventajas de unos procedimientos diagnósticos respecto a otros.
- v. La presencia de cataratas no se consideró un criterio de exclusión a priori, siempre que se cumplieran los criterios de inclusión, es decir siempre que la agudeza visual no hubiese quedado reducida por debajo de 20/40.
- vi. La edad no fue un criterio de exclusión, mientras el sujeto colaborase para realizar la prueba y se cumplieran los criterios de inclusión. No se prestó una especial importancia a

211

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## MATERIAL Y METODOS

la equiparación de las muestras en edad, dado que en estudios previos se había observado que no existen cambios significativos con la edad en los valores de hemoglobina en los sujetos normales.<sup>1</sup>

vii. No se descartaron del estudio los pacientes con antecedentes de cirugía ocular previa de cataratas o de glaucoma.

viii. Los pacientes incluidos en el grupo control no debían presentar ninguna patología ocular significativa en el ojo reclutado para el estudio. Todos los pacientes debían tener una PIO menor o igual a 21mmHg y carecer de historia personal o familiar de incremento de la misma. La morfología del disco óptico y los resultados perimétricos no fueron considerados a priori para la selección.

### C.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

212

i. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaban antecedentes personales de enfermedades sistémicas con potencialidad de afectar a la visión, ya sea porque pudieran causar retinopatía o bien lesionar el nervio óptico, tales como neuropatías ópticas o enfermedades neurológicas y aquellos que presentaban una insuficiente colaboración debido a causas físicas o psíquicas.

### D.- METODOLOGÍA DE ESTUDIO

#### i. Descripción general del examen de cada paciente:

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo, que incluyó historia clínica (antecedentes personales y oculares), agudeza visual, exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura, medida de PIO con tonometría de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## MATERIAL Y METODOS

aplanación Goldmann, medida del espesor corneal central con paquímetro ultrasónico (Alcon Labs.), gonioscopia con lente de tres espejos Volk y exploración del fondo de ojo. A todos los participantes se les realizó, al menos, un estudio perimétrico previo con el programa 32 y la estrategia TOP (perimetría orientada por tendencias) del perímetro Octopus 300 (Hagg-Streit AG, Berna, Suiza).

En todos los casos se obtuvieron dos imágenes del nervio óptico utilizando la cámara manual de fondo Horus Scope DEC-200 (MiiS, Taiwan) (Figura 1), las cuales fueron analizadas con el programa Laguna ONhE, versión 4.0 (INSOFT, España). En la mayor parte de los casos los estudios se realizaron el mismo día, pero como máximo en un plazo no superior a un mes. Además, se realizaron dos exámenes con el OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California), un examen con el OCT Spectralis (Heidelberg Ing., Alemania) y un examen del campo visual con el programa 32 y estrategia TOP usando el perímetro Octopus 300 (Haag-Streit, Berna, Suiza).

213



Figura 1.- Cámara de fondo de ojo manual (retinoscopio) Horus Scope DEC-200.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

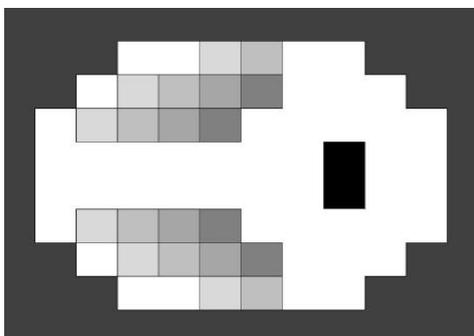
ii. Examen subjetivo del campo visual:

La estrategia Tendency Oriented Perimetry de los perímetros Octopus (Haag-Streit, Berna, Suiza), fue desarrollada por nuestro grupo hace algo más de 20 años<sup>2,3,4,5</sup> basándose en las íntimas relaciones de dependencia entre la sensibilidad de diversas regiones del campo visual<sup>6</sup> y se ha convertido en uno de los procedimientos estándar de estudio del campo visual.

Además de los índices perimétricos habituales (defecto medio o MD y raíz cuadrada de la varianza de pérdida, sLV) se han analizado tres nuevos índices perimétricos de disarmonía, denominados TSD, THR y VTS, así como un índice combinado (MISMATCH, MM) que han sido desarrollados por el grupo de investigación al que pertenecemos, y presentados recientemente en el congreso bianual de la Imaging and Perimetric Society.<sup>7</sup>

La disarmonía en el campo visual se evalúa midiendo las diferencias absolutas del umbral de zonas simétricas del campo visual superior e inferior en algunas áreas sensibles al glaucoma (Vertical Thresholds Symmetry, VTS) (Figura 2), la diferencia entre el umbral máximo y el mínimo (Threshold Rank, THR) y la homogeneidad de las sensibilidades (Thresholds Standard Deviation respecto a su valor máximo, TSD), tomando al propio paciente como referencia.

214

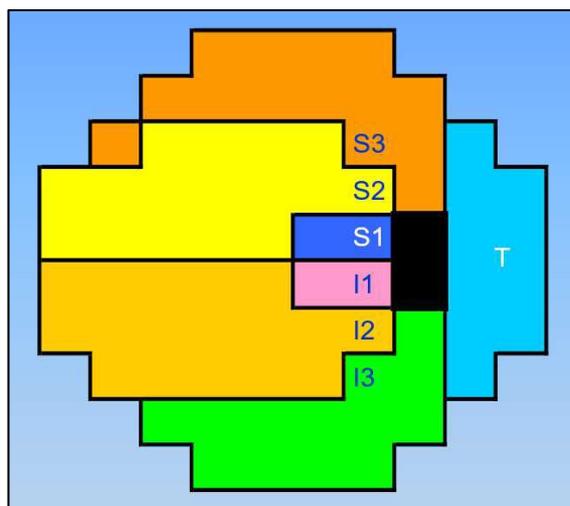


**Figura 2.- Regiones simétricas respecto al meridiano 0-180º cuyos umbrales fueron comparados para medir el Vertical Thresholds Symmetry index (VTS).**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

La disarmonía, medida por estos tres índices se combina con el defecto medio (MD) y la raíz cuadrada de la varianza de pérdida (sLV) en un único índice denominado MISMATCH (MM).

También se ha realizado un estudio de correlación entre los sectores del anillo neuro-retiniano y las áreas correspondientes del campo visual que ha definido previamente nuestro grupo (Figura 3).<sup>8</sup>



**Figura 3.- Regiones del campo visual propuestas por nuestro grupo.**

iii. Análisis morfológico: OCT Cirrus y OCT Spectralis.

Para el análisis morfológico del nervio óptico se han empleado los tomógrafos de coherencia óptica Cirrus HD-OCT de Carl Zeiss Meditec (Dublín, California) y OCT Spectralis (Heidelberg Ins., Alemania), que han sido descritos en apartados previos. En el Cirrus (Figuras 4 y 5) se aplicó el protocolo de adquisición que emplea el cubo de disco óptico 200 × 200 (versión del software 5.2). Los datos de ojo izquierdo fueron convertidos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

MATERIAL Y METODOS

a un formato de ojo derecho. Además, todas las imágenes fueron adquiridas con una calidad superior a 6/10.



Figura 4.- OCT Cirrus HD (Carl Zeiss, Meditec, Dublín, CA).

216

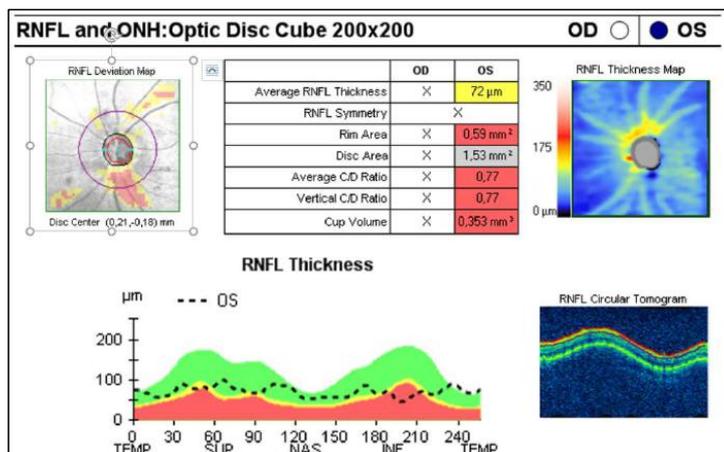


Figura 5.- Valores proporcionados por el método "ONH and RNFL Analysis" del OCT Cirrus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## MATERIAL Y METODOS

En el OCT Spectralis (Heidelberg Ing., Alemania) (Figura 6) se realizó un examen con el Glaucoma Module Premium Edition (GMPE). La versión que hemos utilizado permite la exportación, usando un módulo denominado RNFL Export, de los 768 valores de espesor de la capa de fibras que obtienen en los 360 grados de una circunferencia situada en la retina, alrededor del nervio óptico cuyo centro se determina respecto a los extremos de la membrana de Bruch.



217

**Figura 6.- OCT Spectralis.**

Aunque una de las intenciones principales de esta tesis ha sido comparar los resultados del programa Laguna ONhE con los datos morfológicos que proporcionan estos instrumentos, se ha aprovechado para realizar algunas comparaciones entre ambos con el objetivo de conocer sus diferencias y su potencialidad respectiva.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

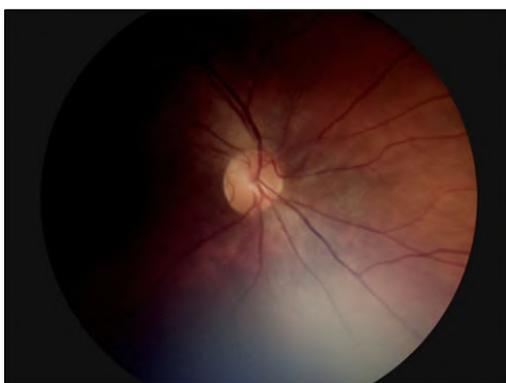
11/05/2017 10:43:29

iv. Delimitación de la cabeza del nervio óptico.

Los métodos que se han desarrollado en este trabajo de tesis han sido validados sobre bases de datos globales para así poder comparar los resultados con los obtenidos por otros grupos de investigación. Una vez hecho esto, se han incorporado a la aplicación LAGUNA ONhE en imágenes locales y se han comparado con la delimitación manual por parte de expertos. En nuestro caso una limitación adicional ha sido la necesidad de proporcionar un método cuya velocidad de proceso lo haga aplicable en la clínica práctica. Esta condición obliga a descartar procedimientos de alta precisión, equilibrando exactitud con velocidad.

Para ello se ha combinado la información previa proporcionada por el usuario del centro del nervio con una segmentación automática, que se describirá a continuación, y un ajuste elíptico, que de ser necesario puede ajustarse manualmente. El resultado teórico se compara con los percentiles de frecuencia de los diámetros conocidos de las series de papilas de la base de datos, de manera que se reconocen los resultados fuera de probabilidad y se informa al usuario en caso de que el resultado propuesto se aleje de lo habitual, de manera que pueda considerar el recurrir a una delimitación manual. Partiendo de una imagen original, como la del ejemplo de la Figura 7...

218



**Figura 7.- Ejemplo de imagen del nervio cuyos bordes se pretente identificar.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

... se recorta la imagen en torno al centro definido por el usuario y se aísla el canal rojo (Figura 8).



**Figura 8.- Recorte de la imagen del canal rojo entorno al centro definido por el usuario.**

En el enfoque tradicional se seleccionan los píxeles situados por encima de un nivel de referencia, pero de esta manera (Figura 9) puede observarse que algunos bordes quedan aparentemente bien delimitados, mientras que en otros se incluyen píxeles externos al nervio.

219



**Figura 9.- Delimitación de los píxeles supuestamente pertenecientes al nervio, por superar un nivel de referencia.**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

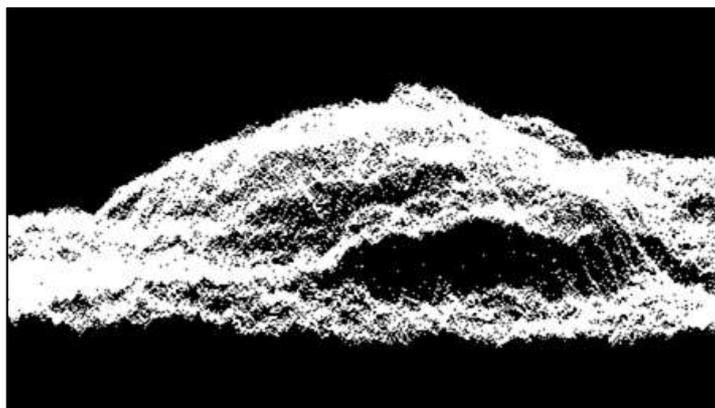
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

La solución adoptada por el director de esta tesis podría definirse como una umbralización adaptativa de la imagen. En lugar de tomar un único valor de intensidad como referencia y tomar todos los píxels por encima de ese valor, se utiliza un umbral que cambia según la coordenada de la imagen. Se identifica una región en la que los píxels del canal rojo “sobresalen” del resto de la imagen, para aislar esta zona del resto, tal y como podría observarse en la sección representada en la figura 10.



220

**Figura 10. Representacion en perfil de la magnitud de los píxels rojos en la papila.**

Si representamos el perfil de esta imagen, habría que referir la mágnitud de sus valores máximos a la línea basal representada en rojo en la figura 11, pero admitiendo que los niveles de rojo no son uniformes en el contorno del nervio se debería tomar un nivel basal de referencia diferente. En la figura observamos que ambos niveles se unen por la línea verde que será un nuevo nivel de referencia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

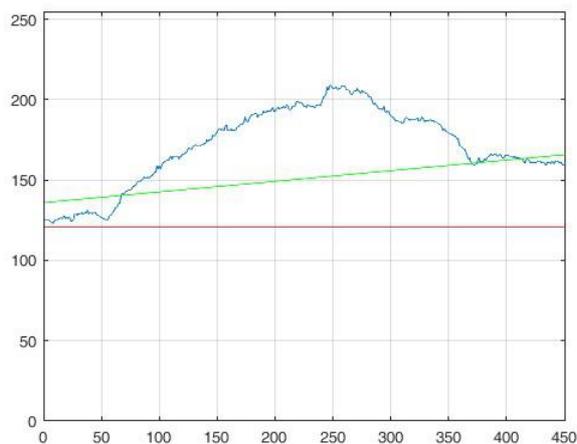
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 11.- Nivel absoluto de referencia de los pixels papilares en color rojo y nivel de referencia adaptativo, en color verde, aceptando que existen diferencias topográficas que deben ser contempladas para resolver el problema.**

221

Si trasladamos esta solución a pixels de la imagen, observamos que estos adquieren una disposición razonablemente más circular (Figura 12). Esto permite definir una elipse envolvente, que se recentra y retrae ligeramente en función de dos criterios: el punto que ha definido el usuario como centro papilar y el hecho de haberse comprobado que el canal del nervio es ligeramente más estrecho que el tamaño oftalmoscópico aparente del nervio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

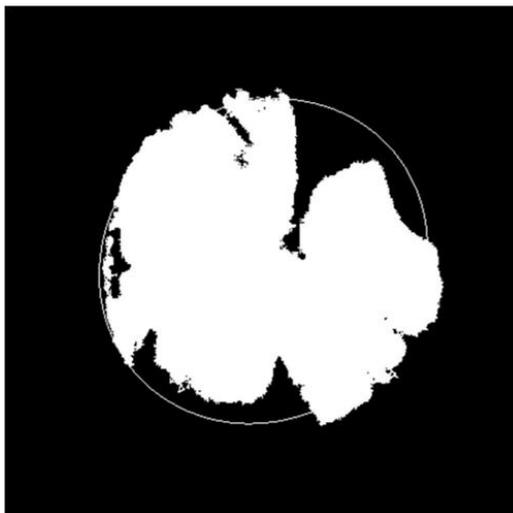
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 12.-** Píxels posiblemente correspondientes al nervio, aplicando el criterio adaptativo. Las muescas corresponden, en gran parte a los vasos centrales de la retina que penetran por su centro y se ramifican en dirección a la retina circundante.

222

Además, ha de tenerse en cuenta que existen múltiples situaciones en las que la imagen papilar se aleja de lo habitual, como es el caso de nervios ópticos que inciden de forma oblicua sobre el globo ocular; presencia de pigmento en el borde; zonas de atrofia peripapilar que acompañan a la miopía o al propio glaucoma etc. Todas estas variantes, obligan a establecer mecanismos de reconocimiento de la condición anómala del caso, para evitar que una confianza excesiva en el automatismo del procedimiento conduzca a resultados clínicos incorrectos. Por ello se ha hecho una valoración del solape de la delimitación totalmente automática respecto a la delimitación del experto, pero se ha permitido posteriormente una intervención de éste para rectificar manualmente aquellos casos que en los que el resultado se alejaba excesivamente de lo probable.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

v. Estimación de la perfusión y morfología del nervio óptico mediante el programa Laguna ONhE.

El programa Laguna ONhE, los trabajos que han sido publicados sobre él y las tesis doctorales a que ha dado lugar, han sido descritos en un capítulo previo de esta tesis. Como se ha comentado, en los primeros trabajos se analizaron imágenes obtenidas con una cámara de fondo (retinógrafo) convencional, sin información de la posición de la excavación, y la delimitación del nervio se realizó de forma manual.<sup>9</sup>

En una segunda fase se superpuso (registró) la imagen fotográfica bidimensional con la obtenida con un OCT Cirrus para definir los límites del nervio y de la excavación, y obtener de esta manera información del contenido de hemoglobina en estos sectores.<sup>10</sup>

En una tercera fase se obtuvo información de ambos límites mediante el uso de una cámara de fondo estereoscópica.<sup>11</sup>

223

Uno de los objetivos principales de esta tesis ha sido tratar de obtener estos datos topográficos de la forma más objetiva posible, utilizando solamente imágenes bidimensionales y prescindiendo de otro tipo de instrumentos.

En los dos últimos trabajos citados pudo comprobarse que la distribución de la hemoglobina en los 24 sectores en los que divide el programa el nervio óptico (Figura 13) permite realizar una estimación del cociente vertical copa/disco mediante el uso de ecuaciones de regresión múltiple, alcanzado las cifras obtenidas una capacidad diagnóstica equivalente a la que proporcionan las medidas con OCT. Estas estimaciones previas fueron evaluadas favorablemente frente al Heidelberg Retina Topograph (HRT), OCT Spectralis y un experto, por un grupo independiente.<sup>12</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

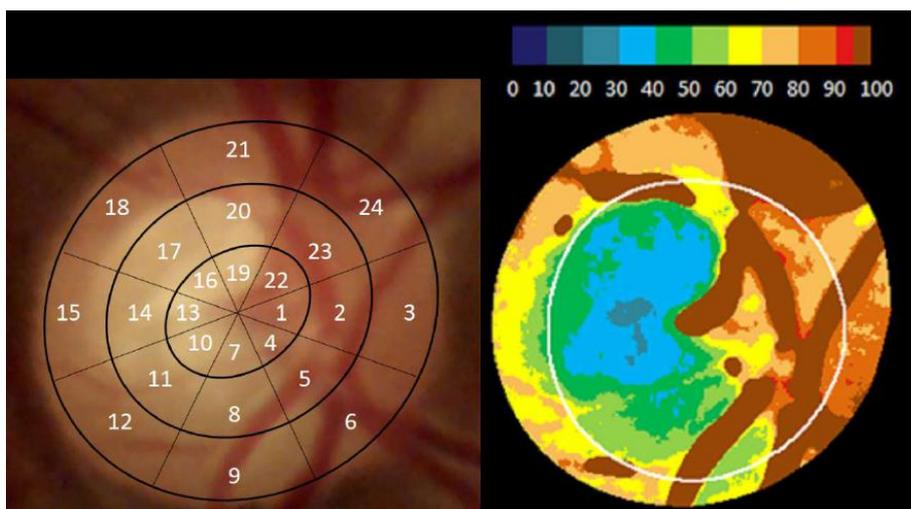
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 13.** Imagen fotográfica de la cabeza del nervio óptico, dividido en los 24 sectores regulares que utiliza el programa Laguna ONhE (3 es nasal y 15 temporal).

224

Para definir con mayor precisión estas fórmulas de regresión múltiples y aplicarlas a la muestra de esta tesis, se programó un estudio preparatorio con una muestra de gran volumen. En este estudio preliminar se estimó también, mediante regresión múltiple paso a paso, el tamaño total de la excavación respecto al total de disco. Finalmente se diseñó un procedimiento para estimar la posición de la excavación en el interior del disco, observando la distribución de hemoglobina en los 8 sectores en que puede dividirse el nervio a partir de su centroide. Los detalles de este estudio preliminar pueden consultarse en el APÉNDICE 1, al final de esta tesis.

Otro de los objetivos de esta tesis ha sido definir los bordes del nervio con la menor intervención posible del usuario. Para ello se ha recurrido a procedimientos de segmentación de imágenes que se describen en el APÉNDICE 2, al final de la tesis. Los resultados obtenidos se han comparado con los límites definidos por un experto.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Un objetivo colateral, surgido durante el desarrollo de la tesis ha sido diseñar un procedimiento que controle la correcta definición del nervio como perteneciente a un ojo derecho o izquierdo. Esta necesidad ha surgido al observar que los errores de clasificación no son inhabituales y conducen a resultados absolutamente incorrectos. El método diseñado se describe en el apartado de resultados dado que no se disponía de una solución “a priori”, y se ha aprovechado con este objetivo una observación obtenida en base a las distribuciones de hemoglobina encontradas en este estudio.

Otro objetivo colateral ha sido la medida de la absorción del cristalino, que se desarrollará en un apartado independiente.

vi. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Statistica (versión 6.0; Statsoft, Inc., Tulsa, OK, EE.UU.) y MedCalc (versión 7.3, software MedCalc, Mariakerke, Bélgica). Los componentes azul, verde, y rojo se evaluaron con el programa de análisis de imagen Matlab (The MathWorks Inc, Natick, MA) mediante su caja de herramientas para el procesamiento de imágenes.

225

Después de la comprobación de una distribución normal de las variables, también se calcularon las correlaciones de Pearson entre los parámetros estructurales y funcionales. Cuando se observó una relación curvilínea entre variables se analizó mediante el programa v5.01.05 TableCurve 2D (Systat, Inc., San Jose, CA, EE.UU.).

Para evaluar la bondad de ajuste de la delimitación automática de la papila, previa a cualquier modificación manual, y la realizada por un experto (ver Apéndice 2) se calculó el grado de solape entre ambas, usando el índice de Jaccard,<sup>13</sup> es decir la intersección de las áreas (la del experto y la calculada) dividida por la unión de las áreas (la del experto y la calculada).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

Se ha probado un nuevo criterio empírico para asociar diversos índices del mismo instrumento o incluso de diferentes instrumentos, con el propósito de utilizarlos como una regla diagnóstica unificada. Para ello se asigna un valor de 20 a cada índice que supera el nivel de corte obtenido por análisis ROC para una especificidad del 100%, dado que se asume que resultará excepcional superar este nivel siendo normal. Si se supera el nivel de corte para una especificidad del 99% se asigna una puntuación de 4 y si se supera el de especificidad 5% una puntuación de 1. A la suma resultante se le aplica un análisis ROC y se obtiene un nivel de corte para el recuento total de índices contenidos en el análisis.

Como se ha indicado, el procedimiento es empírico, y se han realizado múltiples pruebas que han conducido a seleccionar estas puntuaciones (20, 4 y 1) como óptimas.

vii. Nomenclatura y referencias.

En general se ha preferido utilizar la terminología inglesa para la definición de los índices, pues somos de la opinión de que las traducciones a cada idioma facilitan las confusiones respecto a la literatura. Sin embargo, ocasionalmente se ha mostrado la equivalencia en español cuando hemos creído que de esta manera se facilitaba la lectura.

226

También para facilitar la lectura y la organización de las referencias bibliográficas, estas se han incluido al final del capítulo correspondiente, y se han repetido cuando resultaba conveniente volver a reseñarlas.

vii. Medida de la absorción del cristalino humano.

El método que hemos desarrollado se fundamenta en utilizar los vasos centrales de la retina, en su paso por la cabeza de dicho nervio como patrón colorimétrico, de forma equivalente a la que se ha empleado en Laguna ONhE para estimar la cantidad de hemoglobina en el tejido de la cabeza del nervio óptico<sup>14-20</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## MATERIAL Y METODOS

Repitiendo para este caso un argumento ya empleado en Laguna ONh hemos de recordar que los vasos del resto de la retina están situados sobre tejidos pigmentados como la coroides, el epitelio pigmentario y los foto-receptores retinianos, y su color depende en gran parte, pero no exclusivamente, de la hemoglobina que contienen. Por el contrario, a su paso por la cabeza del nervio óptico los vasos están situados sobre una superficie reflectante blanca constituida por los axones de las células ganglionares, envueltos en mielina al penetrar en la lámina cribosa, y su color es esencialmente el de la hemoglobina.

Como hemos dicho, la hemoglobina es el componente esencial que da color a los vasos sanguíneos. Su absorción es mínima en el rojo e infra-rojo (por encima de 600-620nm), muy intensa en el verde (530-580 nm) y baja en el azul (por debajo de 520 nm).

Por esta razón, manteniendo constante la luz que se proyecte mediante un instrumento desde el exterior hacia el fondo de ojo, en su trayecto hacia la retina, se perderá preferentemente luz azul, al ser absorbida a su paso por el cristalino, de forma progresivamente creciente con la edad por el envejecimiento de la lente, o por otra causa.

227

Al incidir la luz sobre los vasos sanguíneos la absorción será escasa en el rojo y prácticamente constante en el verde. La absorción de luz azul será menor que la de verde, y en gran parte será reflejada, teniendo que pasar de nuevo por la lente para salir del ojo y ser captada por el instrumento fotosensible que se utilice para medirla (por ejemplo, una cámara fotográfica o un espectrofotómetro). Al pasar en esta segunda ocasión por la lente, la luz azul será absorbida de forma preferente una vez más.

Por lo tanto, los cambios del color aparente en las imágenes o medidas espectrofotométricas que se realicen con el instrumento van a depender, en su mayor medida de la cantidad de luz azul absorbida en ambos trayectos, que será muy inferior a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

la verde o roja, siendo esta última la que llegará en mayor proporción al detector. Debido a todo ello, si se analizan estos vasos en imágenes fotográficas del fondo de ojo o se mide directamente la luz reflejada por ellos con un espectrofotómetro, podrá observarse que las proporciones de radiaciones de color verde (G) y azul (B) que reflejan, por ejemplo utilizando la fórmula  $(G-B)/G$  o alguna similar, o bien entre las radiaciones de color rojo (R) y azul (B), por ejemplo utilizando la fórmula  $(R-B)/R$  u otra similar, están íntimamente relacionadas con el grado de envejecimiento del cristalino y su absorción del azul.

La idea de intentar utilizar los mismos datos para estimar la absorción del cristalino surgió en una fase avanzada de esta tesis, al analizar los resultados. Dado que la lente absorbe principalmente radiaciones de longitud de onda corta, se analizaron varias posibilidades, usando los componentes vasculares R, G o R+G como valores de referencia frente al componente B, seleccionándose finalmente la relación  $(G-B)/B$  para investigar su relación con la edad del sujeto, aunque se continúa en este momento evaluando otras posibilidades.

228

Para estas medidas, se incluyeron tanto los ojos del grupo de referencias como los glaucomas confirmados o de sospecha, pero se suprimieron 14 ojos que habían sido operados de cataratas.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 1562-1568.
2. Gonzalez de la Rosa M, Bron A, Morales J, Sponsel WE. TOP perimetry: A theoretical evaluation. Vision Res (Sup. Jermov). 1996; 36: 88-88.
3. Gonzalez de la Rosa M, Martinez A, Sanchez M, Mesa C, Cordoves L, Losada MJ. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

- Perimeter. In: Wall M and Wild J (eds). Perimetry Update 1996/1997. Kugler Publ. Amsterdam, 1997; 119-123.
4. Morales J, Weitzman M, Gonzalez de la Rosa, M. A preliminary comparison between Tendency Oriented Perimetry (TOP) and traditional threshold perimetry. *Ophthalmology*. 2000;107: 134-142.
  5. Gonzalez de la Rosa M, Morales J, Dannheim F, Papst E, Papst N, Seiler T, Matsumoto Ch, Lachkar Y, Mermoud A, Prünke Ch. Multicenter evaluation of Tendency Oriented Perimetry (TOP) using the G1 grid. *Eur J Ophthalmol*. 2003. 13: 32-41
  6. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez Hernandez M, Abrales M, Azuara-Blanco A. Quantification of inter-point topographic correlations of threshold values in glaucomatous visual fields. *J Glaucoma*. 2002; 11: 30-34.
  7. Gonzalez de la Rosa M, Abreu-Gonzalez R, Rodriguez-Esteve P, Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M. Mismatch (MM). A new disharmony index for diagnosis in the glaucomatous visual field. *Imaging and Perimetry Society Meeting*. Udine, Italia, septiembre 2016.
  8. González de la Rosa M, González Hernández M, Aguilar Estévez J, Abreu Reyes A, Pareja Ríos A. Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso (Topographic classification of the glaucomatous visual field). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002; 77: 87-94.
  9. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54: 482-489.
  10. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. *Current Eye Res*. 2016; 41: 798-805.
  11. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 1562-1568.
  12. Rodríguez Uña I, Méndez Hernández CD, Sáenz-Francés F, García Feijóo J. Correlación de la relación excavación/papila medida mediante HRT-III, SD-OCT y el dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ONhE. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015; 90:212-219.
  13. Jaccard P. Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura. *Bull Soc Vaudoise Sci Nat*. 1901;37: 547-579.
  14. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 482-489.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

15. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, Gonzalez de la Rosa M. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma*. 2016; 25: 348-354.
16. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 1562-1568.
17. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S. Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. *Curr Eye Res*. 2016; 41: 798-805.
18. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Mendez C, Garcia-Martin E, Fumero-Batista F, Alayon S, Sigut S. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head for glaucoma management. In: *Glaucoma imaging*. A. Ferreras Ed. Springer. Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2016: 265-280.
19. Mendez-Hernandez C, Rodriguez-Uña I, Gonzalez-de-la Rosa M, Arribas-Pardo P, Garcia-Feijoo J. Glaucoma diagnostic capacity of optic nerve head hemoglobin measures compared with spectral domain OCT and HRT III confocal tomography. *Acta Ophthalmol*. 2016; 94: 697-704.
20. Topographic estimation of hemoglobin in the optic nerve head using only conventional photographic images. 22nd International Visual Field and Imaging Symposium". September 27-30, Udine, Italy, 2016.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## RESULTADOS

231

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

**RESULTADOS**

Las características demográficas y clínicas de los dos grupos estudiados se resumen en la Tabla 1.

	Grupo control (Media ± de)	Grupo glaucoma (Media ± sd)	P
Número	96	82	
Sexo (M/F)	33/63	47/35	0.146*
Edad (años)	44.26 ± 12.33	65.53 ± 10.37	<b>&lt;0.001**</b>
Disc Area (mm <sup>2</sup> )	2.01 ± 0.40	1.97 ± 0.41	0.375
Rim Area (OCT)	1.39 ± 0.26	0.78 ± 0.34	<b>&lt;0.001**</b>
Vertical C/D Ratio (OCT)	0.48 ± 0.15	0.74 ± 0.13	<b>&lt;0.001**</b>
Fibre Layer Thickness (OCT)	92.41 ± 10.12	66.43 ± 14.85	<b>&lt;0.001**</b>
Mean Defect, MD (dB)	0.35 ± 1.69	7.79 ± 7.53	<b>&lt;0.001**</b>
Square root of loss variance, sLV (dB)	1.86 ± 0.65	4.46 ± 2.53	<b>&lt;0.001**</b>

\* Prueba de Chi cuadrado

\*\* t de Student

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los dos grupos estudiados. Se ha considerado significativo un valor p<0.05 (resaltado en negrita).**

232

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

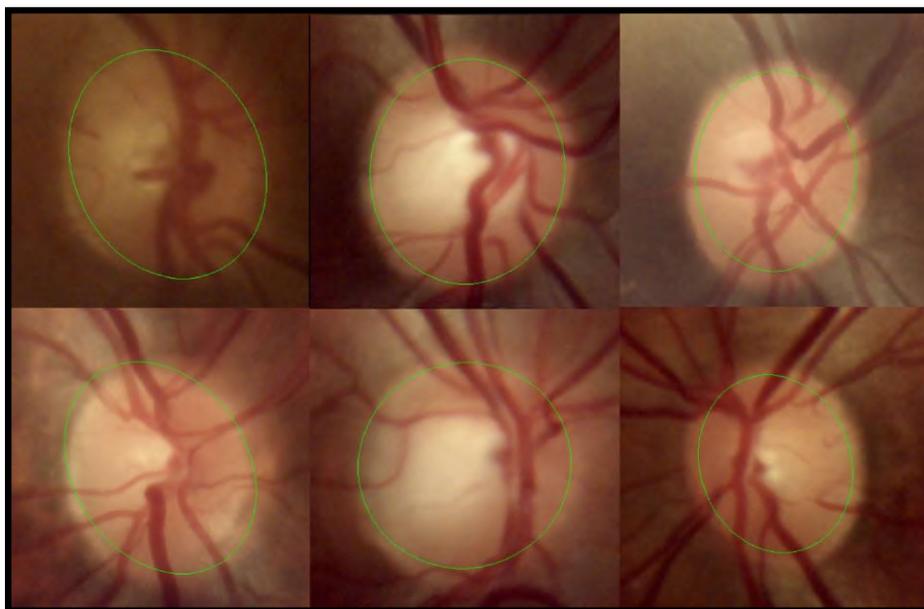
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

A.- Delimitación automática de bordes.

Los mejores resultados para delimitar el borde del nervio se obtuvieron utilizando el canal rojo (Figura 1).

El solape promedio entre la delimitación de la papila realizada por un experto y la realizada automáticamente, sin posterior reajuste por el usuario, utilizando el índice de Jaccard, fue de 0.8654 (desviación típica = 0.1032).



233

**Figura 1.- Algunos ejemplos de delimitación automática del nervio usando el canal rojo.**

B.- Análisis ROC:

Además del área ROC y su error estándar, que permite calcular sus intervalos de confianza, se calculó la sensibilidad de cada índice fijando la especificidad en el valor más próximo al 95%, 99% y 100% (probabilidad 5%, 1% y 0% de falsos diagnósticos en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

población normal). Los resultados para los principales índices de ambos OCT se muestran en la tabla 2:

	CIRRUS 1 AREA	CIRRUS 1 ANILLO	CIRRUS 1 COCIENTE VERT. C/D	CIRRUS 1 AREA C/D	FIBRAS	CIRRUS 2 COCIENTE VERT. C/D	CIRRUS 2 AREA C/D	FIBRAS	CIRRUS 2 ESPAESOR BMO-MRW	ESPECTRALIS BMO-RNFLT (Bruch Memb Op)	ESPECTRALIS BMO-RNFLT (Bruch Memb Op)	ESPECTRALIS RNFLMean_G
AREA ROC	0.93	0.91	0.90	0.91	0.91	0.90	0.91	0.91	0.94	0.92	0.92	0.90
ERROR ESTANDAR	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
AREA PERCEN. 95%	0.96	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.97	0.95	0.95	0.94
AREA PERCEN. 5%	0.90	0.87	0.86	0.87	0.87	0.86	0.87	0.87	0.91	0.88	0.88	0.85
CORTE ÓPTIMO	1.02	0.68	0.51	73.98	1.00	0.71	0.50	74.97	232.81	85.93	85.93	85.95
ESPECIFICIDAD	94.8	94.8	94.8	96.9	94.8	95.8	94.8	95.8	95.8	94.8	94.8	94.8
SENSIBILIDAD	78.0	72.0	69.5	67.9	74.4	62.2	72.0	67.9	70.7	74.4	74.4	72.0
VALOR PREDIC. +	86.4	83.4	82.2	82.4	84.6	79.0	83.4	81.9	83.3	84.6	84.6	83.4
VALOR PREDIC. -	91.5	90.9	90.5	90.6	91.2	89.8	89.4	88.9	92.1	91.0	91.0	91.3
CORTE ÓPTIMO	0.90	0.74	0.62	73.00	0.87	0.77	0.60	71.98	224.80	78.00	78.00	79.95
ESPECIFICIDAD	99.0	99.0	100.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0	99.0
SENSIBILIDAD	70.7	57.3	47.6	65.4	61.0	48.8	50.0	66.7	66.7	59.8	59.8	64.6
VALOR PREDIC. +	84.8	78.1	73.8	82.2	80.0	73.9	74.5	82.8	82.8	79.4	79.4	81.8
VALOR PREDIC. -	96.7	96.0	95.1	94.8	96.3	95.5	95.3	96.4	96.3	96.2	96.2	96.4
CORTE ÓPTIMO	0.84	0.75	0.62	70.94	0.80	0.78	0.63	70.98	221.85	75.91	75.91	75.94
ESPECIFICIDAD	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
SENSIBILIDAD	63.4	54.9	47.6	60.5	53.7	46.3	46.3	66.7	64.6	56.1	56.1	56.5
VALOR PREDIC. +	81.7	77.4	73.8	80.2	76.8	73.2	73.2	83.3	82.3	78.0	78.0	79.3
VALOR PREDIC. -	98.1	97.9	95.1	98.0	97.8	97.6	97.4	98.2	98.2	98.0	98.0	98.0
p (T STUDENT)	2.61E-30	9.86E-26	6.88E-24	1.32E-26	5.86E-25	5.80E-25	9.37E-26	2.70E-25	1.82E-30	1.00E-23	1.00E-23	1.90E-22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

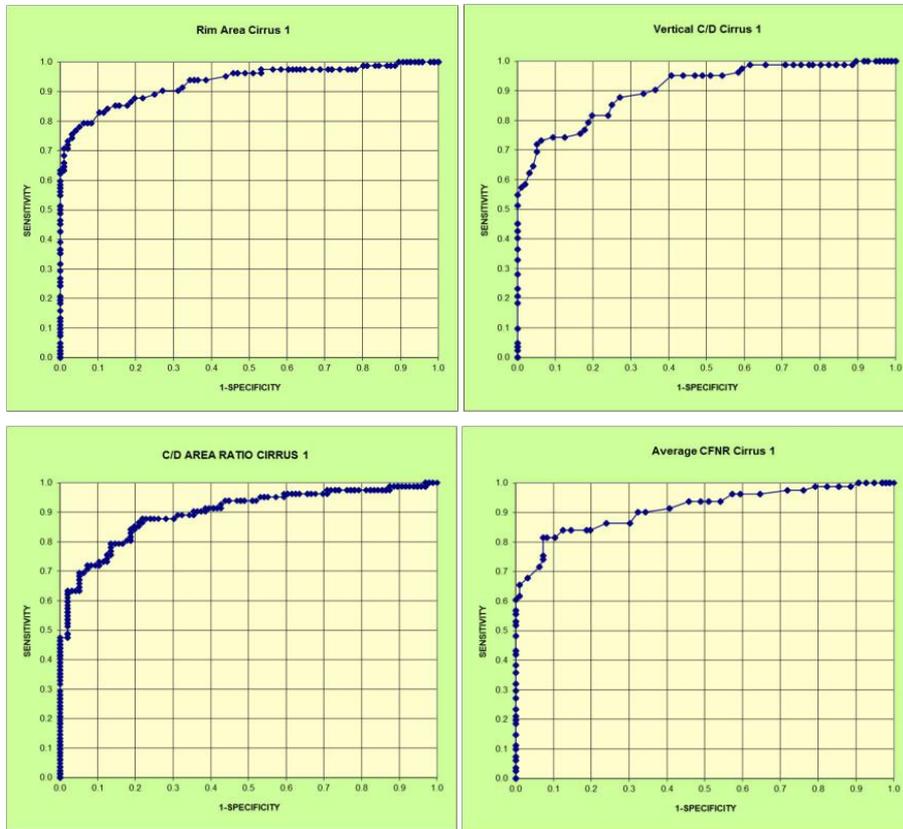
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**Tabla 2. Resultados del análisis ROC de los principales índices OCT. CIRRUS 1 y CIRRUS 2 corresponden a cada uno de los exámenes realizados con este instrumento.**

Las curvas ROC correspondientes a estos índices se muestran en las figuras siguientes (Figura 2):



235

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

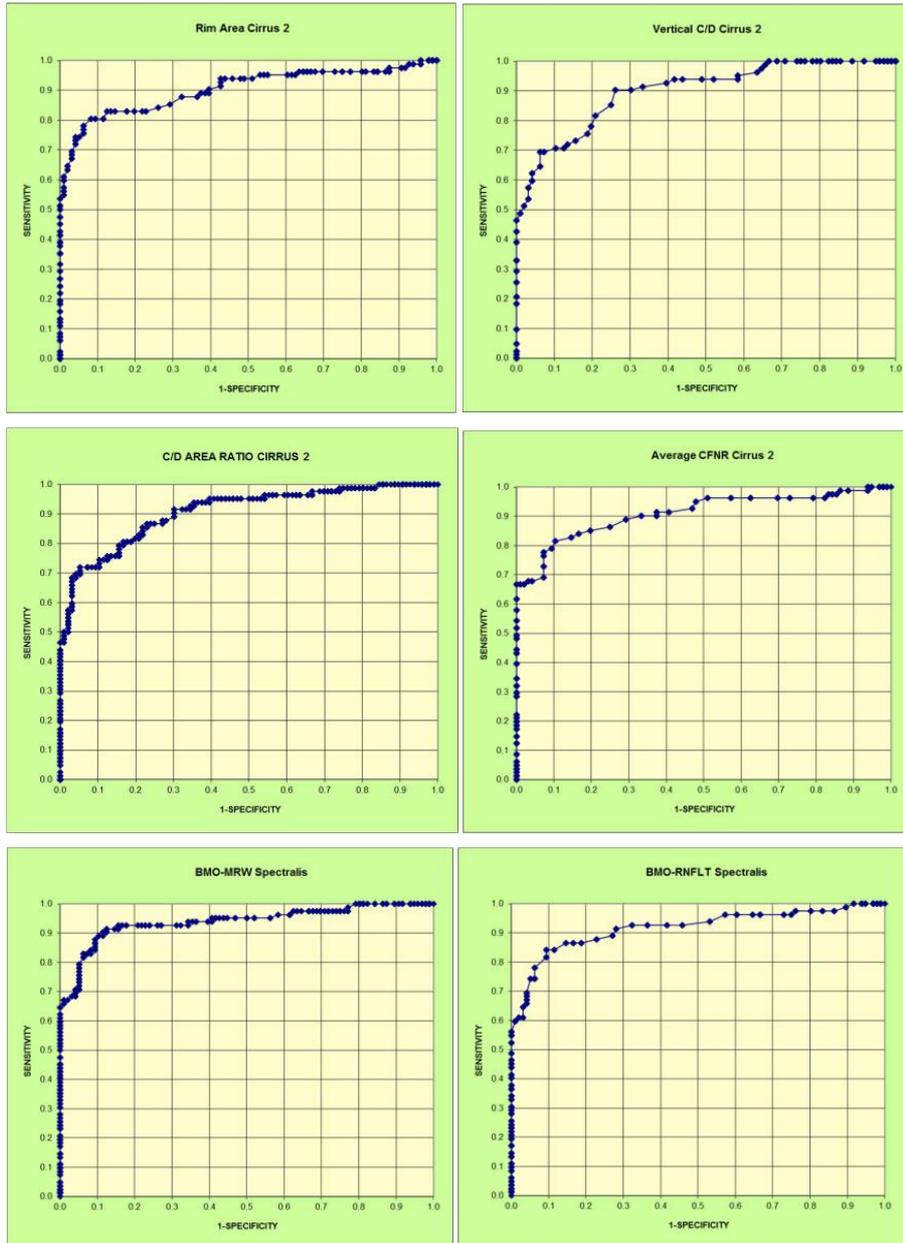
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



236

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



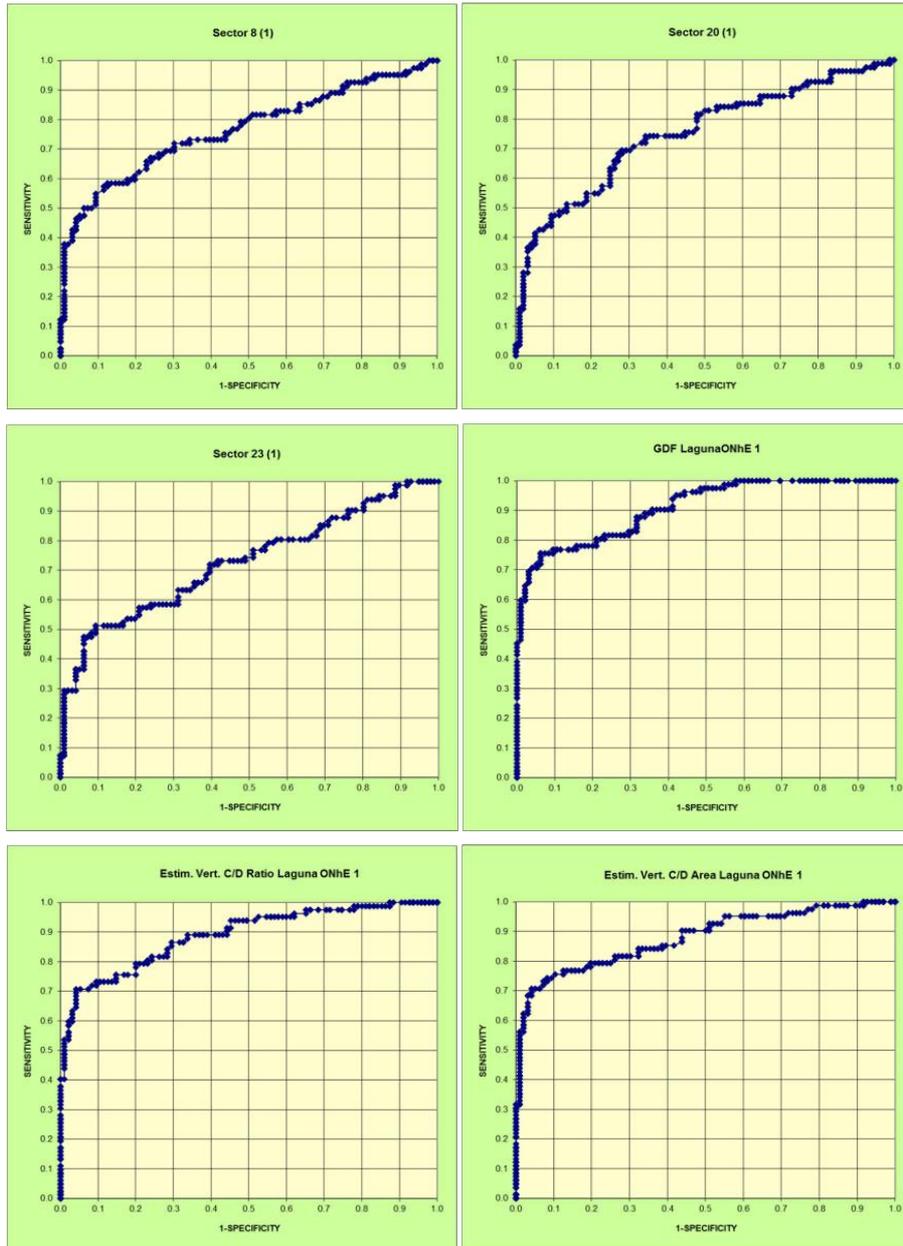
Figura 2.- Curvas ROC de los principales índices obtenidos con ambos OCT.

De igual manera, el análisis ROC de los exámenes de las imágenes del nervio óptico con el programa Laguna ONHe proporcionó los resultados que se muestran en la tabla 3:

237

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29





239

Figura 3.- Curvas ROC obtenidas con el primer examen Laguna ONhE.

De igual manera, las curvas ROC obtenidas con el segundo examen Laguna ONhE se muestran a continuación (Figura 4):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

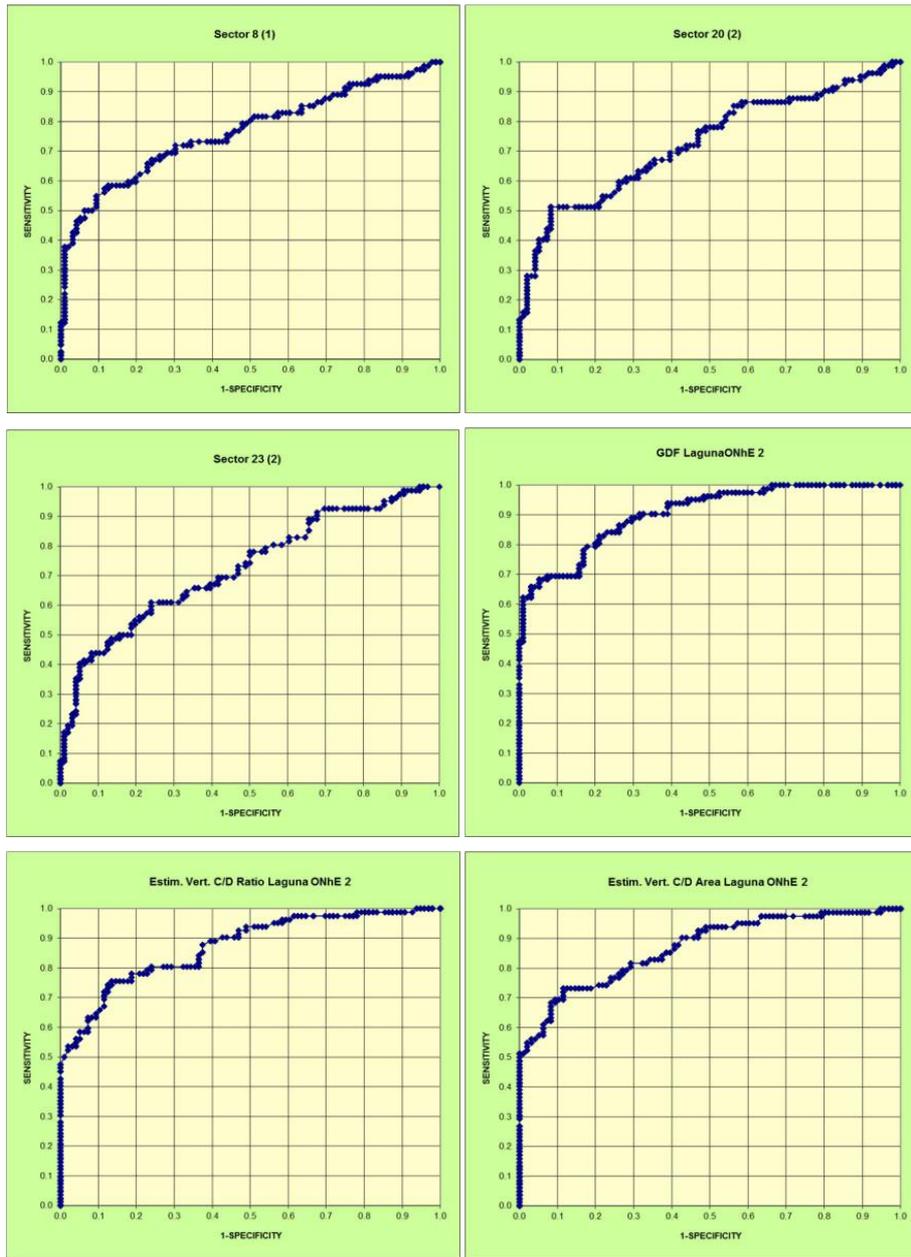


Figura 4.- Curvas ROC obtenidas con el primer examen Laguna ONhE.

240

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Los resultados del análisis ROC de los índices obtenidos mediante el estudio del campo visual se muestran en la tabla 4:

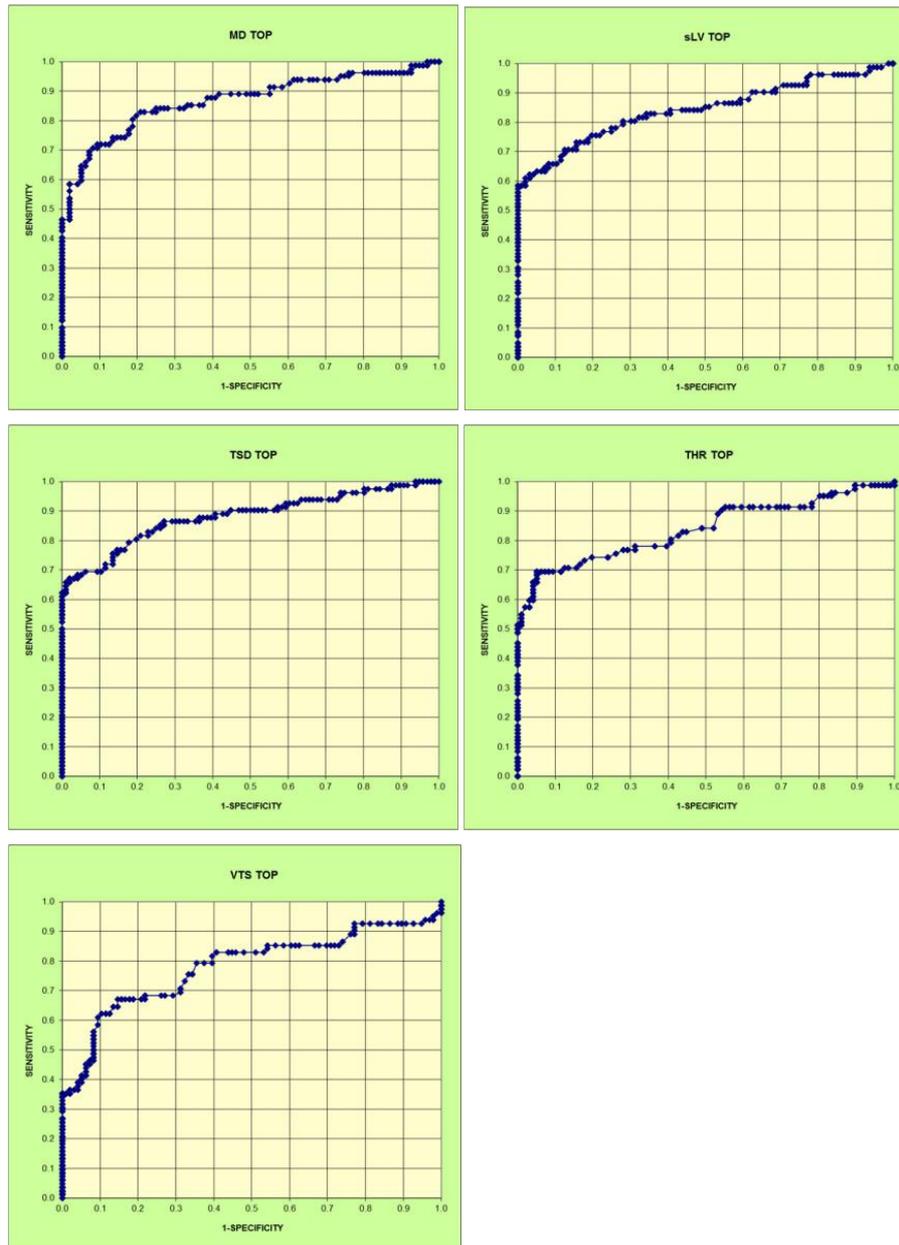
	TOP MD	TOP sLV	TOP TSD	TOP THR	TOP VTS
ROC AREA	0.868	0.842	0.881	0.838	0.780
STANDARD ERROR	0.028	0.031	0.027	0.031	0.035
AREA PERCEN. 95%	0.91	0.89	0.92	0.89	0.84
AREA PERCEN. 5%	0.82	0.79	0.84	0.79	0.72
CUT OFF	3.30	3.12	9.98	13.81	5.13
SPECIFICITY	94.8	94.8	94.8	94.8	94.8
SENSITIVITY	64.6	63.4	68.3	69.5	41.5
PREDICTIVE + VALUE	79.7	79.1	81.5	82.2	68.1
PREDICTIVE - VALUE	89.8	89.7	90.5	90.5	85.0
CUT OFF	5.30	3.42	11.51	17.81	6.06
SPECIFICITY	100.0	99.0	99.0	99.0	99.0
SENSITIVITY	46.3	58.5	65.9	54.9	35.4
PREDICTIVE + VALUE	73.2	78.7	82.4	76.9	67.2
PREDICTIVE - VALUE	95.0	96.0	96.4	95.9	93.5
CUT OFF	5.30	3.58	12.56	18.51	6.22
SPECIFICITY	100	100	100	100	100
SENSITIVITY	46.3	58.5	62.2	51.2	35.4
PREDICTIVE + VALUE	73.2	79.3	81.1	75.6	67.7
PREDICTIVE - VALUE	95.0	98.0	98.1	97.7	96.7
p (T STUDENT)	2.66E-14	3.76E-15	1.39E-16	3.85E-18	2.72E-09

241

**Tabla 4. Resultados del análisis ROC de los principales índices perimétricos.**

A continuación, se muestran las áreas ROC correspondientes a estos índices perimétricos (Figura 5):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29



242

Figura 5.- Curvas ROC de los índices perimétricos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

En la tabla 5 se muestra el análisis ROC de los recuentos (20-4-1) del conjunto de índices analizados con los diversos métodos diagnósticos utilizados. En el caso del OCT Cirrus no se incluyó el “cup/disk area ratio” por resultar redundante con el “cup/disk vertical ratio” de manera que, de incluirse, se duplicaría su influencia en el resultado diagnóstico final.

	LAGUNA ONHE 1 6 INDICES	LAGUNA ONHE 2 6 INDICES	LAGUNA ONHE AVERAGE 6+6 INDICES	MISMATCH 5 INDICES	CIRRUS 1 3 INDICES	CIRRUS 2 3 INDICES	CIRRUS 3+3 INDICES	AVERAGE 3 INDICES	SPECTRALIS 3 INDICES
ROC AREA	0.87	0.82	0.86	0.86	0.881	0.913	0.892	0.910	0.894
STANDARD ERROR	0.03	0.03	0.03	0.03	0.027	0.023	0.026	0.024	0.025
AREA PERCEN. 95%	0.91	0.88	0.91	0.93	0.93	0.95	0.93	0.95	0.94
AREA PERCEN. 5%	0.82	0.77	0.81	0.84	0.88	0.88	0.85	0.87	0.85
CUT OFF	0.38	0.86	0.76	10.41	0.57	0.38	0.38	0.57	0.76
SPECIFICITY	94.8	95.8	95.8	95.8	95.8	95.8	95.8	94.8	94.8
SENSITIVITY	70.4	59.5	66.7	68.3	79.3	76.8	76.8	80.5	75.6
PREDICTIVE + VALUE	82.6	77.7	81.3	82.1	87.6	86.3	86.3	87.6	85.2
PREDICTIVE - VALUE	89.9	89.7	90.0	91.8	87.5	84.8	84.8	88.5	89.0
CUT OFF	0.86	1.52	1.05	11.52	2.57	1.43	1.43	1.62	1.43
SPECIFICITY	99.0	100.0	99.0	99.0	100.0	100.0	100.0	99.0	99.0
SENSITIVITY	63.0	57.0	65.4	67.1	72.0	74.4	74.4	78.0	74.4
PREDICTIVE + VALUE	81.0	78.5	82.2	83.0	86.0	87.2	87.2	88.5	86.7
PREDICTIVE - VALUE	96.3	93.9	96.4	96.5	96.9	95.4	95.4	97.0	92.5
CUT OFF	2.76	1.52	1.43	12.56	2.57	1.43	1.43	1.71	2.76
SPECIFICITY	100	100	100	100	100	100	100	100	100
SENSITIVITY	49.4	57.0	65.4	65.9	72.0	74.4	74.4	78.0	72.0
PREDICTIVE + VALUE	74.7	78.5	82.7	82.9	86.0	87.2	87.2	89.0	86.0
PREDICTIVE - VALUE	97.6	93.9	98.2	98.2	96.9	95.4	95.4	98.5	98.3
p (T STUDENT)	1.02E-13	7.23E-15	3.23E-15	5.28E-18	6.98E-22	1.45E-20	6.46E-22	2.02E-21	

Tabla 5. Resultados del análisis ROC de los recuentos (20-4-1) obtenidos con el conjunto de índices de cada método diagnóstico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

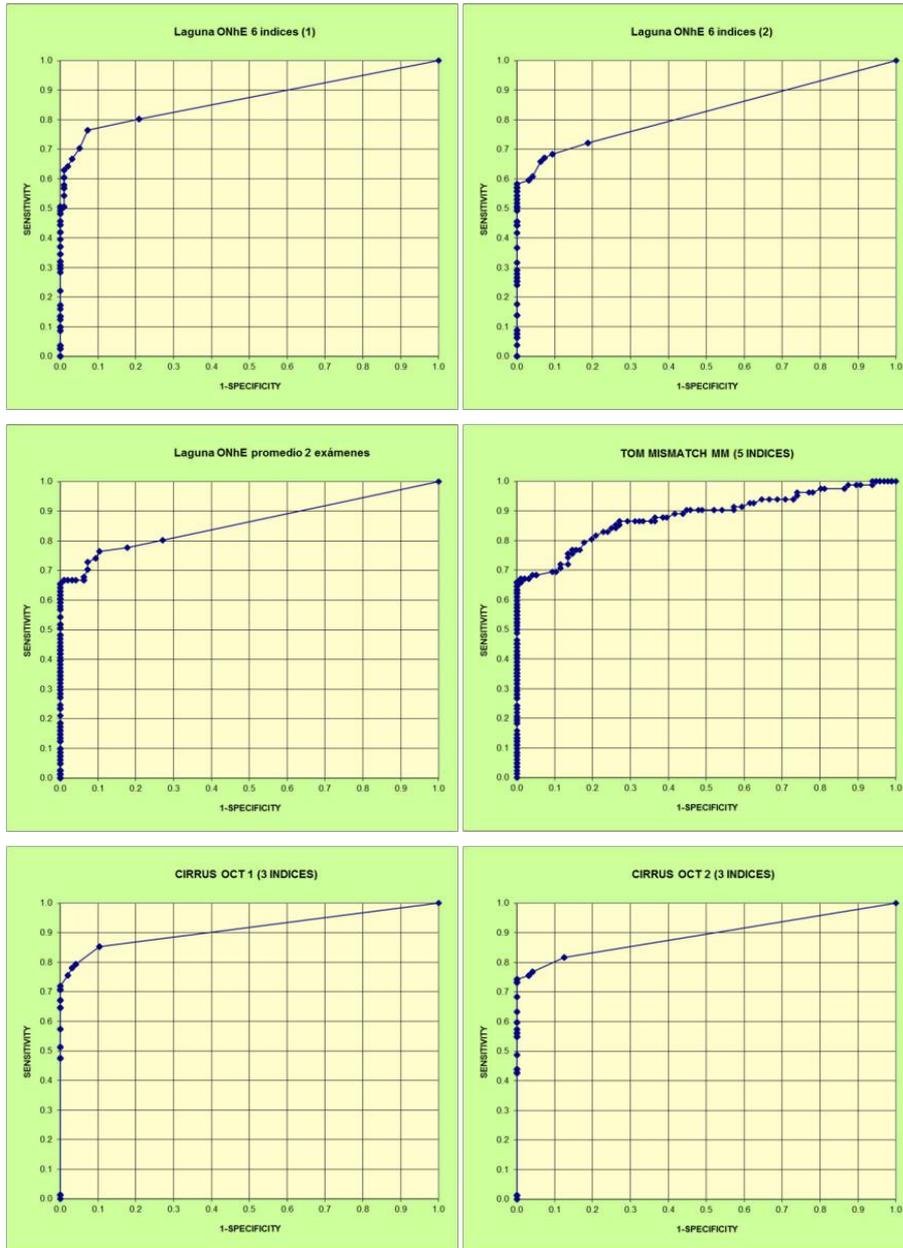
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

A continuación, se muestran las correspondientes curvas ROC (Figura 6):



244

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

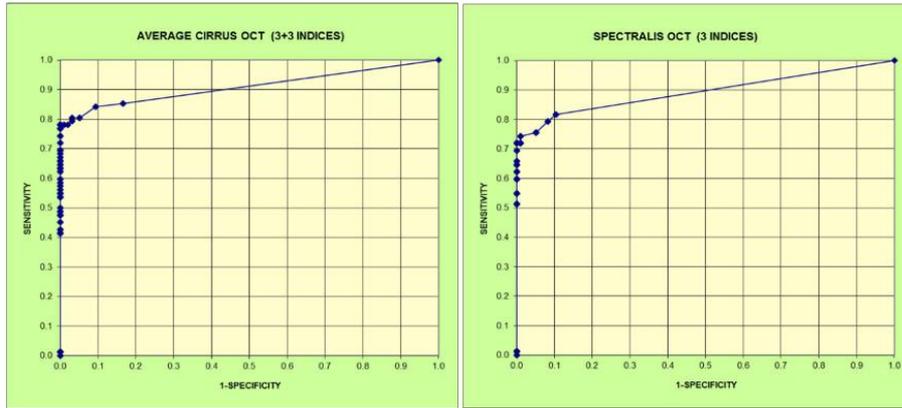


Figura 6.- Curvas ROC obtenidas con el sistema de recuentos en cada instrumento.

Adicionalmente, se aplicó el mismo método a la asociación de índices de diversos instrumentos obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 6.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

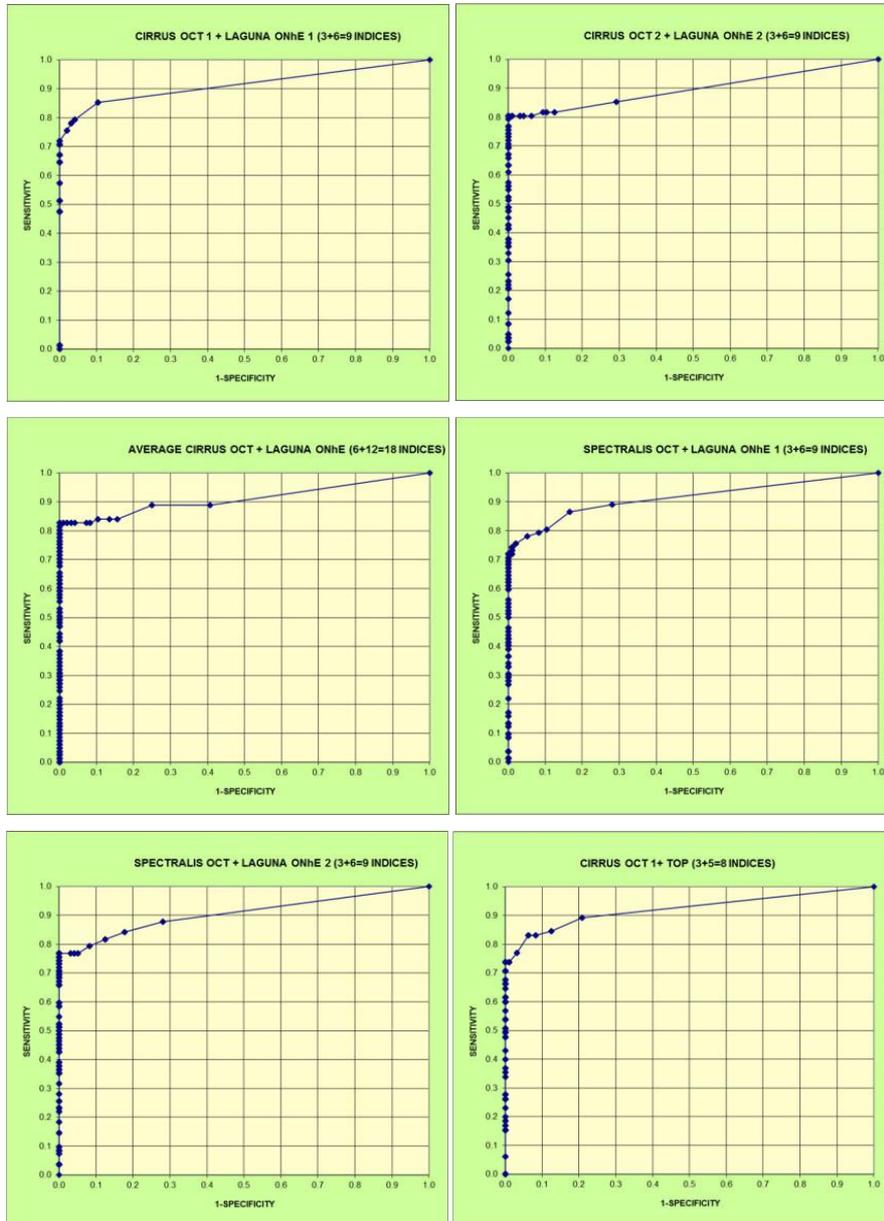
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



Las curvas ROC obtenidas fueron las siguientes (Figura 7):



247

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

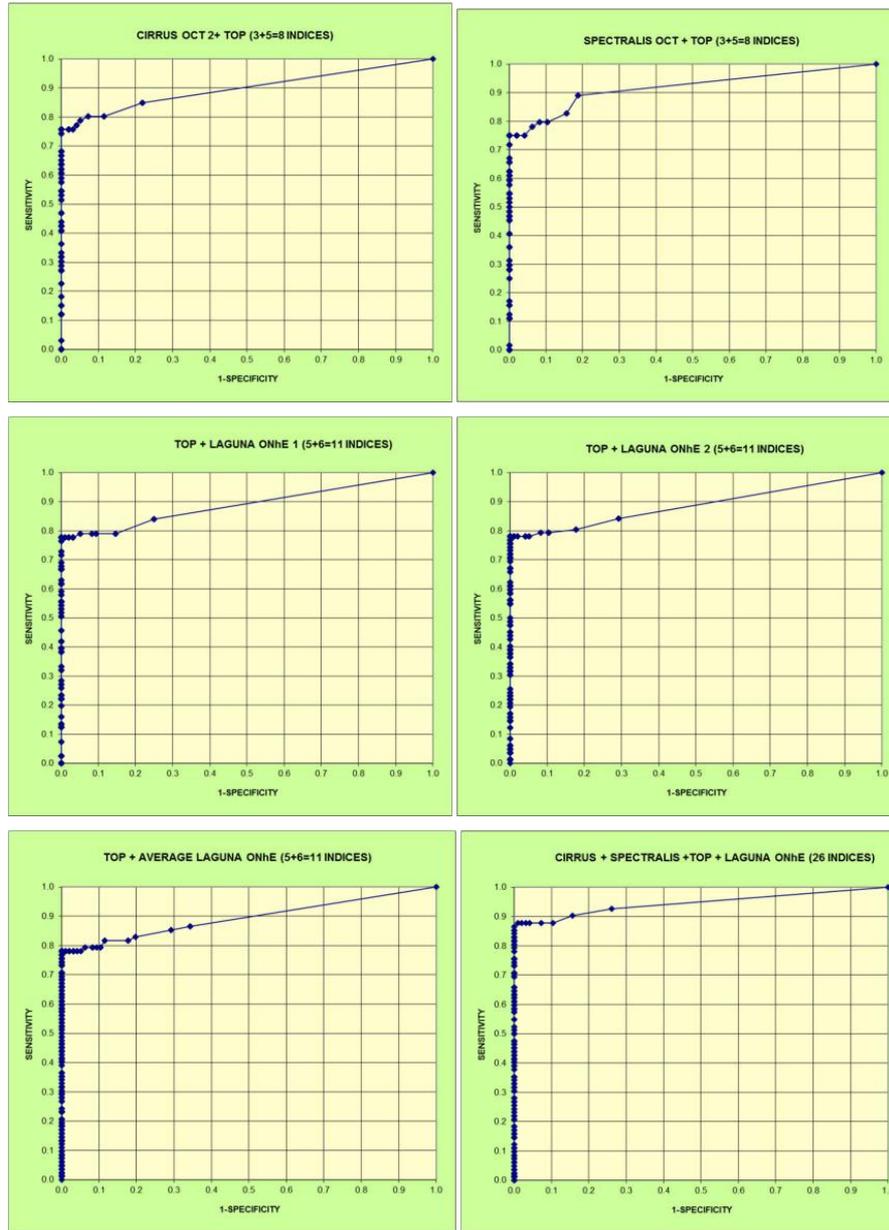
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



248

Figura 7.- Curvas ROC obtenidas con el sistema de recuentos, asociando los resultados de varios instrumentos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

C.- Análisis de concordancia diagnóstica entre índices (Inter-rater agreement):

Para simplificar el análisis, se estudió en conjunto el número de índices que superaban el percentil que define la especificidad 100% de normalidad. El acuerdo entre los diagnósticos entre los instrumentos se estudió mediante el valor kappa de Cohen para los pacientes del grupo “glaucoma”. Los sujetos normales no fueron incluidos en este análisis, porque al tomar como criterio de patología el nivel de especificidad 100%, todos los sujetos normales resultaban obviamente ser clasificados como tales.

En los casos en que se realizaron dos exámenes (Cirrus y Laguna ONHE), el análisis se aplicó al primero de ellos.

Los resultados se muestran en la tabla 7:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

	LAGUNA OHNE 1+2 (6+6 indices)	TOP MM	CIRRUS	SPECTRALIS	LAGUNA ONHE 1 +CIRRUS	LAGUNA ONHE 1 +SPECTRALIS	TOP +CIRRUS 1	TOP +SPECTRALIS	TOP +LAGUNA1
TOP MM (5 indices)	0.489								
CIRRUS (3+3 indices)	0.479	0.500							
SPECTRALIS (3 indices)	0.639	0.495	0.592						
LAGUNA 1+ CIRRUS 1 (6+3 indices)	0.473	0.491	0.843	0.647					
LAGUNA 1+SPECTRALIS (6+3 indices)	0.639	0.495	0.592	1.000	0.647				
TOP+CIRRUS1 (5+3 indices)	0.411	0.671	0.787	0.517	0.777	0.517			
TOP+SPECTRALIS (5+3 indices)	0.529	0.671	0.573	0.775	0.517	0.775	0.703		
TOP+LAGUNA1 (5+6 indices)	0.633	0.828	0.578	0.638	0.517	0.638	0.699	0.833	
ALL (26 indices)	0.477	0.497	0.646	0.586	0.517	0.586	0.709	0.792	0.637

Tabla 7. Valor de kappa de las diferentes comparaciones realizadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiZi3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

**D.- Coeficiente de correlación intraclases (reproducibilidad):**

La reproducibilidad de los índices de Laguna ONhE y del OCT Cirrus, que fueron medidos dos veces, se estimó calculando el coeficiente de correlación intraclases, incluyendo tanto a los sujetos normales de referencia como a los del grupo “glaucoma”.

Los resultados se muestran en la tabla 8:

	Coeficiente	IC 5%	IC 95%	Pearson p (precisión)
Espesor de fibras Cirrus	0.9652	0.9526	0.9740	0.9540
Area de anillo Cirrus	0.9096	0.8804	0.9318	0.9101
C/D vertical Cirrus	0.9284	0.9050	0.9462	0.9285
Hb sector 8 Laguna ONhE	0.9242	0.8994	0.9430	0.9242
Hb sector 20 Laguna ONhE	0.8696	0.8290	0.9011	0.8752
Hb sector 23 Laguna ONhE	0.8135	0.7574	0.8577	0.8159
GDF Laguna ONhE	0.9106	0.8817	0.9327	0.9109
Estima C/D vertical Laguna ONhE	0.9225	0.8973	0.9418	0.9227
Estima C/D area Laguna ONhE	0.9220	0.8960	0.9413	0.9225

IC 5% y IC 95% = Intervalos de confianza del coeficiente

251

**Tabla 8. Coeficiente de correlación intraclases de los índices obtenidos en dos exámenes de cada sujeto.**

**E.- Correlación entre los índices morfológicos obtenidos con los OCT y los estimados por Laguna ONhE.**

**Vertical C/D Ratio:** La correlación entre el valor medido por el OCT Cirrus y el estimado por el programa Laguna ONhE fue de  $r=0.737$  ( $p<0.001$ ) en el primer examen,  $r=0.688$  ( $p<0.001$ ) en el segundo y  $r=0.740$  ( $p<0.001$ ) para el valor promedio de ambos. En el gráfico adjunto se muestra la dispersión de los valores medios (Figura 8). Los datos obtenidos por Laguna ONhE (promedio  $0.549 \pm 0.129$ ) fueron ligeramente menores y con un rango menos amplio que las medidas directas obtenidas por el OCT Cirrus ( $0.609 \pm 0.181$ ) ( $p<0.001$ ). Como veremos posteriormente se observaron algunas discrepancias

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

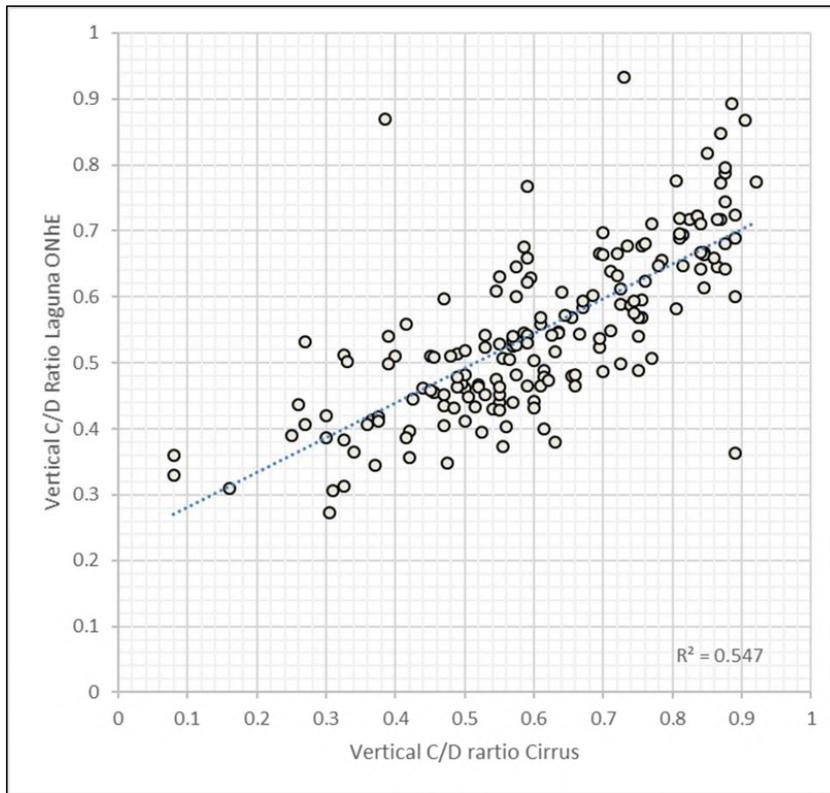
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

importantes que resultaron corresponder a medidas erróneas proporcionadas por el OCT Cirrus.



252

**Figura 8.-** Dispersión y correlación entre el cociente vertical C/D medido por el Cirrus OCT y el estimado por Laguna ONhE.

**C/D Area Ratio:** El coeficiente de correlación entre el valor medido por el OCT Cirrus y el estimado por Laguna ONhE fue de  $r=0.692$  ( $p<0.001$ ) en el primer examen,  $r=0.688$  ( $p<0.001$ ) en el segundo y  $r=0.692$  ( $p<0.001$ ) en el promedio de los dos exámenes (Figura 9). De igual manera que en el caso anterior, los valores estimados (promedio  $0.339 \pm 0.161$ ) presentaron valores y rangos menores que los medidos directamente por el OCT Cirrus ( $0.435 \pm 0.211$ ) ( $p<0.0001$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

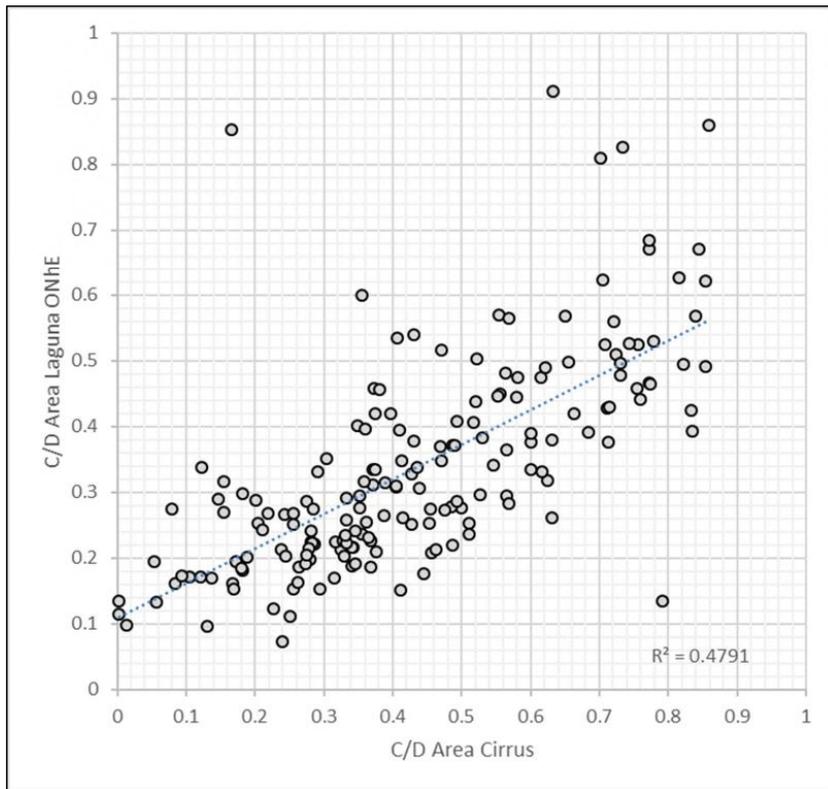
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 9.-** Dispersión y correlación entre el cociente de áreas C/D medido por el Cirrus OCT y el estimado por Laguna ONhE.

La correlación entre el área del anillo (Rim Area) medida por el OCT Cirrus y el índice BMO-MRW (Buch Membrane Opening-Minimum Rim Width) medido con el OCT Spectralis fue de  $r=0.819$  en el primer examen Cirrus,  $r=0.778$  en el segundo y  $r=0.817$  para el promedio ( $p<0.001$  en todos los casos) (Figura 10). Normalizando los valores en relación a su media y desviación estándar se observó que los datos eran prácticamente equivalentes, excepto algunos casos totalmente discrepantes, sugestivos de corresponder a errores, como se comprobó posteriormente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

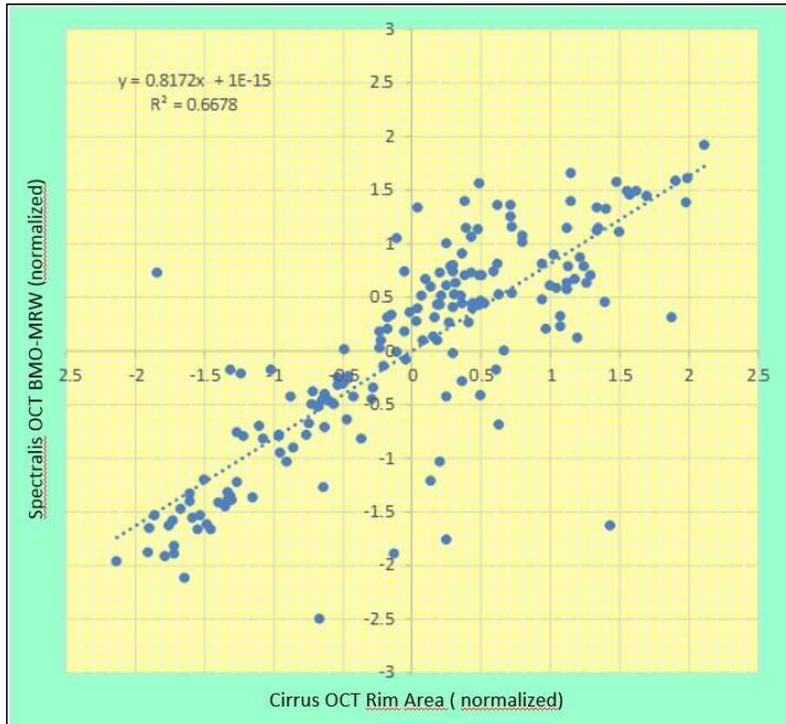
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



254

**Figura 10.-** Dispersión y correlación entre el área de anillo medida por el OCT Cirrus y el BMO-MRW del OCT Spectralis.

La correlación entre las dos formas de medida del espesor de la capa de fibras que posee el OCT Spectralis fue de  $r=0.955$  ( $p<0.001$ ) y entre las medidas de Cirrus y Spectralis (BMO-RNFLT) de  $0.86$  ( $p<0.001$ ) (Figura 11), con valores prácticamente iguales para espesores bajos y una diferencia regularmente creciente (pendiente 1.14) en los valores altos, de manera que puede afirmarse que en el Spectralis se sobreestiman de forma constante respecto a los de Cirrus (o se subestiman en el caso de Cirrus).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

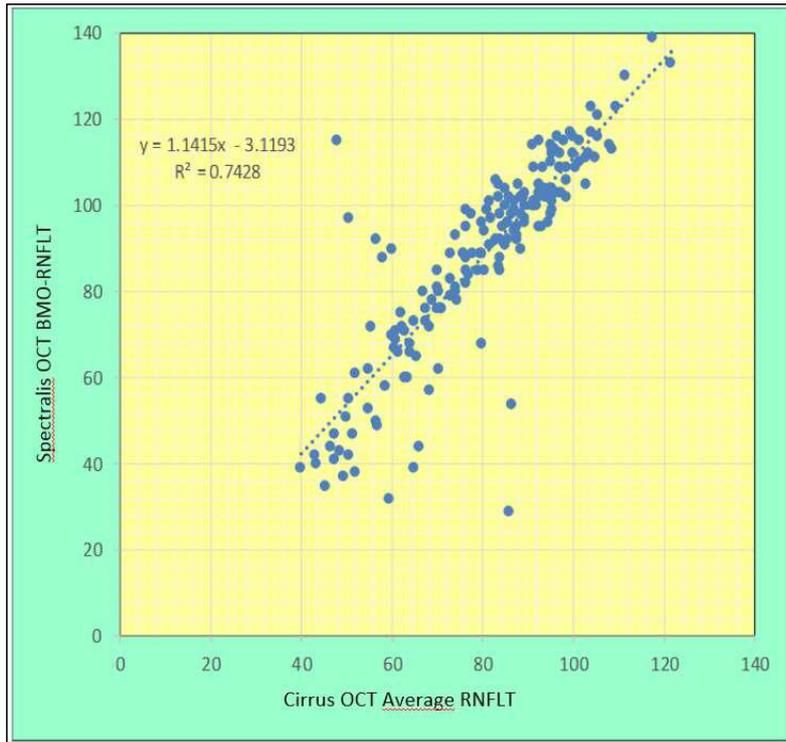
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



255

**Figura 11.-** Dispersión y correlación entre los espesores de fibras nerviosas medidos con el OCT Cirrus y el OCT Spectralis.

Los 8 casos más discrepantes se analizaron respecto al MD de TOP y al GDF de Laguna ONhE, para tratar de interpretar si se correspondían con errores del OCT Cirrus o del Spectralis. Los resultados se muestran en la tabla 9:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 894734		Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ		Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA		03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		11/05/2017 10:43:29



	CIRRUS Rim area	CIRRUS Vertical CID Ratio	CIRRUS CID Area Ratio	CIRRUS Average RNFL	SPECTRALIS BMO-MRN	SPECTRALIS BMO-RNFL	SPECTRALIS RNFL Mean G	LAGUNA ONIE Sector 8	LAGUNA ONIE Sector 20	LAGUNA ONIE Sector 23	LAGUNA ONIE GDF	LAGUNA ONIE Estim. CID Area	LAGUNA ONIE CID Area MD	TOP sLV	TOP ISD	TOP THR
CIRRUS Vertical CID Ratio	-0.82															
CIRRUS CID Area Ratio	0.80	-0.85														
CIRRUS Average RNFL	0.82	-0.84	-0.69	0.77												
SPECTRALIS BMO-MRN	0.76	-0.66	-0.68	0.86	0.85											
SPECTRALIS BMO-RNFL	0.76	-0.66	-0.68	0.91	0.83	0.96										
SPECTRALIS RNFL Mean G	0.46	-0.55	-0.50	0.60	0.63	0.68	0.69									
LAGUNA ONIE Sector 8	0.42	-0.55	0.50	0.44	0.63	0.57	0.57	0.68								
LAGUNA ONIE Sector 20	0.45	-0.49	-0.51	0.52	0.57	0.58	0.61	0.68	0.63							
LAGUNA ONIE Sector 23	0.69	-0.71	-0.69	0.72	0.81	0.78	0.77	0.76	0.61	0.53						
LAGUNA ONIE GDF	-0.69	0.74	0.71	-0.66	-0.83	-0.74	-0.74	-0.77	-0.71	-0.57						
LAGUNA ONIE Estim. Vertical CID	-0.65	0.71	0.69	-0.64	-0.82	-0.74	-0.75	-0.79	-0.72	-0.57						
LAGUNA ONIE Estim. CID Area	-0.65	0.69	0.67	-0.69	-0.82	-0.74	-0.75	-0.79	-0.72	-0.57						
TOP sLV	-0.65	0.65	0.66	-0.67	-0.82	-0.74	-0.76	-0.80	-0.73	-0.58	0.88	0.88	0.87	0.87	0.87	0.70
TOP ISD	-0.65	0.65	0.66	-0.67	-0.82	-0.74	-0.76	-0.80	-0.73	-0.58	0.88	0.88	0.87	0.87	0.87	0.70
TOP THR	-0.63	0.55	0.58	-0.71	-0.72	-0.73	-0.76	-0.80	-0.73	-0.58	0.88	0.88	0.87	0.87	0.87	0.70
TOP VTS	-0.47	0.38	0.44	-0.50	-0.49	-0.50	-0.61	-0.43	-0.30	-0.25	-0.49	0.47	0.55	0.87	0.80	0.76

Tabla 10. Correlación entre índices del mismo instrumento (mismo color) y diferentes instrumentos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

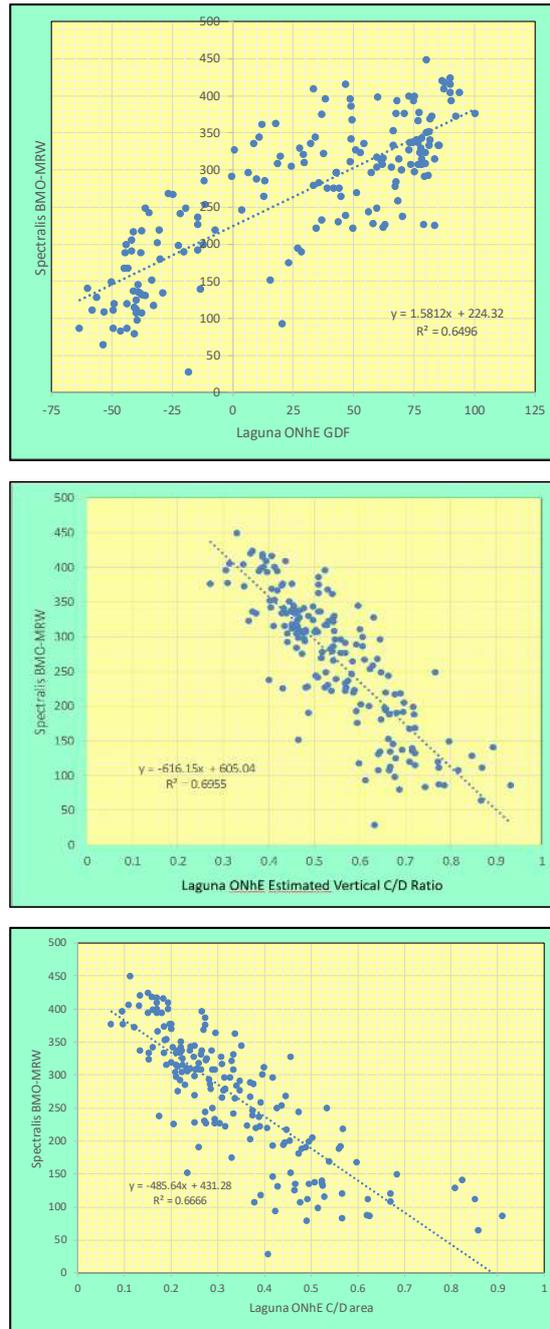
Puede observarse como frecuentemente se alcanzan coeficientes de correlación superiores a 0.8. Esto no es de extrañar entre los dos OCT ( $r=0.82-0.91$ ,  $p<0.001$ ) que representan tecnologías y parámetros relativamente equivalentes, pero si son datos remarcables para instrumentos que miden parámetros muy diferentes. Este es el caso del GDF y de los cocientes C/D estimados por Laguna ONhE al compararse con el BMO-MRW del Spectralis ( $r=0.81-0.83$ ,  $p<0.001$ ). Graficados estos resultados puede comprobarse su comportamiento lineal (Figura 12).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29



259

Figura 12.- Dispersión y correlación entre índices Laguna ONhE y OCT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

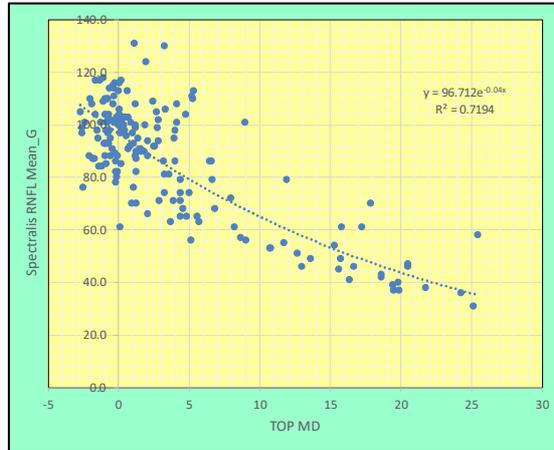
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

También resulta destacable la correlación entre el MD de TOP y el RNFL-Mean G de Spectralis. Calculada como lineal alcanza un  $r=0.80$ , pero puede observarse que la relación realmente es curvilínea (Figura 13). Un ajuste exponencial, como el representado en la gráfica incrementa el coeficiente de correlación hasta  $r=0.848$  ( $p<0.001$ ).



260

**Figura 13.-** Dispersión y correlación entre el defecto medio (MD) perimétrico y el espesor de la capa de fibras medido por el OCT Spectralis.

Como era de esperar, la relación entre los datos obtenidos por Laguna ONhE y las sensibilidades perimétricas tuvieron también un aspecto curvilíneo. Por supuesto esto ocurre tanto para la sensibilidad media (MS) como para el defecto Medio (MD), como se ha representado en la Figura 14. Para evitar valores negativos al hacer el ajuste logarítmico, a los valores de TOP MD de las gráficas se les ha sumado +5dB.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

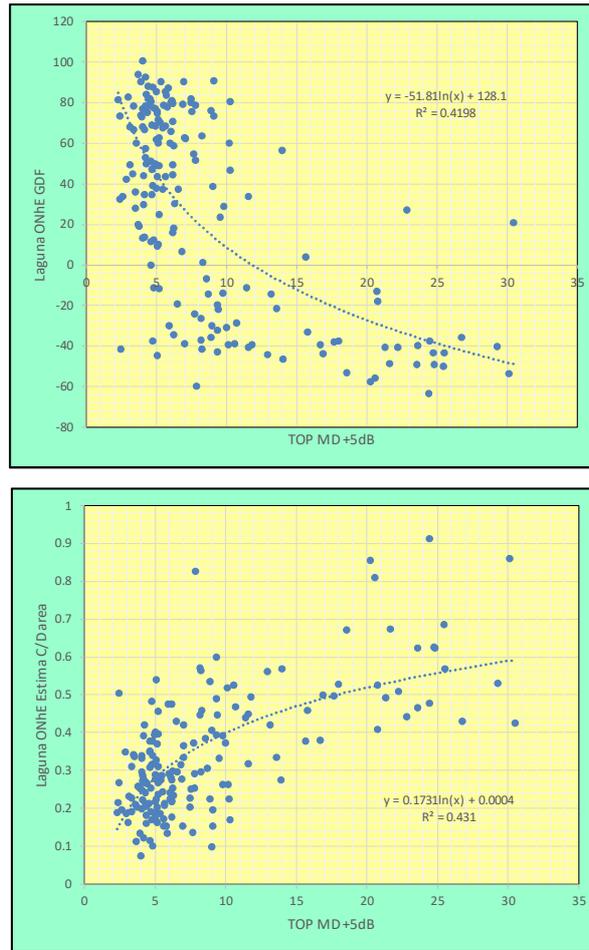
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



261

**Figura 14.-** Dispersión y correlación entre el defecto medio perimétrico (MD) y dos índices Laguna ONHe (GDF y C/D Área).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

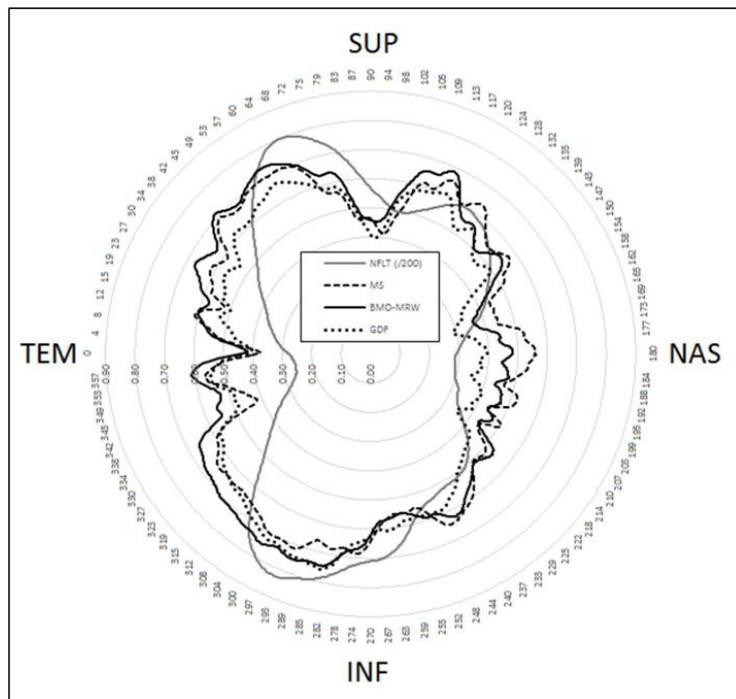
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**G.- Correlaciones topográficas:**

En la figura 15 se muestra en color gris el espesor promedio de la capa de fibras nerviosas de los 96 ojos de la muestra normal de referencia. Se observa que el espesor es mayor en las regiones superior e inferior del nervio que en la nasal y en la temporal. Los coeficientes de correlación tienen una distribución similar en los tres índices que se representan: Sensibilidad media perimétrica (MS), espesor de la capa de fibras medido en dirección perpendicular a la limitante interna por el OCT Spectralis (BMO-MRW) y la Glaucoma Discriminant Function (GDF) del programa Laguna ONhE.



262

**Figura. 15.-** Las líneas negras representan los coeficientes de correlación (mayores cuanto mayor es el radio) de la sensibilidad media perimétrica (MS), el índice BMO-MRW del OCT Spectralis y el índice GDF del programa Laguna ONhE, respecto a los 768 espesores de la capa de fibras nerviosas medidos en los 360 grados. En gris se ha superpuesto el espesor de las fibras de los sujetos normales de referencia (micras/200).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

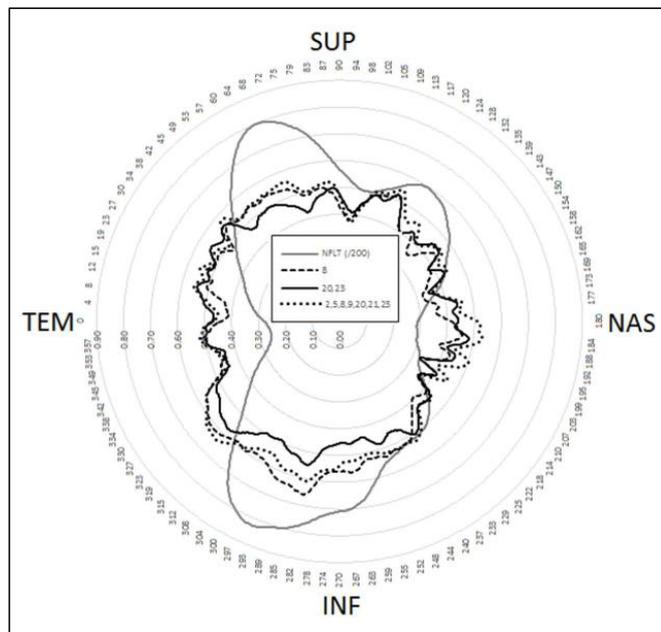
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Los coeficientes son mayores respecto a los espesores superiores e inferiores, menores en la región nasal y mínimos en la temporal. La sensibilidad media (MS) de las perímetrías en las regiones superiores fue de 8.8 dB (desv. est. = 9.1) y el de los inferiores de 6.9 dB (desv. est. = 7.9) (P=0.005).

En la figura 16 se aprecia que la cantidad de hemoglobina presente en el sector 8 de la cabeza del nervio óptico (inferior) y el promedio de los sectores 20 y 23 (superiores) tienen una relación muy parecida con los espesores de fibras superiores e inferiores, al igual que el promedio de hemoglobina de diversos sectores situados en las regiones centro-temporal, superior e inferior (2, 5, 8, 9, 20, 31 y 23). En todos los casos la relación es algo mayor con los espesores inferiores que con los superiores.



263

**Figura 16.-** Las líneas negras representan los coeficientes de correlación de la cantidad relativa de hemoglobina del sector 8 de la cabeza del nervio óptico, el promedio en los sectores 20 y 23 y el promedio en los sectores 2,5,8,9,20,21 y 23 medidos por el programa Laguna ONhE, respecto a los 768 espesores de la capa de fibras nerviosas. En gris se ha superpuesto el espesor de las fibras (micras/200).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

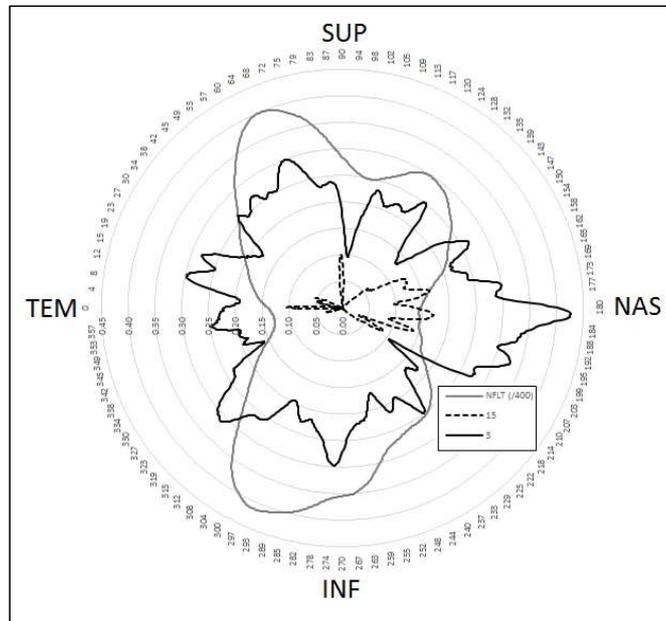
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

En la figura 17 puede observarse como la cantidad de hemoglobina presente en los sectores temporales y nasales de la cabeza del nervio óptico tiene escasa relación con el espesor de la capa de fibras, especialmente el sector 15, por el que penetra el haz papilomacular. En todo caso existe una modesta correlación con los espesores nasal y temporal.



264

**Figura 17.-** Las líneas negras representan los coeficientes de correlación de la cantidad relativa de hemoglobina de los sectores 15 y 18, respecto a los 768 espesores de la capa de fibras nerviosas. Algunas correlaciones mínimamente negativas han sido omitidas. En gris se ha superpuesto el espesor de las fibras (micras/400). Obsérvese que, en este caso, solo se representan coeficientes inferiores a 0.45.

La figura 18 muestra los valores máximos de correlación obtenidos en cada uno de los 24 sectores en los que el programa Laguna ONhE divide el nervio óptico. Las correlaciones son mayores en las zonas intermedias del nervio, es decir donde progresa la excavación y disminuye el anillo neuro-retiniano. Alcanzan su valor máximo en los sectores 8, 20 y 23, pero sin grandes diferencias en relación a los espesores superiores o inferiores. Por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

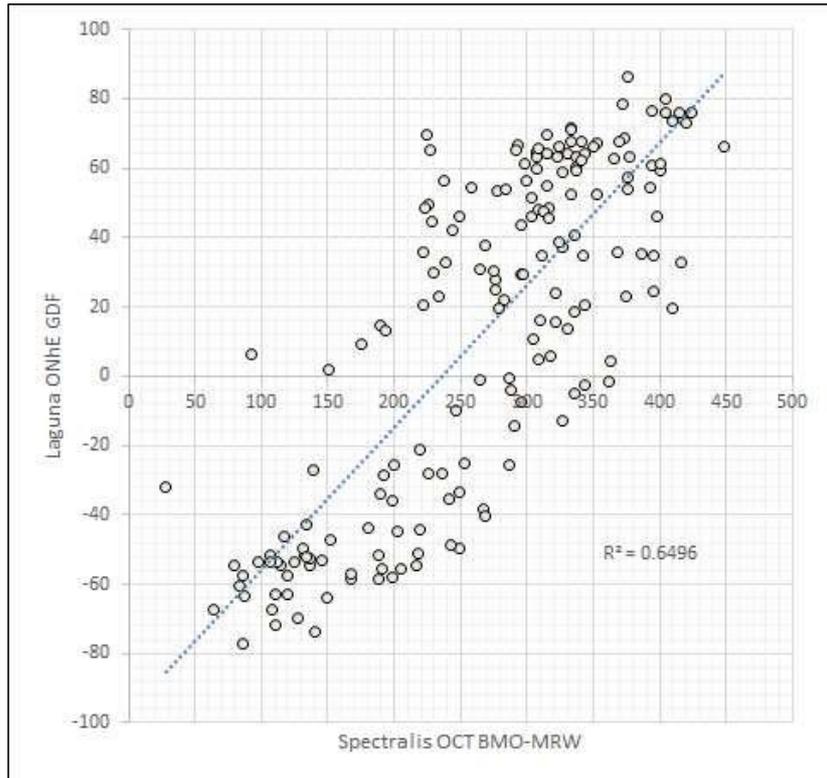
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29





**Figura. 19.-** Dispersión y correlación entre el espesor BMO-MRW con el que el OCT Spectralis mide en el anillo neuro-retiniano y al valor de la Glaucoma Discriminant Function (GDF) del programa Laguna ONhE.

Esta correlación es comparable con la que se muestra en la Figura 20, donde se representa el espesor medio del anillo neuro-retiniano (BMO-MRW) en relación con el espesor medio de la capa de fibras nerviosas (BMO-RNFL), medidos ambos por el mismo OCT ( $R=0.85$ ,  $p<0.0001$ ), sin que existan diferencias significativas entre la magnitud de ambas correlaciones ( $P=0.227$ ).

La correlación entre GDF y BMO-RNFL ( $R=0.78$ ,  $p<0.0001$ ) fue también muy alta, en el límite de la significación estadística respecto a la comparación BMO-MRW vs BMO-RNFL ( $p=0.049$ ).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

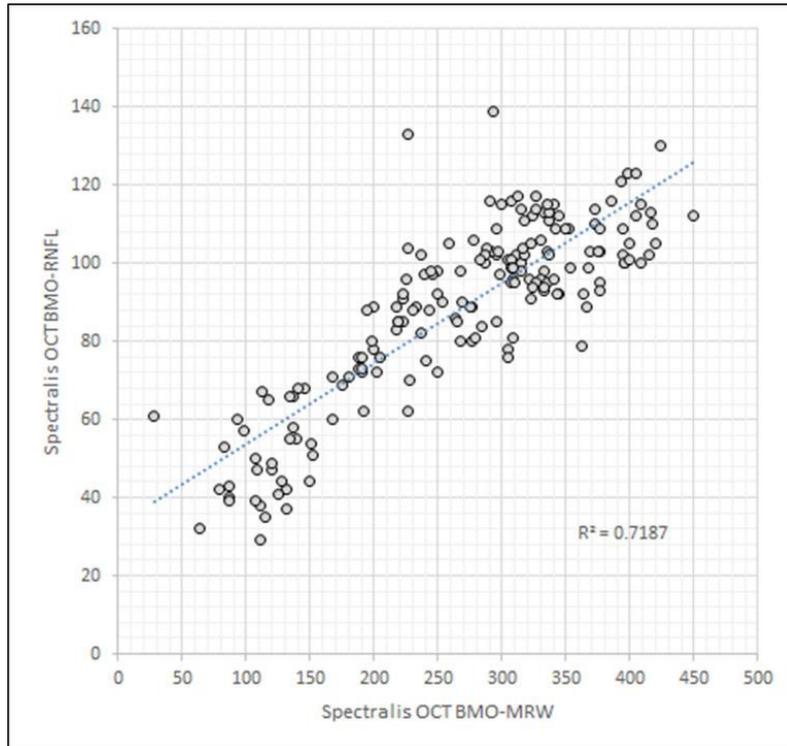
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

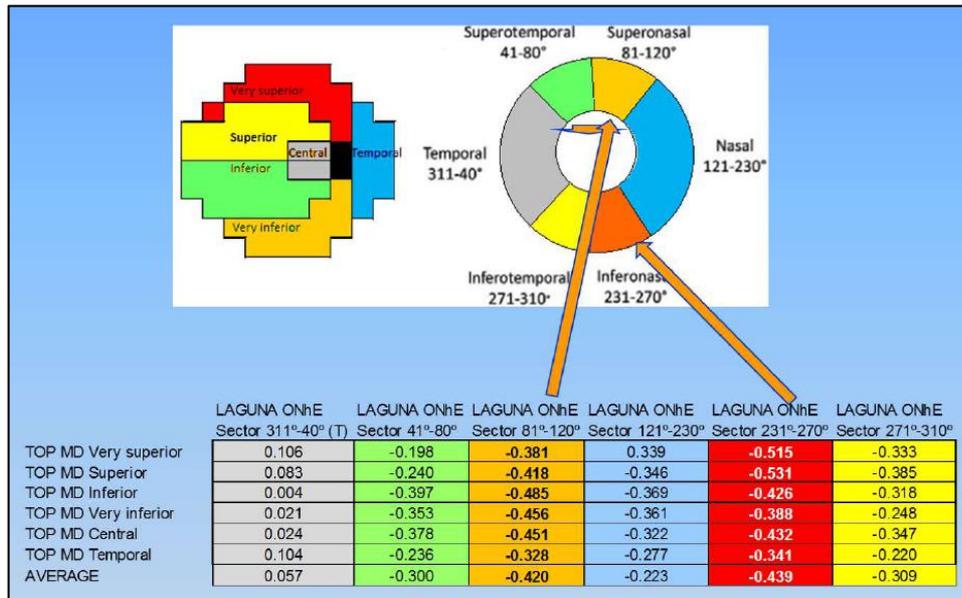


267

**Figura 20.-** Dispersión y correlación entre el espesor BMO-MRW y el espesor medio de la capa de fibras nerviosas (BMO-RNFL), medido con el OCT Spectralis en un anillo centrado respecto a los extremos de la membrana de Bruch.

Dividiendo el campo visual en sectores,<sup>1</sup> se obtienen las correlaciones que se muestran en la tabla 11 respecto a la hemoglobina medida por Laguna ONhE en los sectores correspondientes del anillo:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29



**Tabla 11. Correlación entre el MD sectorial y las regiones correspondientes del anillo neuro-retiniano definido por el programa Laguna ONhE.**

Obsérvese que la correlación es inexistente respecto al sector por el que penetra el haz de fibras nerviosas maculares, escasamente o tardíamente afectadas por el glaucoma, y máxima en los sectores supero e ínfero nasales.

Prescindiendo de la división del nervio en anillo y copa, se realizó también un estudio de correlación entre la sensibilidad media (MS) o el defecto medio (MD) y la cantidad relativa de hemoglobina de los 3 sectores que aportan una mayor información a Laguna ONhE (sectores 8, 20 y 23). Estas correlaciones resultaron ligeramente mayores, en general, pero sin significación estadística respecto a las anteriores, ni entre sí ( $p > 0.05$ ) (Tabla 12).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

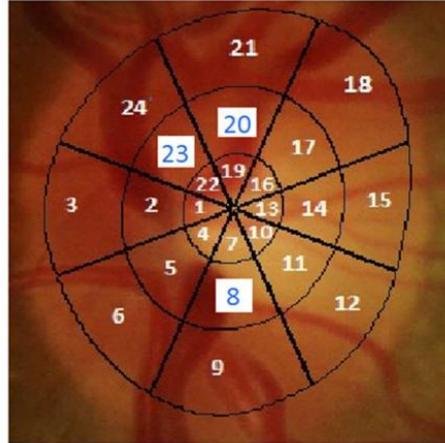
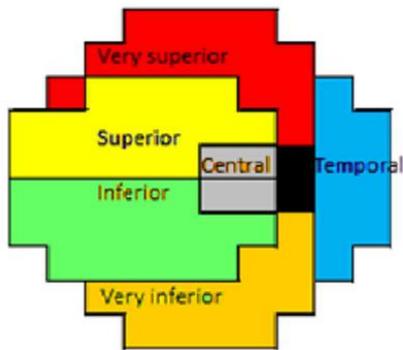
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



MS	Very Superior		Very Inferior		Central	Temporal	
	Superior	Inferior	Superior	Inferior			
sector 8	0.56	0.60	0.51	0.45	0.56	0.43	
sector 20	0.43	0.46	0.43	0.39	0.48	0.36	
sector 23	0.51	0.52	0.53	0.50	0.56	0.44	
MD							
	sector 8	-0.54	-0.58	-0.49	-0.42	-0.54	-0.40
	sector 20	-0.42	-0.45	-0.42	-0.38	-0.47	-0.34
	sector 23	-0.49	-0.50	-0.51	-0.48	-0.53	-0.41

269

**Tabla 12. Correlación entre el MS, MD y la hemoglobina de las regiones 8, 20 y 23.**

La hemoglobina de los seis sectores del anillo presentó una correlación relativamente baja respecto a los espesores sectoriales de la capa de fibras nerviosas (promedio  $r < 0.30$ ) y también con el MD de los sectores del campo visual (promedio  $r = -0.29$ ), resultando muy superior la correlación entre los sectores de la capa de fibras y los sectores del campo visual (promedio  $r = -0.62$ , y máximo de 0.77), entre el campo visual superior cercano al meridiano 0-180° y la región temporal superior de la capa de fibras.

Sin embargo, la hemoglobina del sector 8 se correlacionó mucho mejor con los espesores de fibras (promedio  $r = 0.58$  y máximo de 0.62 con la región temporal superior) y con el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

campo visual (promedio  $r=-0.40$  y máximo de  $r=-0.58$  con el campo visual superior cercano al meridiano 0-180°).

H.- Cambios relacionados con la edad.

En la población de referencia los cambios de la hemoglobina con la edad fueron mínimos y no estadísticamente significativos (pérdida del 0.033% al año), mientras que BMO-MRW se redujo unos 0.83  $\mu\text{m}$  por año y BMO-RNFLT unos 0.28  $\mu\text{m}$  por año.

I.- Identificación del ojo como derecho o izquierdo.

La cantidad de hemoglobina estimada en el sector 3 fue superior a la del sector 15 en el 99% de los sujetos del grupo normal de referencia y en el 89% de los pacientes del grupo "glaucoma". Los casos de este último grupo, en los que se cumplió la condición, tenían en general niveles de hemoglobina altos, es decir eran casos iniciales ( $80.5\% \pm 10.3$ ), mientras que los que no la cumplieron eran casos avanzados en los que se redujo la cantidad de hemoglobina en la zona nasal del disco ( $69.5\% \pm 16.4$ ).

270

Esta observación nos llevó a utilizar esta información, después del análisis, para advertir al usuario de un posible error en la identificación del ojo como izquierdo o derecho, y permitir rectificarlo.

J.- Medida de la absorción del cristalino humano.

En la muestra de 164 ojos analizados, la correlación entre la edad y el cociente (G-B)/B de los vasos fue de  $r=0.771$  ( $p<0.0001$ ). Utilizando la fórmula de regresión correspondiente, puede observarse una relación directa entre la edad del paciente y el envejecimiento o "edad del cristalino" (Figura 1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

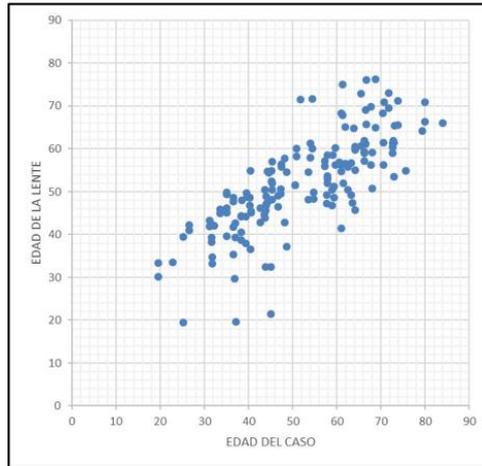


Figura 1.- Edad del caso (eje X) y estimación obtenida por el cálculo de absorción espectral del cristalino, “edad de la lente” (eje Y).

**BIBLIOGRAFIA**

1. González de la Rosa M, González Hernández M, Aguilar Estévez J, Abreu Reyes A, Pareja Ríos A: Clasificación topográfica del campo visual glaucomatoso (Topographic classification of the glaucomatous visual field). Arch Soc Esp Oftalmol. 2002; 77: 87-94.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

273

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

**DISCUSIÓN**A.- Consideraciones generales:

De modo general puede afirmarse que los resultados obtenidos con el procedimiento descrito para detectar los límites del disco y de la excavación confirman los anteriormente obtenidos utilizando otras cámaras de fondo y diferente metodología, tanto por nuestro grupo<sup>1,2,3</sup> como en estudios paralelos de grupos colaboradores.<sup>4,5,6,7</sup> Una experiencia de más de un millar de casos certifica la capacidad diagnóstica de Laguna ONhE, pero en el caso de la presente tesis estos datos se han obtenido con un instrumental mucho más simple y sin el apoyo de información complementaria para definir copa y disco.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el tamaño del disco óptico medido por el OCT Cirrus. Sí existió una diferencia significativa en la edad de ambos grupos, puesto que no se pretendió igualarlos. Como hemos indicado en el capítulo de Material y métodos, no hemos intentado equipararlos en edad dado que, en estudios previos se observó que las cifras de hemoglobina no se modifican con la edad en sujetos normales.<sup>3</sup> Debe considerarse que este criterio, en cualquier caso, podría favorecer ligeramente a las medidas morfológicas cuya ponderación con la edad nunca se ha ajustado con exactitud.

274

B.- Análisis ROC:

La mayor parte de los intervalos de confianza de las áreas ROC presentan solapamientos (Figura 1), de manera que, en sentido estricto, no pueden confirmarse diferencias significativas entre gran parte de ellas. Sin embargo, sus valores presentan características con suficiente congruencia y lógica como para poder establecer deducciones con bastante grado de verosimilitud. A este respecto hay que recordar que, las áreas ROC no tienen

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

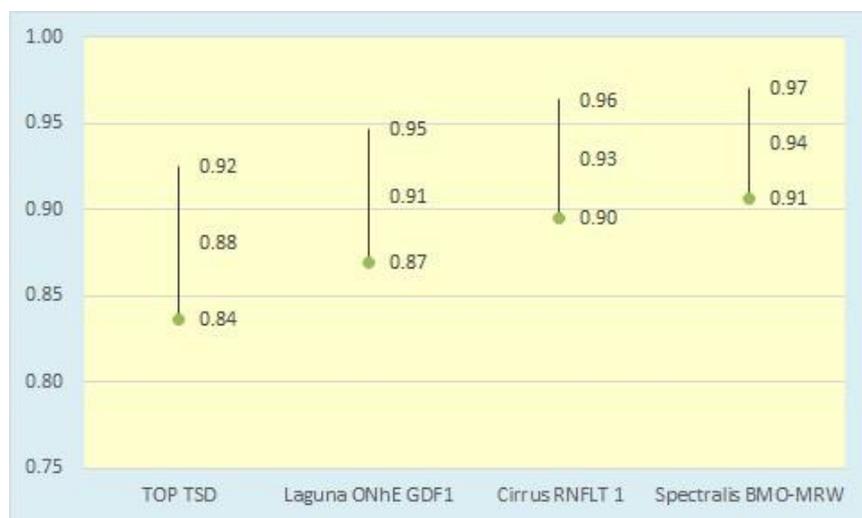
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

una relación directa y estricta con la sensibilidad, especialmente cuando el diagnóstico exige un alto grado de especificidad, como es el caso del glaucoma.



275

**Figura 1.- Solapamiento entre los intervalos de confianza del área ROC de los principales índices diagnósticos.**

Si exceptuamos los índices sectoriales de Laguna ONhE, los principales parámetros diagnósticos individuales de los sistemas analizados poseen una sensibilidad de entre el 30% y el 65% para una especificidad del 100%. Entre ellos cabe destacar el espesor de la capa de fibras para Cirrus (60.5%-66.7%); el espesor de anillo papilar BMO-MRW del Spectralis (64.6%); el GDF de laguna ONhE (45.1%-47.6%) y el TSD de la perimetría TOP (62.2%).

También es interesante constatar que la capacidad diagnóstica del cociente vertical copa/disco, no fue especialmente distinta cuando se midió con el Cirrus OCT que cuando se estimó por Laguna ONhE a partir de las cifras sectoriales de hemoglobina. Para especificidad 100% las sensibilidades fueron de 54.9% y 46.3% para ambos exámenes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

Cirrus y de 40.2% y 47.6% para los exámenes Laguna ONhE. Los intervalos de confianza de las curvas ROC de todos ellos presentaron amplios solapamientos.

Pero es de destacar que, analizando los índices de cada instrumento como un conjunto, de la manera que hemos propuesto (recuento 20-4-1), se alcanza con una especificidad del 100%, una sensibilidad para Cirrus del 78% y 65.4% para Laguna ONhE al promediar dos exámenes, así como 72% para Spectralis y 65.9% para la perimetría TOP con un único examen.

Se debe tener en cuenta que, a igualdad de áreas ROC las curvas pueden tener una forma bastante desigual, de manera que la sensibilidad puede ser muy diferente cuando se exige una alta especificidad, dado las curvas pueden adoptar en esta zona unos valores muy poco comparables. Efectivamente, en la figura 2 se muestran las sensibilidades obtenidas para especificidades del 95%, 99% y 100%., representando los valores medios cuando se realizaron dos exámenes.

276

La gráfica permite percibir claramente el incremento de la sensibilidad que se produce al asociar información usando el método que hemos propuesto. Mientras que la sensibilidad en los índices individuales decrece rápidamente al exigirse una mayor especificidad, este efecto se amortigua cuando se asocian varios índices del mismo o diferente instrumento.

El hecho es particularmente evidente cuando se asocian los 26 índices analizados en los cuatro instrumentos, porque la sensibilidad es prácticamente la misma para una especificidad del 95% y para una especificidad del 100%. Las otras asociaciones se muestran igualmente muy eficientes, tanto la perimetría con los OCT como Laguna ONhE con la perimetría o los OCT.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

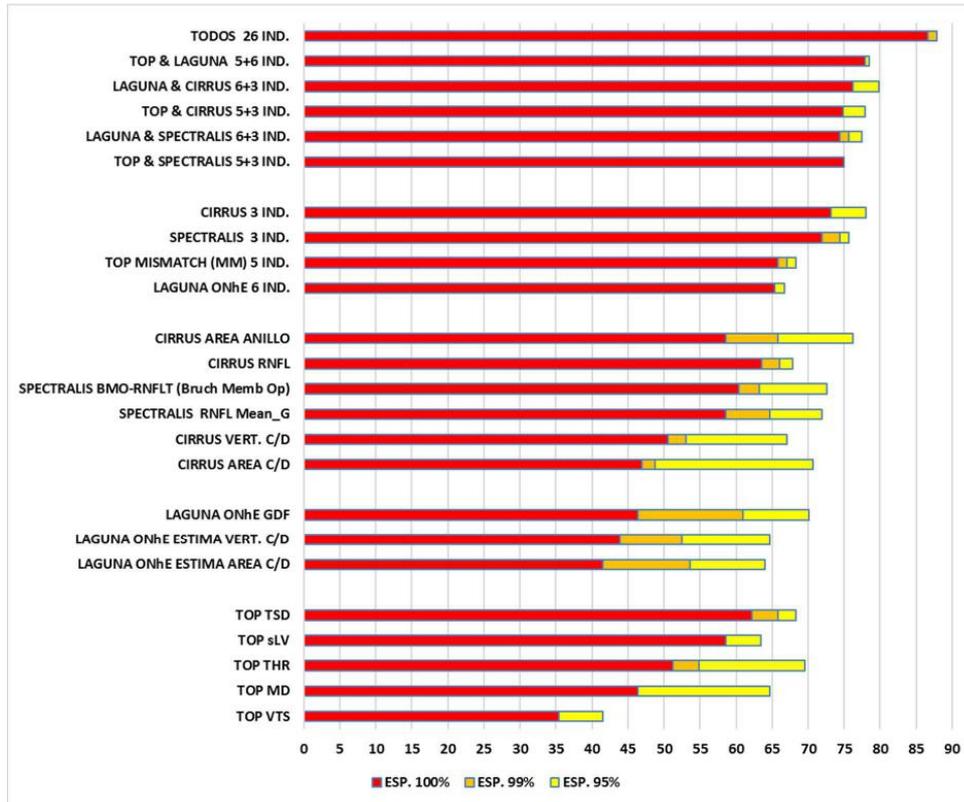


Figura 2. Sensibilidades para especificidad 100%.

No se han observado ventajas entre los dos modelos de OCT, ni en las áreas ROC, ni en los niveles de sensibilidad, a excepción de algunos casos de medidas erróneas observados en Cirrus. Es probable que las ventajas de resolución a nivel de la calidad de la imagen para otras aplicaciones, no se manifiesten en el caso del diagnóstico del glaucoma (Figura 3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

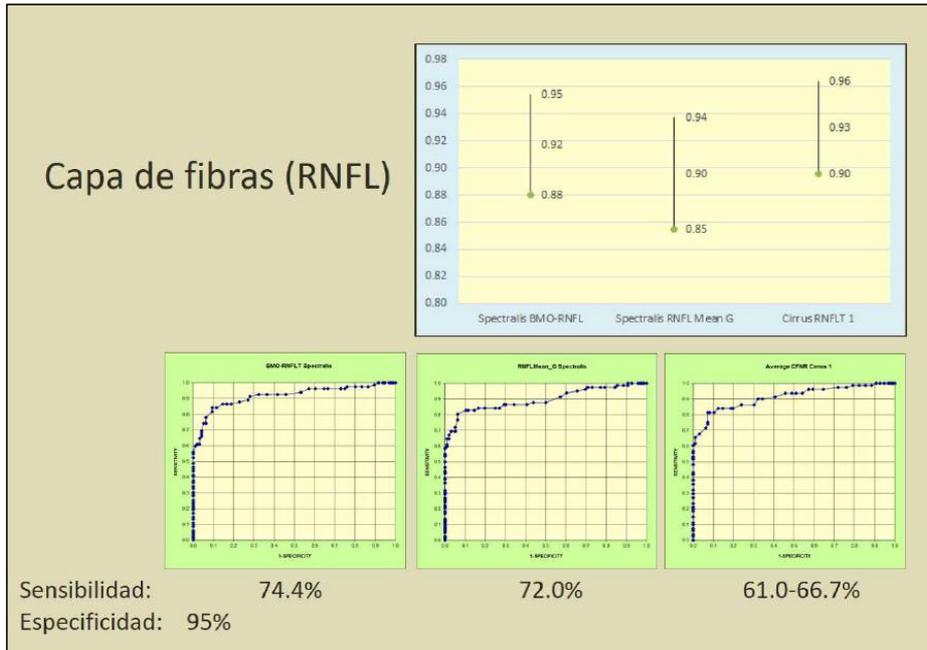
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



278

**Figura 3.- Intervalos de confianza del área ROC y curvas ROC de los principales métodos de medida del espesor de la capa de fibras con ambos instrumentos.**

Nuestros resultados confirman los de otros trabajos que muestran que los valores de la capa de fibras se interpretan como mayores en OCT Spectralis que en el OCT Cirrus, presentando diferencias totales y por cuadrantes.<sup>8,9,10,11</sup>

Sin embargo, no hemos observado diferencias tan sustanciales como las que observaron Arribas Pardo y cols<sup>12</sup> entre el índice GDF (Laguna ONhE) y la NFR medida con OCT Spectralis en pacientes con hipertensión ocular, obteniendo un área ROC para el parámetro GFD de 0.844 (IC 95% 0.762- 0.926) en comparación con el área ROC para la NFL medida con OCT Spectralis, que fue de 0.577 (IC 95% 0.439- 0.715).

En especial no se ha observado ninguna ventaja en el modo de medida del espesor de la capa de fibras del extremo de la membrana de Bruch medido en dirección perpendicular

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

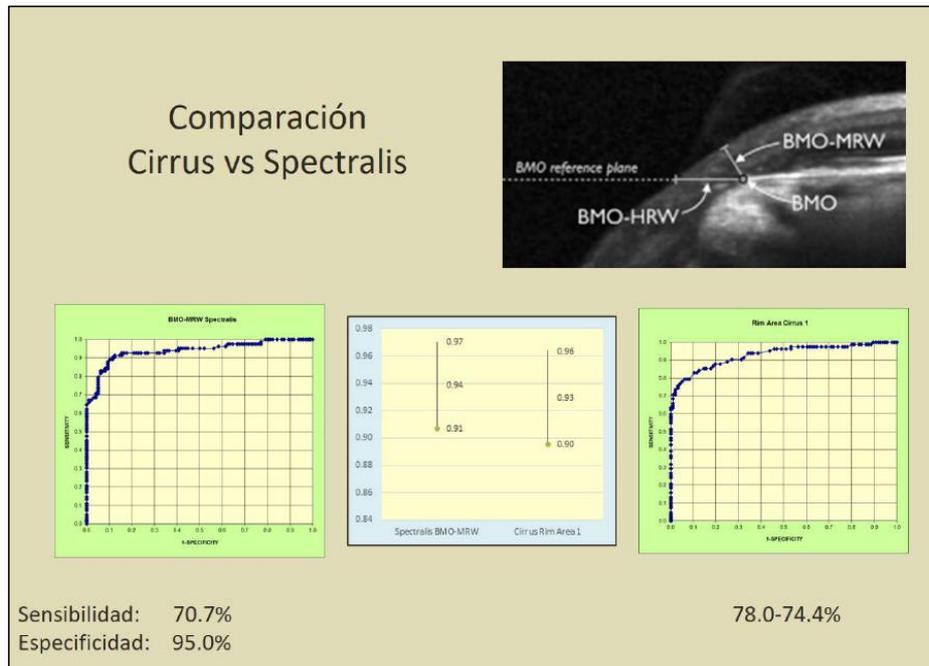
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

hacia la superficie de la limitante interna,<sup>13</sup> respecto a la manera tradicional de calcularla en horizontal como área del anillo (Cirrus). En la Figura 4 puede también observarse que no se han encontrado diferencias significativas en los intervalos de confianza del área ROC ni en la propia curva.



279

**Figura 4.-** Arriba, imagen tomada del trabajo de Chauhan que concluye que la medida vertical del espesor de la capa de fibras a su entrada en el nervio (BMO-MRW) tiene mayor capacidad que la horizontal (BMO-HRW), equivalente al Rim Area del OCT Cirrus. Abajo, nuestros resultados.

El promedio de dos exámenes mejora también los resultados. En los dos casos en que se ha probado, la sensibilidad ha crecido sustancialmente, en concreto hasta el 78% en el caso de Cirrus y 65% en el caso de laguna ONhE.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

La asociación de la perimetría con los exámenes OCT no produce, aparentemente, un incremento sustancial de información, mientras que la asociación entre la perimetría y Laguna ONhE incrementa los diagnósticos hasta el 78%. La promediación de dos exámenes Cirrus y dos Laguna ONhE los incrementa hasta el 82.7% y el máximo de diagnósticos se alcanza con el conjunto de toda la información acumulada, resultando del 86.6% de la población analizada. Es de destacar que en este último caso la sensibilidad es casi la misma estableciendo un límite de especificidad del 95% o del 100%.

### C.- Análisis de concordancia:

Uno de los mayores problemas que nos encontramos al multiplicar los medios diagnósticos de que disponemos es la falta de concordancia entre los resultados. El hecho de que un índice se sitúe más allá del percentil 99% o incluso 100% no es garantía para interpretar la existencia de patología, pues puede que se trate simplemente de casos inusuales que se manifiestan como patológicos por una insuficiencia en nuestra base normativa de normalidad.

280

La corrección de Bonferroni que exige incrementar las exigencias para interpretar la significación estadística de cada variable de forma proporcional al número de variables analizadas no es, en nuestra opinión una solución eficiente, porque vascula justamente hacia el problema contrario, reduciendo significativamente los diagnósticos posibles.

La figura 5 muestra, de forma esquemática, las concordancias diagnósticas de los cuatro métodos aplicados a nuestra población glaucomatosa o de sospecha de padecer la enfermedad. El problema se ha simplificado mostrando el conjunto de índices de cada aparato, aunque podría reproducirse también al analizar los diversos índices de un mismo aparato.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

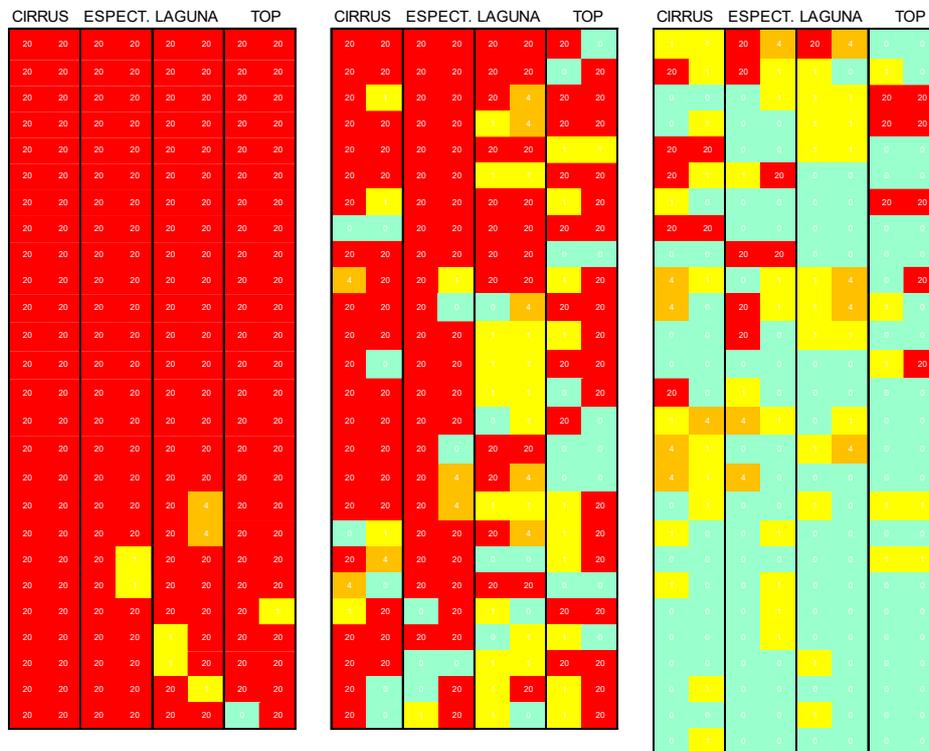
03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

Puede observarse que, en aproximadamente una tercera parte de los casos, la mayor parte de los exámenes indican claramente patología, en otra tercera parte unos la indican con mayor seguridad que otros, y en la tercera parte restante hay importantes contradicciones diagnósticas entre unos y otros.



**Figura 5.-** En color rojo se indica que el caso supera el percentil 100%, en naranja que supera el 99%, en amarillo que supera el 95% y en verde que no supera ninguno de ellos.

El método empírico que hemos propuesto para contabilizar en su conjunto todos los resultados, parece amortiguar sustancialmente este problema, incrementando la seguridad diagnóstica al tiempo que preserva la especificidad. Un ejemplo de análisis conjunto de Laguna ONhE con la perimetría se muestra en la tabla 1.

## DISCUSIÓN

ESPECIFICIDAD		<95%	>95%	>99%	>100%
Hb sector 8 Laguna ONhE	0				
Hb sector 20 Laguna ONhE	0				
Hb sector 23 Laguna ONhE	0				
GDF Laguna ONhE			4		
Estim.Vert. C/D Laguna ONhE			4		
Estim. C/D Area Laguna OMhE		1			
MD TOP	0				
sLV TOP		1			
TSD TOP			4		
THR TOP	0				
VTS TOP	0				
LÍMITES		0.48	1.05	1.14	1.3

**Tabla 1.- Ejemplo de recuento de superación de niveles de especificidad de los índices perimétricos y de Laguna ONhE. En este caso un recuento de 1.3 supera la especificidad del 100%, pero un solo índice por encima del percentil 95% o 99% no es criterio diagnóstico suficiente.**

La concordancia diagnóstica de Laguna ONhE fue mejor con el OCT Spectralis (kappa=0.639) que con el OCT Cirrus (kappa=0.479) o la perimetría (kappa=0.489). Téngase en cuenta que la coincidencia entre ambos OCT fue de kappa=0.592 (Tabla 2).

282

	LAGUNA ONhE	TOP	CIRRUS
TOP	0.489		
CIRRUS	0.479	0.500	
SPECTRALIS	0.639	0.495	0.592

**Tabla 2.- Valores de kappa del conjunto de los índices de cada sistema diagnóstico.**

Es decir, la concordancia diagnóstica, al exigirse un 100% de especificidad fue moderada al comparar cada sistema diagnóstico con los demás, incluso entre los dos OCT. La excepción la constituyó Laguna ONhE con Spectralis que alcanzaron una buena

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

concordancia. Por lo tanto, es de destacar el hecho de que la concordancia entre estos dos procedimientos de naturaleza tan diferente sea mejor que entre los dos modelos de OCT, que utilizan una tecnología similar.

También es de resaltar que los diagnósticos de Cirrus, Spectralis y TOP tuvieron una concordancia muy buena con los realizados combinando la información de cada uno de ellos con la obtenida por Laguna ONhE. El resto de las combinaciones produjeron concordancias moderadas o buenas, con la excepción de las asociaciones entre TOP y Spectralis vs TOP y Laguna ONhE que también proporcionaron una alta coincidencia diagnóstica.

En concreto la mayor coincidencia diagnóstica se obtuvo asociando los índices Laguna ONhE con los perimétricos, respecto a la asociación de Laguna ONhE con el OCT Spectralis ( $\kappa=0.833$ ). Esta concordancia puede considerarse como excelente.

283

Por lo tanto, parecen confirmarse como óptimas las combinaciones diagnósticas entre Laguna ONhE y el resto de los métodos diagnósticos, especialmente cuando el conjunto de los principales índices de cada instrumento participa en la conclusión diagnóstica final.

D.- Coeficiente de correlación intra-clases:

El coeficiente de correlación intraclases muestra una muy alta reproducibilidad en los índices obtenidos con el Cirrus OCT y Laguna ONhE (superior a 0.8), confirmando estudios anteriores.<sup>14,15</sup> Esta reproducibilidad es máxima para el espesor medio de la capa de fibras nerviosas y mínima para la cantidad de hemoglobina del sector 23, que tiene una escasa participación diagnóstica en Laguna ONhE. El resto de los índices presentan intervalos de confianza que se solapan, no pudiendo afirmarse diferencia estadísticamente significativa en su grado de reproducibilidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

El índice más reproducible de Laguna ONhE resulto ser la estimación del cociente vertical copa/disco, siendo prácticamente equivalente a la que se consigue mediante medición directa en el OCT Cirrus.

### E.- Correlación entre parámetros morfológicos obtenidos mediante OCT y los estimados por Laguna ONhE

Las medidas estimadas de cociente C/D tanto del diámetro vertical como de las áreas de anillo y copa, tuvieron valores y rangos inferiores en las medidas estimadas respecto a las reales, como es habitual en el método utilizado de regresión por mínimos cuadrados con que han sido obtenidas las primeras.

A efectos de la representación gráfica de los límites de la excavación esto significa una reducción de, aproximadamente, un 10% en el diámetro vertical de la excavación y un 22% de su superficie. Esta desviación podría corregirse en versiones futuras del programa, aunque no creemos que afecte esencialmente a los resultados. Sin embargo, esta solución puede incrementar su dispersión, como puede verse en ajuste que se presenta en la imagen siguiente (Figura 6).

284

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

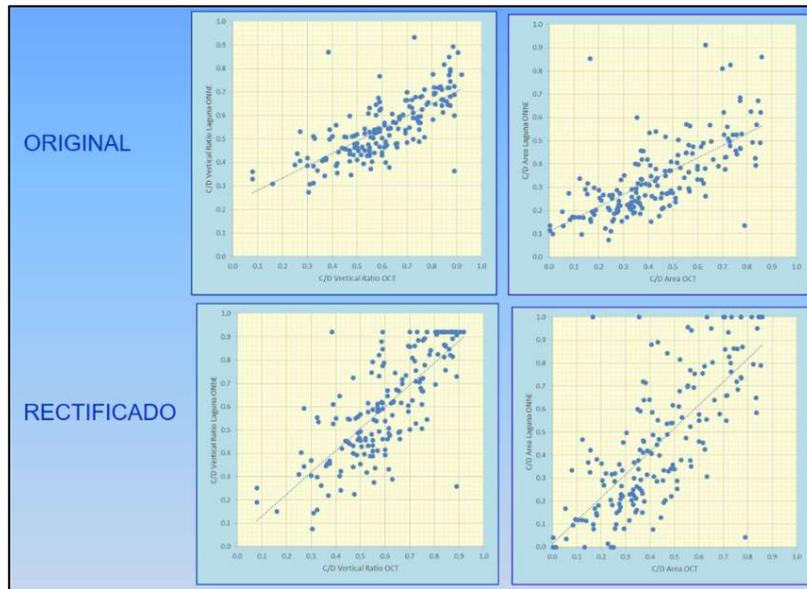
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**Figura 6.- Relación original entre índices OCT y deducidos por Laguna ONHe y relación reajustada para una pendiente 0.5.**

Realmente la posición de la excavación es un convencionalismo que se ha establecido respecto al plano de la membrana de Bruch, sin que existan otras razones que las prácticas para no adoptar un criterio diferente. Lo verdaderamente importante es que existan unos valores de referencia establecidos para realizar una interpretación de los resultados, así como la sensibilidad que estos proporcionen.

Este mismo problema se plantea al interpretar los resultados de dos criterios aparentemente diferentes como el área del anillo del Cirrus o el BMO-MRW del Spectralis. La normalización de sus resultados y las cifras de sensibilidad obtenidas demuestran que, contrariamente a lo que se viene defendiendo, ambos índices miden esencialmente lo mismo y con similar capacidad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

De igual manera el espesor de la capa de fibras de los dos instrumentos parece medir exactamente lo mismo, pero de manera diferente. Si exceptuamos algunos casos que se desvían de esta correlación, lo único que los diferencia es que los resultados difieren de forma sistemática, de manera que los espesores bajos son iguales y los altos se sobreestiman regularmente los unos respecto a los otros. Se trata simplemente de que los métodos de medida no son idénticos y lo importante es atenerse a los valores de normalidad establecidos para cada uno. Por esta razón los resultados del análisis ROC de este índice en ambos instrumentos son prácticamente idénticos.

Sin embargo, los resultados de los casos discrepantes orientan a un menor número de errores de medida en el Spectralis. Los espesores de estos casos se correlacionan bien con TOP y con Laguna ONhE, mientras que los de Cirrus no. Este hecho se manifiesta con la mejor concordancia diagnóstica ( $\kappa$ ) entre Spectralis y Laguna ONhE que entre este último y Cirrus.

286

### F.- Otras correlaciones entre índices globales:

Se observaron correlaciones lineales especialmente altas entre los principales índices del OCT Spectralis y los de Laguna ONhE. Posiblemente la relación resulta algo inferior con el Cirrus como consecuencia de los casos en los que éste realiza medidas erróneas.

La calidad de las estimaciones morfológicas realizadas por Laguna ONhE a partir de las concentraciones sectoriales de hemoglobina parece quedar avalada por el hecho de que el cociente vertical C/D medido por Cirrus tiene una correlación casi idéntica con el BMO de Spectralis ( $r=-0.85$ ) que el vertical C/D estimado por Laguna ONhE ( $r=-0.83$ ), resultando superior incluso a la que mantienen entre sí ( $r=0.74$ ).

La relación entre los índices obtenidos por Laguna ONhE es curvilínea respecto a la función retiniana medida por el examen del campo visual. Por lo tanto, tiene un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

comportamiento similar a otros índices morfológicos que han sido obtenidos mediante tomografía confocal (Heidelberg Retina Tomógrafo – HRT<sup>16,17,18</sup> polarimetría láser de barrido (GDx)<sup>19,20,21,22,23</sup> o tomografía de coherencia óptica.<sup>24,25,26,27</sup> También se ha observado en un trabajo previo que la absorción de la hemoglobina en 570nm ha correlaciona bien con las diferencias de sensibilidad entre los campos visuales superior e inferior.<sup>28</sup>

Como resulta lógico, la relación de Laguna ONhE con los datos morfológicos es lineal, es decir que ese nuevo método está más próximo a la morfología que a la función.

### G.- Correlaciones topográficas:

Como cada célula ganglionar captura información de una región específica del campo visual, numerosos estudios se han orientado a comparar las sensibilidades de cada una de estas regiones con los correspondientes sectores anatómicos, tanto del anillo neuro-retiniano como de la capa de fibras nerviosas (RNFL).

287

Pueden observarse bastantes diferencias entre los diversos trabajos, no solamente dependiendo del instrumento utilizado sino incluso usando el mismo instrumento. Por ejemplo, usando el Topógrafo Retiniano de Heidelberg (HRT) diversos autores han obtenido valores máximos de correlación entre 0.52<sup>29</sup> y 0.77<sup>30</sup>, usando el Polarímetro láser GDx entre -0.35<sup>31</sup> y 0.78<sup>32</sup> y usando un OCT entre 0.51<sup>33</sup> y 0.85<sup>34</sup>.

Estas diferencias parecen ser debidas a múltiples causas: a limitaciones de la técnica utilizada<sup>35</sup>, a variabilidad interindividual<sup>36</sup> o a que la relación entre morfología y función no es lineal sino curvilínea<sup>37</sup>. Otro factor que nuestro grupo ha señalado es que el grado del coeficiente de correlación que pueda obtenerse depende del rango de espesores de la capa de fibras en cada punto<sup>38</sup>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

Varios de los factores señalados pueden servirnos para interpretar los resultados de las correlaciones que hemos obtenido en este trabajo entre cantidad de hemoglobina y espesores de la capa de fibras. Uno de los problemas comentados no parece tener influencia en este caso, porque siempre hemos observado una relación lineal entre los parámetros morfológicos y los obtenidos midiendo la hemoglobina. Por otra parte, las correlaciones entre la presencia sectorial de hemoglobina y el espesor de la capa de fibras en los sectores 3 y 15 puede depender principalmente de variantes anatómicas propias de cada sujeto incluso en menor medida que a la enfermedad. Esta interpretación explicaría, por ejemplo, que la hemoglobina del área temporal 15, poco frecuentemente afectada por el glaucoma, esté especialmente relacionada con los espesores de fibras del lado opuesto (nasales). Como es bien conocido, correlación no implica dependencia directa.

Las zonas del nervio que presentan individualmente correlaciones más altas con los espesores de la capa de fibras lo hacen de forma escasamente selectiva, como se observa en las figuras 3 y 5. La alteración de perfusión parece poco específica en este aspecto, aunque las correlaciones son algo mayores respecto a los espesores de la zona inferior al nervio, correspondiéndose con la mayor frecuencia de los defectos funcionales superiores.

Finalmente, el rango del espesor de la capa de fibras (RNFL) puede estar influyendo en la magnitud de algunos coeficientes de correlación observados. Especialmente las correlaciones del índice GDF, al igual que las de otros índices globales como el MS perimétrico o el BMO-MRW del OCT Spectralis, tienen tendencia a reproducir en su magnitud las diferencias de grosor de la capa de fibras en cada región del anillo en que han sido medidas.

Es especialmente remarcable que las correlaciones entre el índice GDF de Laguna ONhE y los índices de espesor medio que proporciona el OCT Spectralis sea prácticamente tan intensa como la de los que proporcionan estos índices del OCT entre sí.

288

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Por lo tanto, podemos afirmar que las concentraciones de hemoglobina en las regiones superior y supero-temporal así como en las inferior e ínfero-temporal de la cabeza del nervio óptico tienen una evidente relación de dependencia con el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas, pero sin que pueda identificarse una relación topográfica estrecha, región por región.

El índice GDF tiene una correlación muy alta con el espesor medio de la capa de fibras y con el espesor del anillo neuro-retiniano en la propia cabeza del nervio óptico, indicando que la perfusión y la atrofia axonal están íntimamente ligadas entre sí.

Las correlaciones entre los sectores del anillo y los del campo visual son congruentes, en el sentido de que resultaron mayores entre los sectores correspondientes, aunque es probable que, como hemos comentado en estudios anteriores, la reducción de hemoglobina en el anillo residual pueda no ser una constante, sino una característica de los casos mal controlados. Esto solo podrá ser comprobado en un futuro estudio longitudinal.

Aunque sin significación estadística para el número de casos, resulta orientador el hecho de que las correlaciones sean mejores con la hemoglobina de las regiones intermedias del nervio (sectores 8, 20 y 23), prescindiendo del límite del anillo, dado que con gran probabilidad son zonas más representativas que aquel de la isquemia que conduce a la reducción de su tamaño.

Las correlaciones con MS y con MD son prácticamente iguales, aunque el primer índice no está corregido con la edad y sí el segundo. Muy probablemente esto es debido a que la hemoglobina no sufre cambios significativos con la edad.<sup>39</sup>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

H.- Cambios relacionados con la edad.

Se ha confirmado en la muestra de sujetos control nuestra observación previa de que la edad no parece influir en los niveles de hemoglobina<sup>3</sup>. Respecto a los datos morfológicos, nuestros resultados resultan similares a los publicados por otros autores respecto a su reducción a lo largo de la vida.<sup>40,41,42</sup>

I.- Identificación del ojo como derecho o izquierdo.

La presencia de una mayor cantidad de hemoglobina en los extremos nasal y temporal del nervio (sectores 3 y 15) permite identificar el ojo como derecho o izquierdo en la casi totalidad de los sujetos normales y en la mayoría de los glaucomas, resultando una excepción los casos avanzados. Este hecho puede aprovecharse para detectar errores de clasificación por parte del usuario del programa.

290

J.- Comparación de los resultados con otros métodos de análisis de perfusión.

No podemos hacer comparaciones con otros métodos que midan hemoglobina en el nervio óptico, porque hasta el momento no los hay. En este momento, lo más cercano a nuestro método posiblemente sea la OCT angiografía en la que están trabajando varios fabricantes. No existen programas comerciales para medir flujo y densidad vascular en este tipo de equipos, pero si un programa experimental, aplicado al modelo Angiovue, que emplea un algoritmo denominado SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography).<sup>43,44</sup> Con él se han publicado algunos resultados experimentales,<sup>45</sup> con una casuística mucho menor que la nuestra, con la que se alcanzan correlaciones morfología-función inferiores a las de laguna ONhE. Un estudio específico utilizando ambos instrumentos sería necesario para obtener una información concluyente. Sin embargo, no parece que los resultados de este procedimiento sean demasiado prometedores, pues los propios autores que lo han postulado afirman haber dejado de trabajar sobre los vasos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

del disco, porque las medidas sobre capilares peripapilares que hemos comentado en la revisión previa son más reproducibles.<sup>46,47</sup>

K.- Delimitación automática de bordes.

El resultado obtenido con el procedimiento automático utilizado para la delimitación de bordes (Apéndice 2) en el índice de Jaccard ( $0.8654 \pm 0.1032$ ) para el solapamiento entre la delimitación automática del borde papilar y la realizada por un experto, fue similar a la obtenida por otros autores (0.85-0.89) usando procedimientos diferentes.<sup>48, 49,50</sup>

L.- Medida de la absorción del cristalino humano.

Las relaciones entre los componentes G y B de los vasos pueden considerarse como un indicador de la “edad del cristalino”, debiendo corresponder en la mayor parte de los casos, aunque no siempre con una dependencia exacta, con la edad biológica real de los sujetos examinados, como hemos podido comprobar en aquellos que hemos estudiado con el programa Laguna ONhE usando el retinógrafo Horus DEC-200 de la empresa taiwanesa MiiS.

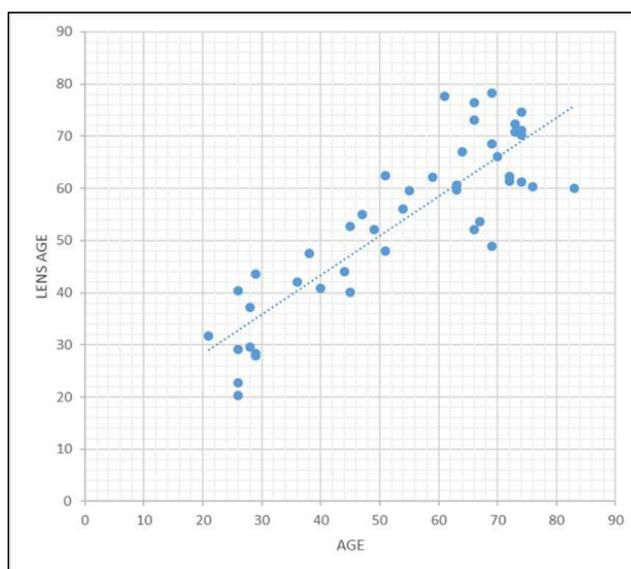
Las diferencias entre la edad biológica del sujeto y el envejecimiento o “edad del cristalino” pueden ser debidas a variantes individuales, a procesos de envejecimiento anormal, o a la calidad del instrumento utilizado. Por ejemplo, se ha descrito que la variabilidad interindividual de la absorción del cristalino aumenta con la edad.<sup>51</sup>

En esta tesis doctoral hemos usado una cámara manual sencilla, con una iluminación escasa en componente azul y se han encontrado resultados relevantes. Adicionalmente, una serie de imágenes de sujetos examinados con el retinógrafo Compass de la empresa Centervue, que nos han sido remitidas por el fabricante, nos ha permitido suponer que la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>	
Identificador del documento: 894734	Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

relación resultará bastante más exacta usando un instrumento con una iluminación altamente rica en longitudes de onda cortas y un sistema óptico confocal que proporciona una alta precisión de enfoque y una baja frecuencia de fenómenos de saturación en las imágenes. En concreto, la figura 7, que debe interpretarse a título puramente orientativo, sugiere que la estimación de la edad por el método propuesto, puede ser bastante más exacta, utilizando un instrumento de mayor precisión.



292

**Figura 7.- Relación de la edad biológica del sujeto y la “edad de la lente” obtenida en 45 imágenes de fondo de ojo usando el retinógrafo Compass ( $r=0.87$ ) (Centervue, Italia).**

Teniendo en cuenta estos resultados, la empresa Instrumentación y Oftalmología INSOFT SL, de la que soy accionista y empleada, ha patentado el método, y lo ha incluido en el programa Laguna ONhE actualmente comercializado por medio de un acuerdo con la empresa MiiS de Taiwan, para su cámara de fondo de ojo (retinógrafo) Horus DEC-200, con que ha sido realizada esta tesis doctoral (Apéndice 3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## BIBLIOGRAFIA

1. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 482-489.
2. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. *Current Eye Res.* 2016; 41: 798-805.
3. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 1562-1568.
4. Mendez-Hernandez C, Rodriguez-Uña I, Gonzalez-de-la Rosa M, Arribas-Pardo P, Garcia-Feijoo J. Glaucoma diagnostic capacity of optic nerve head haemoglobin measures compared with spectral domain OCT and HRT III confocal tomography. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 697-704.
5. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, Gonzalez de la Rosa M. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma.* 2016; 25: 348-354.
6. Rodriguez Uña I. Rentabilidad diagnóstica del análisis colorimétrico papilar y correlación con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y tomografía confocal en glaucoma e hipertensión ocular. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2016.
7. Arribas Pardo P, Garcia-Feijoo J, González-de-la-Rosa M, Rodriguez-Uña I, Berrozpe Villabona C, Saenz-Frances F, Martinez de la Casa JM, Santos-Bueso E, Mendez-Hernandez C. Determination of optic disc hemoglobina quantity in ocular hipertensión, compared with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54; 2290-2290.
8. Faghihi H , Hajizadeh F , Hashemi H , Khabazkhoob M . Agreement of two different spectral domain optical coherence tomography instruments for retinal nerve fiber layer measurements. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014; 9: 31-37.
9. Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma.* 2012; 21: 266-273.
10. Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, Zangwil LM, Bowd C, Sample PA, Tafreshi A, Medeiros FA. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151: 85-92.

293

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

11. Patel NB, Wheat JL, Rodriguez A, Tran V, Harwerth RS. Agreement between Retinal Nerve Fiber Layer Measures from Spectralis and Cirrus Spectral Domain OCT. *Optom Vis Sci.* 2012; 89: E652-666.
12. Arribas Pardo P, Garcia-Feijoo J, González-de-la-Rosa M, Rodriguez-Uña I, Berrozpe Villabona C, Saenz-Frances F, Martinez de la Casa JM, Santos-Bueso E, Mendez-Hernandez C. Determination of optic disc hemoglobina quantity in ocular hipertension, compared with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54; 2290.
13. Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA, Reis AS, Yang H, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Burgoyne CF. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology.* 2013; 120: 535-543.
14. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaró I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 482-489.
15. Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Arribas-Pardo P, Saenz-Frances F, Rodriguez-Uña I, Fernandez-Perez C, Gonzalez de la Rosa M. Reproducibility of Optic Nerve Head Hemoglobin Measures. *J Glaucoma.* 2016; 25: 348-354.
16. Gardiner S, Johnson ChA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 3712-3717.
17. de la Rosa MG, Gonzalez-Hernandez M, Lozano-Lopez V, Mendez MS, de la Vega RR. Optic disc tomography and perimetry in controls, glaucoma suspects, and early and established glaucomas. *Optom Vis Sci.* 2007; 84: 33-41.
18. Reus NJ, Lemij HG. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46: 4182-4188.
19. Lester M, Perdicchi A, De Feo F, Fiesoletti E, Amodeo S, Sanna G, Leonardi A, Calabria G. Comparison between GDx VCC parameter and achromatic perimetry in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2006; 15: 281-285.
20. Schlottmann PG, De Cila S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 1823-1829.
21. Horn FK, Mardin CY, Viestenz A, Jünemann AG. Association between localized visual field losses and thickness deviation of the nerve fiber layer in glaucoma. *J Glaucoma.* 2005; 14: 419-425.
22. Bowd C, Tavares IM, Medeiros FA, Zangwil LM, Sample PA, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness and visual sensitivity using scanning laser polarimetry with variable and enhanced corneal compensation. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1259-1265.
23. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48: 1651-1658.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

24. Takagishi M, Hirooka K, Baba T, Mizote M, Shiraga F. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography, and visual field sensitivity. *J Glaucoma*. 2011; 20: 383-387.
25. Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, Law SK, Giaconi J, Coleman AL, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53: 2740-2748.
26. Aptel F, Sayous R, Fortoul V, Beccat S, Denis P. Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography: comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2012; 150: 825-833.
27. Cvenkel B, Kontestabile AS. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 575-584.
28. Denniss J, Schiessl I, Nourrit V, Fenerty CH, Gautam R, Henson DB. Relationships between visual field sensitivity and spectral absorption properties of the neuroretinal rim in glaucoma by multispectral imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 8732-8738.
29. Gardiner S, Johnson ChA, Cioffi GA. Evaluation of the Structure-Function Relationship in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2005;46: 3712-3717.
30. Reus NJ, Lemij HG. Relationships between standard automated perimetry, HRT confocal scanning laser ophthalmoscopy, and GDx VCC scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4182-4188.
31. Iester M, Perdicchi A, De Feo F, Fiesoletti E, Amodeo S, Sanna G, Leonardi A, Calabria G. Comparison between GDx VCC parameter and achromatic perimetry in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2006; 15: 281-285.
32. Mai TA, Reus NJ, Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 1651-1658.
33. Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, Law SK, Giaconi J, Coleman AL, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. Structure-Function Relationships between Spectral-Domain OCT and Standard Achromatic Perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2012; 53: 2740-2748.
34. Aptel F, Sayous R, Fortoul V, Beccat S, Denis P. Structure-Function Relationships Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: Comparison with Scanning Laser Polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2012; 150: 825-833.
35. Graham S. Defining the structure/function relationship in glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012; 40: 337-338.
36. De Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Understanding Disparities Among Diagnostic Technologies in Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130: 833-841.
37. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 1774-1782.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

38. Gonzalez de la Rosa M. The existing controversy in today's paradigm between functional and morphological analysis. In: Jimenez-Roman J, Costa VP (eds). Glaucoma suspect book. The frontier. Elsevier, México, 2015; 131-140.
39. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 1562-1568.
40. Celebi AR, Mirza GE. Age-Related Change in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured With Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54: 8095-103.
41. Lee JY, Hwang YH, Lee SM, Kim YY. Age and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Korean J Ophthalmol. 2012; 26: 163-8.
42. Leung CK, Yu M, Weinreb RN, Ye C, Liu S, Lai G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. Ophthalmology. 2012;119:731-7.
43. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. Opt Express. 2012; 20: 4710-4725.
44. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. Biomed Opt Express. 2012; 3: 3127-3137.
45. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattley DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. Ophthalmology. 2014; 121: 1322-1332.
46. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, Pechauer AD, Edmunds B, Lombardi L, Davis E, Morrison JC, Huang D. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. JAMA Ophthalmol. 2015; 133: 1045-1052.
47. Huang D. OCT angiography in glaucoma. 2<sup>nd</sup> annual Frontiers of OCT and First International Symposium on OCT Angiography. Pasadena CA, 14 febrero 2015. Keck School of Medicine of USC. 2015. Disponible en: <http://keckmedia.usc.edu/Mediasite/Play/44613da185d5478c810337267fe9caa71d?catalog=a1df4314-25af-46c4-acec-1a505cf7b31b>
48. Muramatsu C, Nakagawa T, Sawada A, Hatanaka Y, Hara T, Yamamoto T, Fujita H. Automated segmentation of optic disc region on retinal fundus photographs: Comparison of contour modeling and pixel classification methods. Computer methods and programs in biomedicine. 2011; 101: 23-32.
49. Yu H, Barriga ES, Agurto C, Echegaray S, Pattichis MS, Bauman W, Soliz P. Fast localization and segmentation of optic disk in retinal images using directional matched filtering and level sets. IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2012; 16: 644-645.
50. Aquino A, Gegundez-Arias ME, Marin D. Detecting the optic disc boundary in digital fundus images using morphological, edge detection, and feature extraction technique. IEEE Trans Med Imaging. 2010; 29: 1860-1869

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## DISCUSIÓN

51. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandiño A, Artigas C. Spectral Transmission of the Human Crystalline Lens in Adult and Elderly Persons: Color and Total Transmission of Visible Light. Invest Ophthalmol Vis Sci .2012;53: 4076-4084.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<b>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</b> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## CONCLUSIONES

299

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29

**CONCLUSIONES**

1. Se ha demostrado la eficacia del método semiautomático diseñado para definir los límites del nervio óptico y del método automático para determinar la forma, tamaño y posición de la excavación.
2. Como consecuencia de lo anterior puede afirmarse que se ha conseguido, partiendo exclusivamente de imágenes bidimensionales a color, una información morfológica clínicamente equivalente a otros métodos como los OCT, para definir parámetros relevantes como el cociente vertical copa/disco.
3. Los principales índices que proporciona el programa Laguna ONhE presentan una capacidad diagnóstica equiparable a los de los OCT o de la perimetría y se potencian con ellos usándolos conjuntamente.
4. La asociación de varios índices de un mismo instrumento o de varios instrumentos, puede proporcionar una alta capacidad diagnóstica con excelente especificidad, aplicando el método de recuento descrito en esta tesis.
5. No se han observado diferencias sustanciales entre los índices proporcionados por los dos OCT analizados. Sin embargo, se ha detectado un mayor número de medidas erróneas en el Cirrus y una mejor correlación de los índices de Laguna ONhE con el Spectralis, así como una mayor concordancia diagnóstica con este último.
6. La asociación de la perimetría con los exámenes OCT no produce, aparentemente un incremento sustancial de información, mientras que la asociación entre la perimetría y Laguna ONhE incrementa los diagnósticos, especialmente cuando se utilizan valores promediados de dos exámenes.

300

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## CONCLUSIONES

7. Se ha confirmado la alta reproducibilidad de las medias proporcionadas por Laguna ONhE.
8. La información proporcionada por Laguna ONhE tiene un comportamiento lineal con los índices morfológicos de OCT y curvilínea con los funcionales perimétricos.
9. Las correlaciones de los índices Laguna ONhE con la sensibilidad media y defecto medio perimétrico son similares, lo que corrobora la escasa influencia de la edad sobre los datos obtenidos a partir de la hemoglobina.
10. La mayor presencia de hemoglobina en la región nasal del nervio respecto a la temporal es una constante que permite identificar a los ojos como derechos o izquierdos, con la excepción de los glaucomas avanzados.
11. Los componentes de color de la imagen de los vasos centrales de la retina en su paso por la cabeza del nervio óptico, permiten estimar el grado de absorción del cristalino.

301

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## APÉNDICE 1

303

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

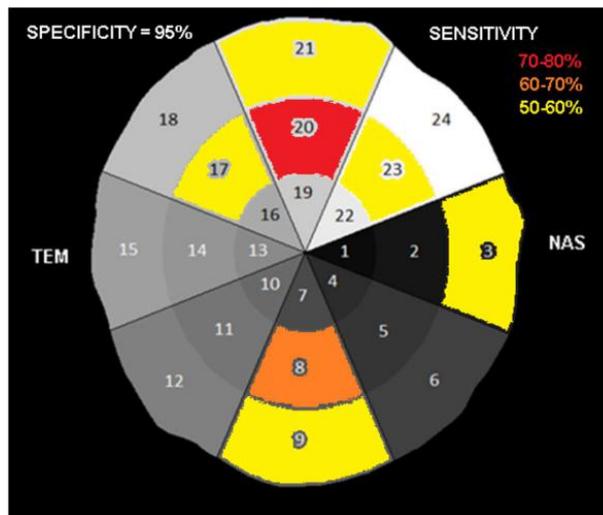
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**APÉNDICE 1. ESTUDIO PRELIMINAR DE LA DEDUCCIÓN DE LA FORMA Y TAMAÑO DE LA EXCAVACIÓN A PARTIR DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA OBSERVADOS EN LOS 24 SECTORES DEL NERVIÓ OPTICO.**

El programa Laguna ONhE divide el nervio óptico en 24 sectores a partir de su centroide, tal y como se muestra en la siguiente imagen (Figura 1).



304

**Figura 1.- Sensibilidad de cada sector del nervio para discriminar el diagnóstico de glaucoma exigiendo una especificidad del 95%.<sup>1</sup>**

La hemoglobina de estos sectores debe tener relación con la cantidad de tejido perfundido que poseen. Efectivamente la cantidad de hemoglobina se reduce en el glaucoma de forma asimétrica y son los sectores 8 y 20 los que se ven afectados de forma

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

más importante, mientras que otros sectores como el 15, que corresponde con la penetración de las fibras del haz papilo-macular, presentan muy poca o nula reducción.

En dos trabajos previos<sup>2,3</sup> hemos observado que, si introducíamos los 24 datos de hemoglobina en un programa de análisis de regresión paso a paso, se podían seleccionar los sectores que proporcionan una mayor información para deducir los principales datos morfológicos que proporciona un OCT en el nervio: el área de anillo y excavación y el cociente vertical copa/disco.

Para perfeccionar estas ecuaciones y aplicarlas a la muestra de esta tesis doctoral, se procedió a recopilar imágenes obtenidas de diversas cámaras y centros para analizar una muestra de gran volumen. Las respuestas RGB de las cámaras fueron calibradas para que proporcionaran una información equivalente de los niveles sectoriales de hemoglobina. Finalmente se analizaron 981 imágenes de nervio óptico (566 de sujetos normales y 415 de sujetos con glaucoma confirmado o de sospecha) examinadas con 7 cámaras de fondo de ojo diferentes en 4 centros. Estas imágenes han sido agrupadas y ofrecidas para su uso por otros investigadores en un repositorio web.<sup>4</sup>

305

Los límites de disco y excavación fueron delimitados por un experto, cuya capacidad para este trabajo había sido evaluada previamente frente al OCT Cirrus,<sup>5</sup> calculándose la relación entre ambos, tanto respecto a sus áreas respectivas como a su diámetro vertical.

Después de obtener las ecuaciones de regresión múltiple se observó una buena relación entre los cocientes verticales y cocientes de área medidos por el experto y los estimados a partir de la hemoglobina, como puede observarse en las gráficas que se muestran a continuación (Figura 2):

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

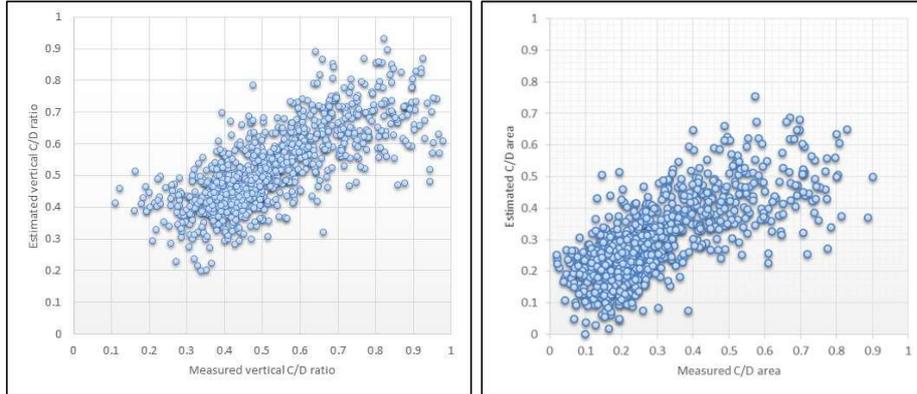
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



$r = 0.75$   $r = 0.74$

**Figura 2.- Correlación entre la delimitación por un experto y los datos estimados a partir de la distribución de hemoglobina.**

Disponíamos por lo tanto de una estimación de la forma y del área de la excavación. Nos faltaba poder situarla en el interior del disco óptico. Para ello se analizaron los percentiles de normalidad de cada sector y se diseñó un análisis vectorial basado en las cantidades de hemoglobina de cada caso respecto a sus valores normales. Es decir, la presencia de valores bajos de hemoglobina en un sector acerca el borde de la excavación al borde del disco, y la presencia de valores altos lo aleja.

306

Finalmente se combinan las tres informaciones: forma, tamaño y posición, para estimar los límites que definen los dos sectores de nervio; la excavación central y el anillo neuro-retiniano periférico (Figura 3).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

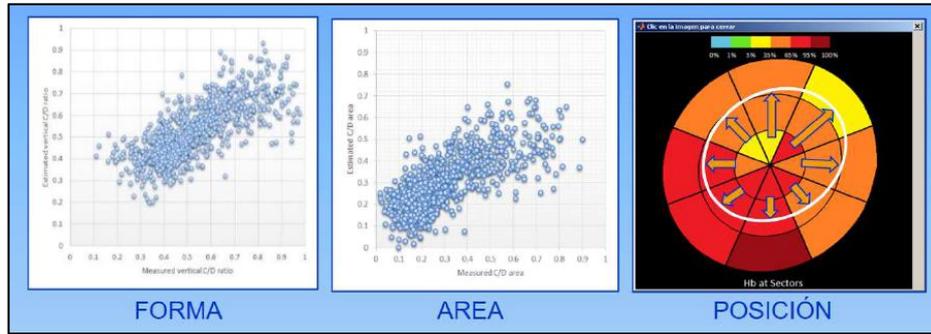


Figura 3.- Los tres componentes que permiten definir la forma, área y posición de la excavación.

En los siguientes ejemplos (Figura 4) puede verse la delimitación realizada por el experto (en verde) y la obtenida por el programa (en azul), en un caso normal (izquierda) y en un glaucoma (derecha).

307

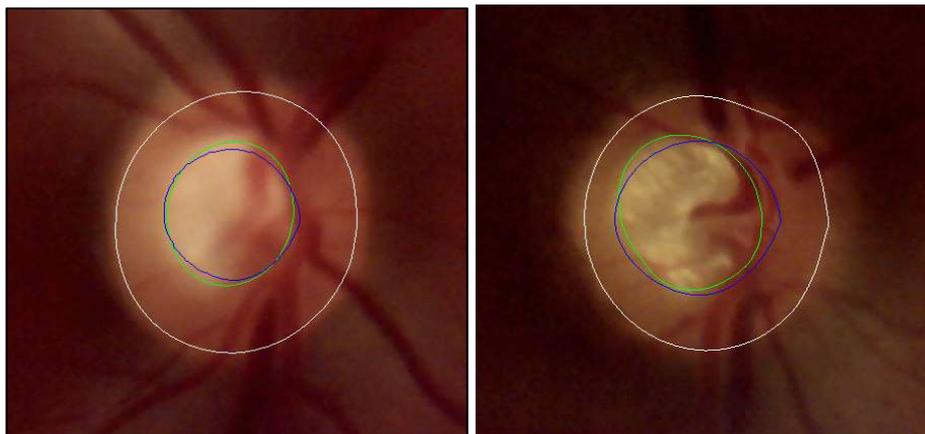


Figura 4.- Dos ejemplos de delimitación del borde de la excavación por un experto (verde) y por el método automático que se ha programado (azul).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**BIBLIOGRAFIA**

1. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Alayon S, Radcliffe N, Mendez-Hernandez C, García-Feijoo J, Fuertes-Lazaro I, Perez-Olivan S, Ferreras A. Measuring hemoglobin levels in the optic nerve head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 482-489.
2. Medina-Mesa E, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, Fumero-Batista F, Pena-Betancor C, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimating the amount of hemoglobin in the neuroretinal rim using color images and OCT. Current Eye Res. 2016; 41: 798-805.
3. Pena-Betancor C, Gonzalez-Hernandez M, Fumero-Batista F, Sigut J, Medina-Mesa E, Alayon S, Gonzalez de la Rosa M. Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 1562-1568.
4. Fumero F, Alayon S, Sanchez JL, Sigut J, Gonzalez-Hernandez M. RIM-ONE: An open retinal image database for optic nerve evaluation. Computer-Based Medical Systems (CBMS), 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS); 2011: 1–6. Disponible en: [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=5999143&tag=](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=5999143&tag=)
5. Alayon S, Gonzalez de la Rosa M, Fumero FJ, Sigut Saavedra JF, Sanchez JL. Variability between experts in defining the edge and area of the optic nerve head. Arch SocEsp Oftalmol (English Edition). 2013; 88: 168–173.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

## APÉNDICE 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

**APÉNDICE 2. IDENTIFICACIÓN DEL BORDE DEL NERVIO.**

Instrumentos como el Heidelberg Retina Tomograph (HRT, Heidelberg Inst., Alemania) se usan habitualmente dejando a criterio del usuario la delimitación de los límites del nervio, porque algunos intentos de definición automática no produjeron en la práctica resultados tan consistentes como se esperaba.<sup>1</sup> Como se verá más adelante otros intentos de este tipo, aunque teóricamente interesantes, resultan inaplicables de forma práctica, por prescindir de datos y criterios que influyen de forma relevante sobre los resultados clínicos.

Existen varios problemas para alcanzar un objetivo de total automatismo. Uno de ellos es la gran variabilidad del tamaño y forma de la cabeza del nervio óptico. Otro es la presencia frecuente de zonas de atrofia y/o pigmentación en sus bordes, que lo desdibujan. Finalmente es conocido,<sup>2</sup> y verificado por nosotros, que la dimensión real del canal interno del nervio es menor que su magnitud aparente, que es sobre la que podemos trabajar en imágenes bidimensionales.

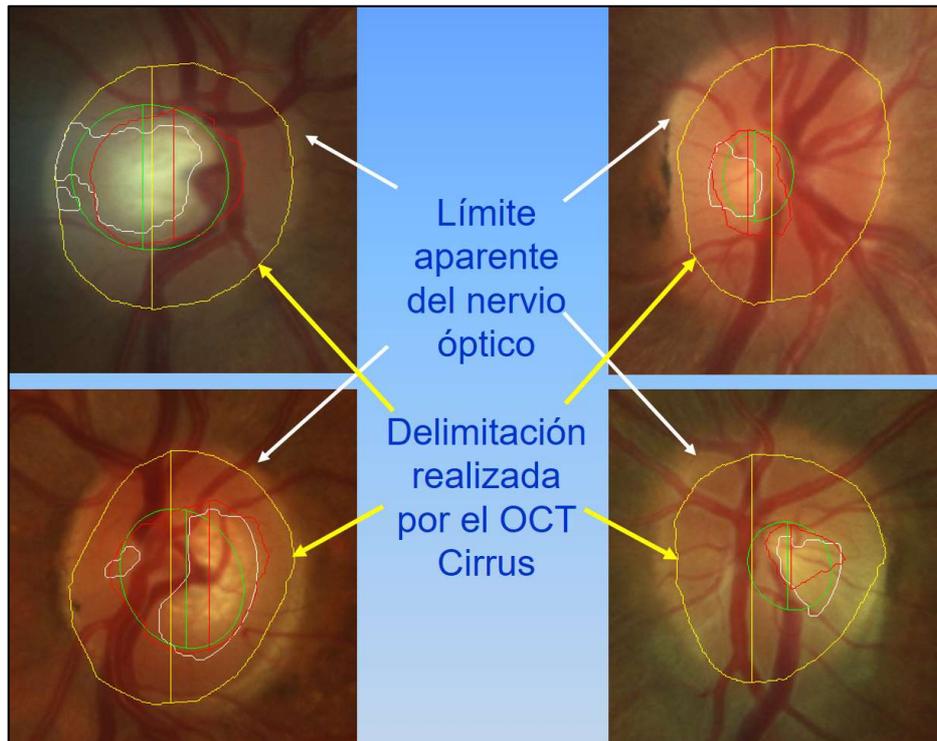
La delimitación realizada por los OCT conoce la situación anatómica de los planos profundos del nervio; bien del canal neural o bien del final de la membrana de Bruch, que parece ser uno de los parámetros anatómicos más constantes para definir sus límites. Sin embargo, cuando se observa la cabeza del fondo de ojo por oftalmoscopia o en una fotografía se perciben subjetivamente unos límites más externos que los que definiría un OCT, por corresponder fundamentalmente con el final de la coroides, que suele alejarse un poco del borde del nervio. Por eso conviene realizar una estimación ligeramente por dentro del borde aparente, como puede verse en la siguiente imagen (Figura 1):

310

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29



311

**Figura 1.-** La delimitación aparente del nervio óptico suele ser ligeramente más externa que los límites que establece el OCT.

La segmentación automática de la imagen de nervio óptico y la localización de su posición y de sus límites ha sido abordada en numerosos trabajos anteriores.<sup>3-31</sup> Sin embargo, como hemos comentado, la segmentación de la imagen fotográfica no garantiza que se corresponda con la realidad. Para complicar aún más el problema sabemos por experiencia que la delimitación realizada por el OCT no siempre es perfecta, lo que complica aún más el adoptar un criterio estricto.

La experiencia indica que en la mayor parte de los casos los límites del nervio pueden asimilarse aproximadamente a una elipse. Por todo ello nuestro enfoque ha preferido no tratar de producir una delimitación totalmente automática, sino apoyada en una definición previa subjetiva de centrado, que el usuario debe realizar mediante una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

“diana” compuesta por un círculo y dos diámetros que definen lo que utilizaremos como centroide (Figura 2).

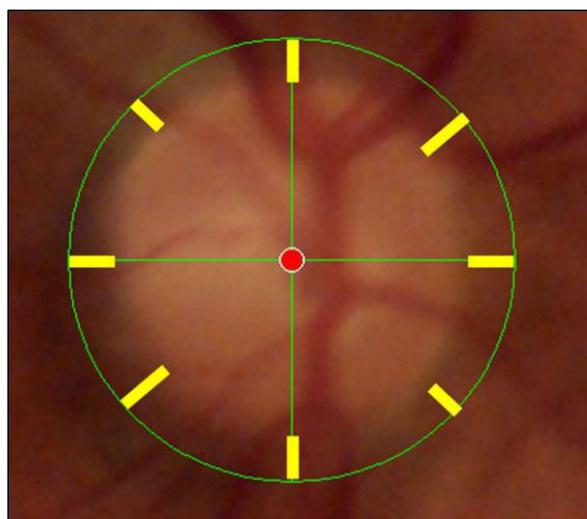


Figura 2.- Centrado subjetivo previo que realiza el usuario.

312

Las líneas amarillas de la imagen no están presentes en la “diana” que utiliza el usuario. Se muestran aquí como ejemplo de como este debe centrar la diana sobre la imagen del nervio, teniendo en cuenta sus deformidades o zonas periféricas de atrofia, de forma equilibrada con lo que deberá ser el resultado final de la delimitación.

La delimitación final ha de tener en cuenta que límite del nervio debe situarse algo más interno que el borde aparente, como ya hemos dicho, y nuestro método tiene ello en cuenta. Por lo tanto, en nuestro caso se han combinado métodos de segmentación automática de la imagen con información proporcionada por el usuario y experiencias obtenidas mediante delimitación por expertos.

Como hemos dicho resultaba aconsejable aproximar la delimitación a una elipse, puesto que ello resulta compatible con los resultados basados en la experiencia acumulada. Por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

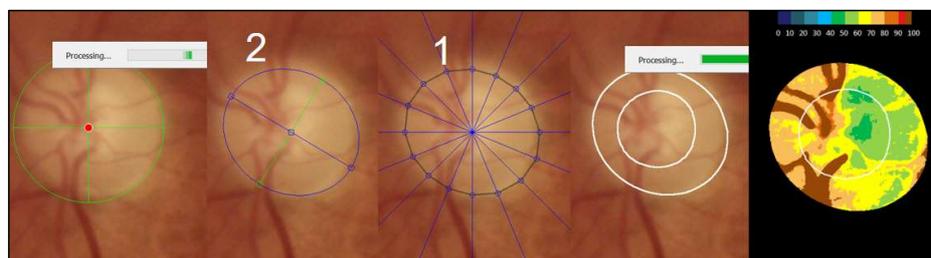
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

esa razón los diámetros principales de la elipse definida por la segmentación y la posición de su centro se comparan con el centro definido por el usuario y con las dimensiones máximas y mínimas de las elipses que se han definido en las series acumuladas de nervios analizados previamente. De resultar razonables las diferencias, se ponderan con la información previa, y de ser incompatibles se sugiere que el usuario realice una delimitación manual.

En el capítulo de “resultados” se describen las diferencias medias entre la delimitación realizada por este procedimiento y la realizada por un experto, usando el índice de Jaccard para determinar el grado de solapamiento entre ambas. Sin embargo, los resultados que se exponen del programa Laguna ONhE no dependen exclusivamente de esta delimitación automática. En nuestra muestra hemos calculado que en un 81% de los casos la delimitación automática podría aceptarse por sí misma, dado que coincide prácticamente con la que haría un experto. Sin embargo, en los casos restantes hay que permitir que el usuario modifique ligeramente los límites de la elipse, por ser los bordes del nervio excesivamente irregulares (1 en la Figura 3) o incluso mover el conjunto de la elipse, su orientación o sus diámetros (2 en la Figura 3), antes de que el programa calcule la posición y forma de la excavación y proporcione los resultados.

313



**Figura 3.- Definición subjetiva del centro, recentrado de la elipse (si es necesario) y reajuste de los bordes de la elipse en alguna posición (también en caso necesario).**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

## BIBLIOGRAFIA

1. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 1730-1742.
2. Navid Amini, Arezoo Miraftebi, Sharon Henry, Norman Chung, Sarah Nowroozizadeh, Joseph Caprioli, and Kouros Nouri-Mahdavi. The Relationship of the Clinical Disc Margin and Bruch's Membrane Opening in Normal and Glaucoma Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 1468–1475.
3. Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, Williamson TH. Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br J Ophthalmol.* 1999;83: 902-910.
4. Chrástek R, Skokan M, Kubecka L, Wolf M, Donath K, Jan J, Michelson G, Niemann H. Multimodal retinal image registration for optic disk segmentation. *Methods Inf Med.* 2004; 43: 336-342.
5. Chrástek R, Wolf M, Donath K, Niemann H, Paulus D, Hothorn T, Lausen B, Lämmer R, Mardin CY, Michelson G. Automated segmentation of the optic nerve head for diagnosis of glaucoma. *Med Image Anal.* 2005; 9: 297-314.
6. Foracchia M, Grisan E, Ruggeri A. Detection of optic disc in retinal images by means of a geometrical model of vessel structure. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004; 23: 1189-1195.
7. Lowell J, Hunter A, Steel D, Basu A, Ryder R, Fletcher E, Kennedy L. Optic Nerve Head Segmentation. *IEEE Transactions on Medical Imaging.* 2004; 23: 256-264.
8. Abramoff MD, Niemeijer M. The automatic detection of the optic disc location in retinal images using optic disc location regression. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; 1: 4432-435.
9. Xu J, Chutatape O, Chew P. Automated optic disk boundary detection by modified active contour model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007; 54: 473-482.
10. Merickel MB, Abramoff MD, Sonka M, Wu X. Segmentation of the Optic Nerve Head Combining Pixel Classification and Graph Search. 2007; *Proc. SPIE 6512*, 651215.
11. Zhu X, Rangayyan RM. Detection of the optic disc in images of the retina using the Hough transform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008: 3546-3549.
12. Niemeijer M, Abramoff MD, van Ginneken B. Automated localization of the optic disc and the fovea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008: 3538-3541.
13. Niemeijer M, Abramoff MD, van Ginneken B. Fast detection of the optic disc and fovea in color fundus photographs. *Med Image Anal.* 2009; 13: 859-870.
14. Zhu X, Rangayyan RM, Ells AL. Detection of the optic nerve head in fundus images of the retina using the Hough transform for circles. *J Digit Imaging.* 2010; 23: 332-341.
15. Rangayyan RM, Zhu X, Ayres FJ, Ells AL. Detection of the optic nerve head in fundus images of the retina with Gabor filters and phase portrait analysis. *J Digit Imaging.* 2010; 23: 438-453.

314

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

16. Yin F, Liu J, Ong SH, Sun Y, Wong DW, Tan NM, Cheung C, Baskaran M, Aung T, Wong TY. Model-based optic nerve head segmentation on retinal fundus images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 2626-2629.
17. Zhang B, You J, Karray F. Detecting optic disc on asians by multiscale gaussian filtering. *Int J Biomed Imaging.* 2012: 727154.
18. Cheng J, Liu J, Wong DW, Yin F, Cheung C, Baskaran M, Aung T, Wong TY. Automatic optic disc segmentation with peripapillary atrophy elimination. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011: 6224-6227.
19. Pereira C, Gonçalves L, Ferreira M. Optic disc detection in color fundus images using ant colony optimization. *Med Biol Eng Comput.* 2013; 51: 295-303.
20. Zheng Y, Stambolian D, O'Brien J, Gee JC. Optic disc and cup segmentation from color fundus photograph using graph cut with priors. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2013; 16(2): 75-82.
21. Asman AJ, Delisi MP, Mawn, Galloway RL, Landman BA. Robust Non-Local Multi-Atlas Segmentation of the Optic Nerve. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2013. 13; 8669:86691L
22. Mudassar AA, Butt S. Application of Principal Component Analysis in Automatic Localization of Optic Disc and Fovea in Retinal Images. *J Med Eng.* 2013: 989712.
23. Giachetti A, Ballerini L, Trucco E. Accurate and reliable segmentation of the optic disc in digital fundus images. *J Med Imaging (Bellingham).* 2014;1: 024001.
24. Almazroa A, Burman R, Raahemifar K, Lakshminarayanan V. Optic Disc and Optic Cup Segmentation Methodologies for Glaucoma Image Detection: A Survey. *J Ophthalmol.* 2015: 180972.
25. Harangi B, Hajdu A. Detection of the optic disc in fundus images by combining probability models. *Comput Biol Med.* 2015; 65: 10-24.
26. Fumero F, Sigut J, Alayon S, González-Hernández M, González de la Rosa M. Interactive Tool and Database for Optic Disc and Cup Segmentation of Stereo and Monocular Retinal Fundus Images. *Short Papers Proceedings - WSCG 2015, Pilsen, República Checa: 2015.* 91–97. Disponible en: [http://wscg.zcu.cz/DL/wscg\\_DL.htm](http://wscg.zcu.cz/DL/wscg_DL.htm)
27. Sun J, Luan F, Wu H. Optic disc segmentation by balloon snake with texture from color fundus image. *Int J Biomed Imaging.* 2015: 528626.
28. Jamshidi M, Rabbani H, Amini Z, Kafieh R, Ommani A, Lakshminarayanan V. Automatic Detection of the Optic Disc of the Retina: A Fast Method. *J Med Signals Sens.* 2016; 6: 57-63.
29. Amini N, Miraftebi A, Henry S, Chung N, Nowroozzadeh S, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. The Relationship of the Clinical Disc Margin and Bruch's Membrane Opening in Normal and Glaucoma Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 1468-1475.
30. Akyol K, Şen B, Bayır Ş. Automatic Detection of Optic Disc in Retinal Image by Using Keypoint Detection, Texture Analysis, and Visual Dictionary Techniques. *Comput Math Methods Med.* 2016: 6814791.
31. Abdullah M, Fraz MM, Barman SA. Localization and segmentation of optic disc in retinal images using circular Hough transform and grow-cut algorithm. *PeerJ.* 2016; 4: e2003.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: <i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ</i>	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA</i>	03/05/2017 17:04:42
<i>UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA</i> <i>En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO</i>	11/05/2017 10:43:29

## APÉNDICE 3

317

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**APÉNDICE 3: CONTRATO Y AMPLIACIÓN DE PATENTE**



**Justificante de presentación electrónica de solicitud de patente**

Este documento es un justificante de que se ha recibido una solicitud española de patente por vía electrónica utilizando la conexión segura de la O.E.P.M. De acuerdo con lo dispuesto en el art. 16.1 del Reglamento de ejecución de la Ley 24/2015 de Patentes, se han asignado a su solicitud un número de expediente y una fecha de recepción de forma automática. La fecha de presentación de la solicitud a la que se refiere el art. 24 de la Ley le será comunicada posteriormente.

Número de solicitud:	P201730629	
Fecha de recepción:	19 April 2017, 17:10 (CEST)	
Oficina receptora:	OEPM Madrid	
Su referencia:	ES2687.3	
Solicitante:	INSTRUMENTACIÓN Y OFTALMOLOGÍA INSOFT, S.L.	
Número de solicitantes:	1	
País:	ES	
Título:	MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE EDAD DEL CRISTALINO	
Documentos enviados:	Descripción.pdf (8 p.) Reivindicaciones-1.pdf (2 p.) Dibujos-1.pdf (3 p.) Resumen-1.pdf (1 p.) OLF-ARCHIVE.zip	package-data.xml es-request.xml application-body.xml es-fee-sheet.xml feesheet.pdf request.pdf
Enviados por:	C=ES,O=PONS CONSULTORES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL SA,2.5.4.97=#0C0F56415445532D413238373530383931,CN=50534279J ANGEL PONS (R: A28750891),SN=PONS ARIÑO,givenName=ANGEL,serialNumber=IDCES-50534279J,descripcion=Ref:AEAT/AEAT0297/PUESTO 1/40639/05102016091930	
Fecha y hora de recepción:	19 April 2017, 17:11 (CEST)	
Codificación del envío:	04:A5:85:26:ED:05:6E:4B:40:66:9A:F5:5F:5E:74:75:59:89:6E:7A	

318

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

**AVISO IMPORTANTE**

Las tasas pagaderas al solicitar y durante la tramitación de una patente o un modelo de utilidad son las que se recogen en el Apartado "Tasas y precios públicos" de la página web de la OEPM ([http://www.oepm.es/es/propiedad\\_industrial/tasas/](http://www.oepm.es/es/propiedad_industrial/tasas/)). Consecuentemente, si recibe una comunicación informándole de la necesidad de hacer un pago por la inscripción de su patente o su modelo de utilidad en un "registro central" o en un "registro de internet" posiblemente se trate de un fraude.

La anotación en este tipo de autodenominados "registros" no despliega ningún tipo de eficacia jurídica ni tiene carácter oficial.

En estos casos le aconsejamos que se ponga en contacto con la Oficina Española de Patentes y Marcas en el correo electrónico [informacion@oepm.es](mailto:informacion@oepm.es).

ADVERTENCIA: POR DISPOSICIÓN LEGAL LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA SOLICITUD PODRÁN SER PUBLICADOS EN EL BOLETÍN OFICIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL E INSCRITOS EN EL REGISTRO DE PATENTES DE LA OEPM, SIENDO AMBAS BASES DE DATOS DE CARÁCTER PÚBLICO Y ACCESIBLES VÍA REDES MUNDIALES DE INFORMÁTICA. Para cualquier aclaración puede contactar con la O.E.P.M.

/Madrid, Oficina Receptora/

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29



(1) MODALIDAD:	PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD	<input checked="" type="checkbox"/>
(2) TIPO DE SOLICITUD:	PRIMERA PRESENTACION SOLICITUD DIVISIONAL CAMBIO DE MODALIDAD TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA PCT: ENTRADA FASE NACIONAL	<input checked="" type="checkbox"/>
(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:	MODALIDAD: N.º SOLICITUD: FECHA SOLICITUD:	
4) LUGAR DE PRESENTACION:		OEPM, Presentación Electronica
(5-1) SOLICITANTE 1:	DENOMINACION SOCIAL: UNIVERSIDAD PUBLICA  NACIONALIDAD: CODIGO PAIS: NIF/NIE/PASAPORTE: CNAE: PYME:  DOMICILIO: LOCALIDAD: PROVINCIA: CÓDIGO POSTAL: PAIS RESIDENCIA: CODIGO PAIS: TELEFONO: FAX: CORREO ELECTRÓNICO:  EMPRENDEDOR: PERSONA DE CONTACTO:  MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: INVENCION LABORAL: CONTRATO: SUCESSION:	INSTRUMENTACION Y OFTALMOLOGIA INSOFT, S.L. <input type="checkbox"/>  España ES B38252409  25 de julio nº 34 Santa Cruz de Tenerife 38 Sta. Cruz Tenerife 38004 España ES  <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	PORCENTAJE DE TITULARIDAD:	100,00 %
(6-1) INVENTOR 1:	APELLIDOS: NOMBRE: NACIONALIDAD: CODIGO PAIS: NIF/NIE/PASAPORTE:  DOMICILIO: LOCALIDAD: PROVINCIA: CÓDIGO POSTAL: PAIS RESIDENCIA: CODIGO PAIS:	GONZÁLEZ DE LA ROSA MANUEL ANTONIO España ES 41971604-P  25 de julio nº 34 Santa Cruz de Tenerife 38 Sta. Cruz Tenerife 38004 España ES

320

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

(6-2) INVENTOR 2:	TELEFONO: FAX: CORREO ELECTRÓNICO: EL INVENTOR RENUNCIA A SER MENCIONADO:	[ ]
	APELLIDOS: NOMBRE: NACIONALIDAD: CODIGO PAIS: NIF/NIE/PASAPORTE:	GONZÁLEZ HERNÁNDEZ DANIEL España ES 45459933-L
(6-3) INVENTOR 3:	DOMICILIO: LOCALIDAD: PROVINCIA: CÓDIGO POSTAL: PAÍS RESIDENCIA: CODIGO PAIS: TELEFONO: FAX: CORREO ELECTRÓNICO: EL INVENTOR RENUNCIA A SER MENCIONADO:	25 de julio nº 34 Santa Cruz de Tenerife 38 Sta. Cruz Tenerife 38004 España ES [ ]
	APELLIDOS: NOMBRE: NACIONALIDAD: CODIGO PAIS: NIF/NIE/PASAPORTE:	GONZÁLEZ HERNÁNDEZ MARTA España ES 45459932-H
(7) TÍTULO DE LA INVENCION:		METODO DE DETERMINACION DE EDAD DEL CRISTALINO
(8) NUMERO DE INFORME TECNOLÓGICO DE PATENTES (ITP):		P
(9) SOLICITA LA INCLUSION EN EL PROCEDIMIENTO ACCELERADO DE CONCESION	SI NO	[ ] [x]
(10) EFECTUADO DEPOSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:	SI NO	[ ] [x]
(11) DEPOSITO:	REFERENCIA DE IDENTIFICACION: INSTITUCION DE DEPOSITO: NUMERO DE DEPOSITO: ORIGEN BIOLÓGICO:	
(12) RECURSO GENÉTICO:	NUMERO DE REGISTRO: NUMERO DE CERTIFICADO DE ACCESO AL RECURSO: UTILIZACION DEL RECURSO GENÉTICO: CONOCIMIENTO TRADICIONAL ASOCIADO A UN RECURSO GENÉTICO:	

321

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

(13) DECLARACIONES RELATIVAS A LA LISTA DE SECUENCIAS: LA LISTA DE SECUENCIAS NO VA MÁS ALLÁ DEL CONTENIDO DE LA SOLICITUD LA LISTA DE SECUENCIAS EN FORMATO PDF Y ASCII SON IDENTICOS	[ ]
(14) EXPOSICIONES OFICIALES: NOMBRE: LUGAR: FECHA:	
(15) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN: CODIGO PAIS: NUMERO: FECHA:	
(16) REMISIÓN A UNA SOLICITUD ANTERIOR: PAÍS DE ORIGEN: CODIGO PAIS: NUMERO: FECHA:	
(17) AGENTE DE PROPIEDAD INDUSTRIAL: APELLIDOS: NOMBRE: CÓDIGO DE AGENTE: NÚMERO DE PODER:	PONS ARIÑO ANGEL 0499/5
(18) DIRECCIÓN A EFECTOS DE COMUNICACIONES: SOLO EN CASO DE DIRECCIÓN DIFERENTE DE LA INDICADA PARA EL PRIMER SOLICITANTE DOMICILIO: LOCALIDAD: PROVINCIA: CÓDIGO POSTAL: PAIS RESIDENCIA: CÓDIGO PAIS: TELEFONO: FAX: CORREO ELECTRÓNICO: MEDIO PREFERENTE DE COMUNICACIÓN	
(19) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN: DESCRIPCIÓN: REIVINDICACIONES: DIBUJOS: RESUMEN: FIGURA(S) A PUBLICAR CON EL RESUMEN: ARCHIVO DE PRECONVERSIÓN: DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN: LISTA DE SECUENCIAS PDF: ARCHIVO PARA LA BÚSQUEDA DE LS: OTROS (Aparecerán detallados):	<input checked="" type="checkbox"/> N.º de páginas: 8 <input checked="" type="checkbox"/> N.º de reivindicaciones: 6 <input checked="" type="checkbox"/> N.º de dibujos: 3 <input checked="" type="checkbox"/> N.º de páginas: 1 <input checked="" type="checkbox"/> N.º de figura(s): 1 <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N.º de páginas: <input type="checkbox"/> N.º de páginas: <input type="checkbox"/>
(20) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA REDUCCIÓN DE TASAS PARA EMPREENDEDORES PREVISTA EN EL ART. 186 DE LA LEY 24/2015 DE PATENTES Y, A TAL EFECTO, APORTA LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN ADJUNTA:	[ ]
(21) NOTAS:	
(22) FIRMA: FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE: LUGAR DE FIRMA: FECHA DE FIRMA:	505342797 ANGEL PONS (R: A28750891) MADRID 19 Abril 2017

322

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE EDAD DEL CRISTALINO**

**DESCRIPCIÓN**

6 **OBJETO DE LA INVENCION**

El objeto de la invención se enmarca en el campo de la Oftalmología.

10 Más concretamente, en este documento se detalla una solución al problema que surge a la hora de llevar a cabo la determinación de la edad o el envejecimiento del cristalino del ojo, proceso que se hace necesario en diversas ocasiones, y cuyo conocimiento permite compensar su influencia sobre el aspecto cromático del fondo de ojo.

15 A lo largo de este documento se hace referencia de manera indistinta a lente, lente humana o cristalino, siendo todos ellos nombres referidos a la estructura del ojo humano con forma de lente biconvexa que está situada tras el iris y delante del humor vítreo, cuyo propósito principal consiste en permitir enfocar objetos situados a diferentes distancias.

20 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Además de ser fundamental para el enfoque de las imágenes en la retina, el cristalino tiene la función de reducir la llegada de radiaciones de 295-400 nm a la retina, por resultar dañinas para ella. Esta función de absorción contribuye a lo largo de la vida, entre otras consecuencias, a cambios en su composición, en su densidad, en su  
25 transparencia, y en su misma capacidad de absorción de la luz en el espectro visible.

Es bien sabido que con la edad el cristalino incrementa su absorción de radiaciones azules en mucha mayor medida que el resto del espectro visible, tal y como se deduce de la lectura de *Pokorny J, Smith VC, Lutze M. Aging of the human lens. Appl Opt. 1987;26:1437-1440*. Esto induce cambios en la percepción del color a lo largo de la vida, y especialmente cuando se desarrollan cataratas.  
30

En general y especialmente en determinados pacientes, como los diabéticos, estos cambios ocurren precozmente y antes de la opacificación de la lente, y es de interés

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

clínico estudiarlos, no solo por ser indicativos de su futura evolución, sino por producir alteraciones visuales como en la percepción del color. Otra aplicación de interés asociada a estos fenómenos, es la corrección de las imágenes de fondo de ojo de los pacientes, cuyo aspecto cromático se ve influenciado por dicha absorción, así como interpretar sus alteraciones en la visión del color.

La absorción espectral de la lente (cristalino humano) ha sido estudiada de forma directa en ojos de cadáver o bien en diluciones de lentes extraídas en operaciones de cataratas, y de forma indirecta por exámenes psicofísicos (sensibilidad a la luz, por ejemplo). Es bien sabido que con la edad el cristalino incrementa su absorción de radiaciones ultravioletas y azules en mucha mayor medida que el resto del espectro. Esto induce cambios en la percepción del color a lo largo de la vida, y especialmente cuando se desarrollan cataratas.

De forma directa se ha podido determinar mediante técnicas fotométricas de reflectometría de fondo de ojo, observando globalmente la luz reflejada por este, como por ejemplo en *Delori FC, Burns SA. Fundus reflectance and the measurement of crystalline lens density. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 1996;13:215-226* o en *Xu J, Pokorny J, Smith VC. Optical density of the human lens. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 1997;14:953-960*, o bien midiendo determinadas imágenes de reflexión que pueden observarse en él (imágenes de Purkinje), obtenidas iluminándolo con luces de diferente longitud de onda.

De forma indirecta, son conocidos los métodos como el descrito en US5894340 a nombre de la Universidad de California, donde se detalla un procedimiento no invasivo para cuantificar las propiedades ópticas de la lente humana, el cristalino; procedimiento basado en el uso de una fibra óptica, basada en OMA como una herramienta de diagnóstico in vivo para la lente ocular humana. Este documento detalla los espectros de retrodispersión (*backscattering*) y fluorescencia (de aproximadamente 300 a 900 nm) obtenidos por cada una de varias longitudes de onda de excitación (de aproximadamente 300 a 600 nm) que se recogen en unos pocos segundos. La firma óptica resultante de las lentes individuales se utiliza entonces para evaluar la calidad óptica global de la lente, comparando los resultados con una base de datos de mediciones similares obtenidas a partir de un conjunto de referencia de lentes humanas normales que tienen varias

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

edades. Asimismo, se conocen estimaciones por medio de exámenes psicofísicos, sensibilidad a la luz; por ejemplo, tal y como se detalla en múltiples documentos como por ejemplo en:

- *Sample PA, Esterson FD, Weinreb RN, Boynton RM. The aging lens: in vivo assessment of light absorption in human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:1306-1311.*
- *Polo V, Pinilla I, Abecia E, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Assessment of the ocular media absorption index. Int Ophthalmol. 1996-1997;20:7-9*
- *Teikari P, Najjar RP, Knoblauch K, Dumortier D, Comut PL, Denis P, Cooper HM, Gronfier C. Refined flicker photometry technique to measure ocular lens density. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 2012;29:2469-2478.*
- *Mukherjee A, Bone RA. Lens density measurements by two independent psychophysical techniques. Eye Vis (Lond). 2016; 3:24.*

También se tiene conocimiento de documentos que detallan la determinación indirecta mediante correlación entre fluorescencia y absorción teórica como en *Broendsted AE, Hansen MS, Lund-Andersen H, Sander B, Kessel L. Human lens transmission of blue light: a comparison of autofluorescence-based and direct spectral transmission determination,* *Ophthalmol Res. 2011;46:118-124* o *Gakamsky DM, Dhillon B, Babraj J, Shelton M, Smith SD. Exploring the possibility of early cataract diagnostics based on tryptophan fluorescence. J R Soc Interface. 2011;8:1616-1621* o midiendo su capacidad de dispersión de la luz (scatering) como en *Tuft SJ, Fitzke FW, Lawrenson J, Silver J, Marshall J. Quantification of lens opacification with a commercially available lensometer. Br J Ophthalmol. 1990; 74:78-81* o bien observando cambios en el electro-retinograma, como se detalla en *van Norren D. Macaque lens absorption in vivo. Invest Ophthalmol. 1972;11:177-181.*

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

El objeto de la invención aquí descrita es estimar de manera no invasiva los cambios de absorción en el cristalino mediante el uso de los vasos centrales de la retina, en su paso por la cabeza de dicho nervio, como patrón colorimétrico; de esta manera se puede determinar la edad o envejecimiento del cristalino en cuestión. A diferencia de algunos de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734 Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ	Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA	03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO	11/05/2017 10:43:29

los métodos conocidos en el estado del arte, el método de la invención realiza una observación selectiva de la luz reflejada sobre los vasos de la cabeza del nervio óptico (papila), no la luz reflejada globalmente por el fondo de ojo; es decir el método objeto de la invención se basa en utilizar a los vasos centrales de la retina, en su paso por la cabeza de dicho nervio como patrón colorimétrico.

Los vasos del resto de la retina están situados sobre tejidos pigmentados; como la coroides, el epitelio pigmentario y los foto-receptores retinianos, y su color depende en gran parte, pero no exclusivamente, de la hemoglobina que contienen. Por el contrario, a su paso por la cabeza del nervio óptico los vasos están situados sobre una superficie reflectante blanca constituida por los axones de las células ganglionares, envueltos en mielina al penetrar en la lámina cribosa, y su color es esencialmente el de la hemoglobina, lo que significa una mayor constancia cromática interindividual. El método de la invención se basa en el estudio de las respuestas de absorción colorimétrica de los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico.

Como es sabido, la hemoglobina es el componente esencial que da color a los vasos sanguíneos; siendo su absorción mínima en el rojo e infra-rojo (por encima de 600-620nm), muy intensa en el verde (530-580 nm) y baja en el azul (por debajo de 520 nm).

Por esta razón, manteniendo constante la luz que se proyecte mediante un instrumento desde el exterior hacia el fondo de ojo, en su trayecto hacia la retina, se perderá especialmente luz azul al ser absorbida a su paso por el cristalino, de forma progresivamente creciente con la edad por el envejecimiento o deterioro de la lente.

Al incidir la luz sobre los vasos sanguíneos, la absorción será escasa en el rojo y prácticamente constante en el verde. La absorción de luz azul será menor que la de verde, y en gran parte será reflejada, teniendo que pasar de nuevo por la lente para salir del ojo y ser captada por el instrumento fotográfico o fotosensible que se utilice para medirla (por ejemplo, una cámara fotográfica o un espectrofotómetro). Al pasar en esta segunda ocasión por la lente, la luz azul será absorbida de forma preferente una vez más.

Por lo tanto, los cambios de color aparentes en las imágenes, o las medidas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
 En nombre de *ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29

espectrofotométricas que se realicen con el correspondiente instrumento adecuado, van a depender, en su mayor medida de la cantidad de luz azul absorbida en ambos trayectos, que será muy inferior a la verde o roja, siendo esta última la que llegará en mayor proporción al detector.

5

Debido a todo ello, el método de la invención no se basa en medidas absolutas sino que se analizan estos vasos en imágenes fotográficas del fondo de ojo o se analiza directamente la luz reflejada por ellos con un espectrofotómetro; de esta manera se tiene que las proporciones de radiaciones de color verde (G) y azul (B) que reflejan, por ejemplo utilizando la relación  $(G - B)/G$  o alguna similar, o bien entre las radiaciones de color rojo (R) y azul (B), por ejemplo utilizando la relación  $(R - B)/R$  u otra similar, están íntimamente relacionadas con el grado de envejecimiento del cristalino y su absorción del azul. Es decir, estas relaciones entre los componentes cromáticos de la luz reflejada serán un indicador de su absorción e indirectamente de su envejecimiento o "edad", debiendo corresponder en la mayor parte de los casos, aunque no siempre con una dependencia exacta, con la edad biológica real de los sujetos examinados.

10

15

Las relaciones también pueden venir dadas por la expresión:

$$Cte + aR + bG + cB + d((R - B)/(R + G)/2)$$

donde *Cte* es una constante y *a, b, c, d* son unos factores que deben multiplicarse por las cantidades de rojo (R), verde (G) y azul (B) observados en los vasos.

20

El método objeto de la invención permite identificar por segmentación automática la imagen de estos vasos, separándola del resto de los tejidos del fondo de ojo, para medir selectivamente su color, estableciendo relaciones entre sus componentes cromáticos que relativizan sus intensidades absolutas.

25

Cabe destacar que pueden darse diferencias entre la edad biológica del sujeto y la edad estimada del cristalino del sujeto en cuestión, y esto puede ser debido a variantes individuales, a procesos de envejecimiento anormal, o a características propias del instrumento utilizado.

30

El método de determinación de edad del cristalino aquí descrito permite conocer los cambios que produce en el aspecto de las imágenes de los tejidos del fondo de ojo a

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

partir de las medidas de absorción cromática del cristalino y, en consecuencia, estos cambios pueden utilizarse para llevar a toma decisiones con el objetivo de corregir este aspecto, transformando adecuadamente el color de estas imágenes, de manera que se obtenga una información cromática uniforme y comparable, independiente de la absorción de esta lente.

**DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Muestra una gráfica donde se aprecia la relación de dependencia entre la edad real biológica del sujeto y la edad del cristalino definida mediante el uso de fotografías tomadas con una cámara de fondo de ojo manual sencilla, usando un flash y sin dilatación pupilar.

Figura 2.- Muestra una gráfica donde se aprecia la relación de dependencia entre la edad real biológica del sujeto y la edad del cristalino obtenida haciendo uso de una iluminación más estable y más rica o intensa en radiaciones azules y verdes.

Figura 3.- Muestra sendas imágenes de los respectivos fondos de ojo de un paciente que ha sido operado de cataratas de un ojo y no operado en el otro, apreciándose las diferencias tanto en su aspecto como en los histogramas de frecuencias del rojo, verde y azul en el conjunto de ambas imágenes.

**REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

En una realización preferente del objeto de la invención se tiene una estimación directamente *in vivo* de la edad o envejecimiento del cristalino de un ojo de manera no invasiva usando técnicas fotométricas de reflectometría de fondo de ojo, pero no observando globalmente la luz reflejada por éste, sino selectivamente sobre los vasos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <a href="https://sede.ull.es/validacion/">https://sede.ull.es/validacion/</a>		
Identificador del documento: 894734		Código de verificación: fiDZI3DK
Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ		Fecha: 03/05/2017 14:32:26
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA		03/05/2017 17:04:42
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO		11/05/2017 10:43:29

de la cabeza del nervio óptico. En una posible realización alternativa se puede proceder a medir determinadas imágenes de reflexión que pueden observarse en él, obtenidas iluminándolo con luces de diferente longitud de onda. De hecho, el método para la determinación de edad del cristalino aquí descrito es de aplicación en  
 5 analizadores multiespectrales, también conocidos como hiperespectrales, usando monocromadores, espectrofotómetros, sistemas de Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (*Optical Coherent Tomography, OCT*), etc.

El método de la invención se implementó en más de 150 ojos; como resultado de la  
 10 puesta en marcha del método aquí descrito se definió una relación de dependencia que puede observarse en la figura 1, analizando fotografías tomadas con una cámara de fondo de ojo manual sencilla, usando un flash y sin dilatación pupilar.

Para ello se hace pasar un haz de luz desde el exterior hacia el fondo de ojo a través del  
 15 cristalino de manera que incide sobre los vasos sanguíneos para posteriormente identificar por segmentación automática la imagen de vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico, lo cual permite aislar los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico del resto de los tejidos del fondo de ojo, mediante borrado de dicho resto de los tejidos del fondo de  
 20 ojo en la imagen.

A continuación, se procede a medir las componentes cromáticas de la luz reflejada por los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico a consecuencia de la incidencia del haz de luz, para posteriormente determinar la edad  
 25 del cristalino a partir de una relación entre la componente cromática asociada al color azul (B) respecto a al menos una de las componentes cromáticas asociadas al color verde (G) o al color rojo (R) o a varias de ellas.

La relación resulta mejor, usando un instrumento más preciso, como el que proponemos  
 30 al implementar el objeto de la invención, que use una iluminación más estable y más rica en verde (G) y azul (B), (por ejemplo, luz de láser o diodos de ancho de banda estrecho), como se observa en la figura 2, la cual ha sido generada a partir de datos obtenidos en 45 ojos. Esto permite llevar a cabo una estimación de la edad iluminando los vasos con diodos de ancho de banda estrecho; usando una iluminación azul y verde intensa, y un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

sistema óptico confocal, inhabituales en la mayor parte de las cámaras fotográficas de fondo de ojo.

- 5 A modo de ejemplo, en la figura 3, se observan los fondos de ojo de un paciente que ha sido operado de cataratas de un ojo (a la izquierda en la figura 3) y no operado en el otro (a la derecha en la figura 3); a la visa de dicha figura 3 se puede observar que, midiendo la influencia de la absorción de la lente intraocular de un ojo y de la del propio paciente en el otro, las imágenes pueden igualarse en aspecto, evitándose dificultades de interpretación. Asimismo, en esta figura 3 se aprecian los histogramas que indican las
- 10 diferencias cromáticas entre ambas imágenes de fondo de ojo; se pueden observar en esta figura 3 los histogramas correspondientes a los colores rojo, etiquetado como (R), verde, etiquetado como (G) y azul, etiquetado como (B); los cuales se encuentran respectivamente representados en escala grises cumpliendo de esta manera con la normativa de presentación de dibujos en patentes. Por consiguiente, se tiene que en las
- 15 ventanas superiores donde se muestran los tres histogramas superpuestos: el color azul se representa en una tonalidad fuerte de gris y está etiquetado como (B), el color rojo se representa en un tonalidad media de gris y está etiquetado como (R) y el color verde se representa en un tonalidad clara de gris y está etiquetado como (G)
- 20 Adicionalmente, se puede llevar a cabo un proceso de compensación basado en relaciones proporcionales de color rojo (R), color verde (G) y color azul (B) en los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico de forma que estas sean siempre las mismas para, de esta manera, compensar en las imágenes fotográficas del fondo de ojo la influencia de la absorción espectral específica de cada
- 25 cristalino o de una lente intraocular implantada para sustituirlo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método de determinación de edad del cristalino de un ojo, método que comprende hacer pasar un haz de luz desde el exterior hacia el fondo de ojo a través del cristalino de manera que incide sobre los vasos sanguíneos, y estando el método caracterizado por que comprende:
- identificar por segmentación automática la imagen de vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico,
  - 10 • aislar los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico del resto de los tejidos del fondo de ojo,
  - medir las componentes cromáticas de la luz reflejada por los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico a consecuencia de la incidencia del haz de luz, y
  - 15 • determinar la edad del cristalino a partir de una relación entre la componente cromática asociada al color azul (B) respecto a al menos una de las componentes cromáticas asociadas al color verde (G) o al color rojo (R) o a varias de ellas.
- 20 2. Método según reivindicación 1 caracterizado por que el hacer pasar el haz de luz desde el exterior hacia el fondo de ojo a través del cristalino se realiza manteniendo constante la luz.
- 25 3. Método según reivindicación 1 caracterizado por que la relación entre la componente cromática asociada al color azul (B) y la componente cromática asociada al color verde (G) se define mediante la expresión:  $(G - B)/G$ .
- 30 4. Método según reivindicación 1 caracterizado por que la relación entre la componente cromática asociada al color azul (B) y la componente cromática asociada al color rojo (R) se define mediante la expresión:  $(R - B)/R$ .
5. Método según reivindicación 1 caracterizado por que la relación entre la componente cromática asociada al color azul (B), la componente cromática asociada al color verde (G) y la componente cromática asociada al color rojo (R) se define mediante la expresión:

331

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

$$Cte + aR + bG + cB + d((R - B)/(R + G)/2);$$

Donde:

- *Cte* es una constante, Y
  - *a, b, c, d* son unos factores que deben multiplicarse por las cantidades de rojo (R), verde (G) y azul (B) observados en los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico.
- 5
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que adicionalmente comprende realizar una compensación basada en relaciones proporcionales de color rojo (R), color verde (G) y color azul (B) en los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico, de manera que sean siempre las mismas, para compensar en las imágenes fotográficas del fondo de ojo la influencia de la absorción espectral específica del cristalino o de una lente intraocular implantada para sustituirlo.
- 10
- 15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

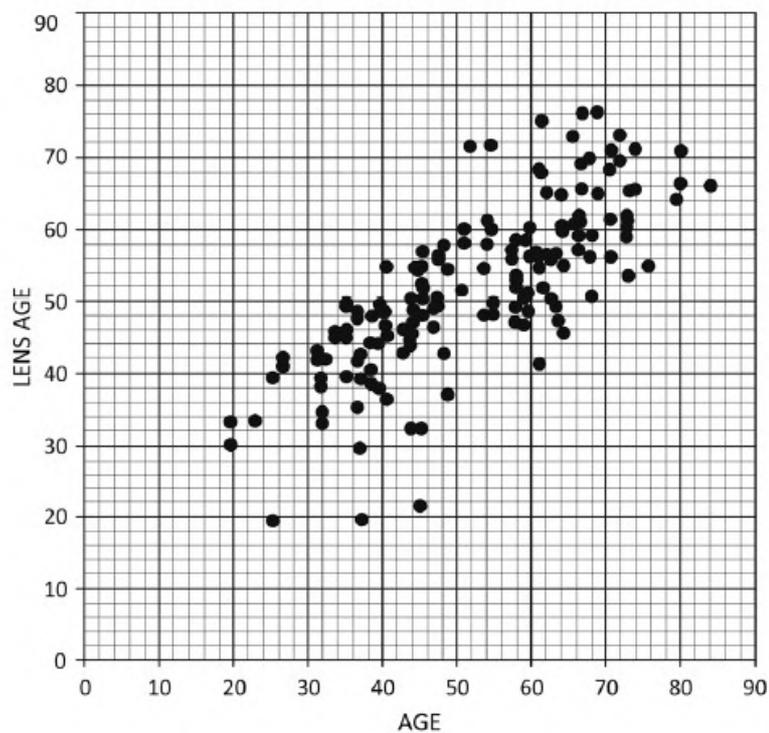
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

DIBUJOS



**FIG. 1**

333

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

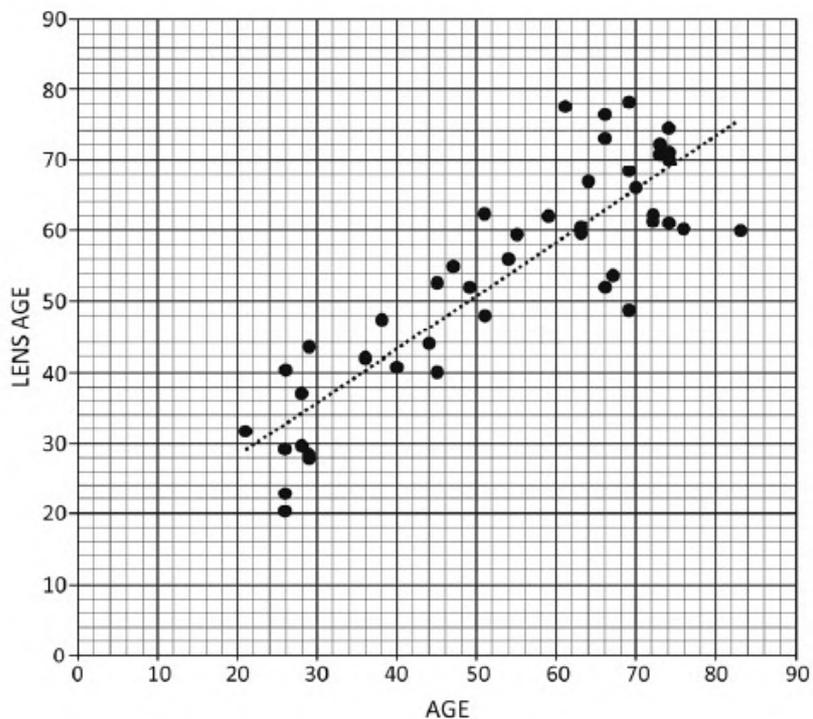


FIG. 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

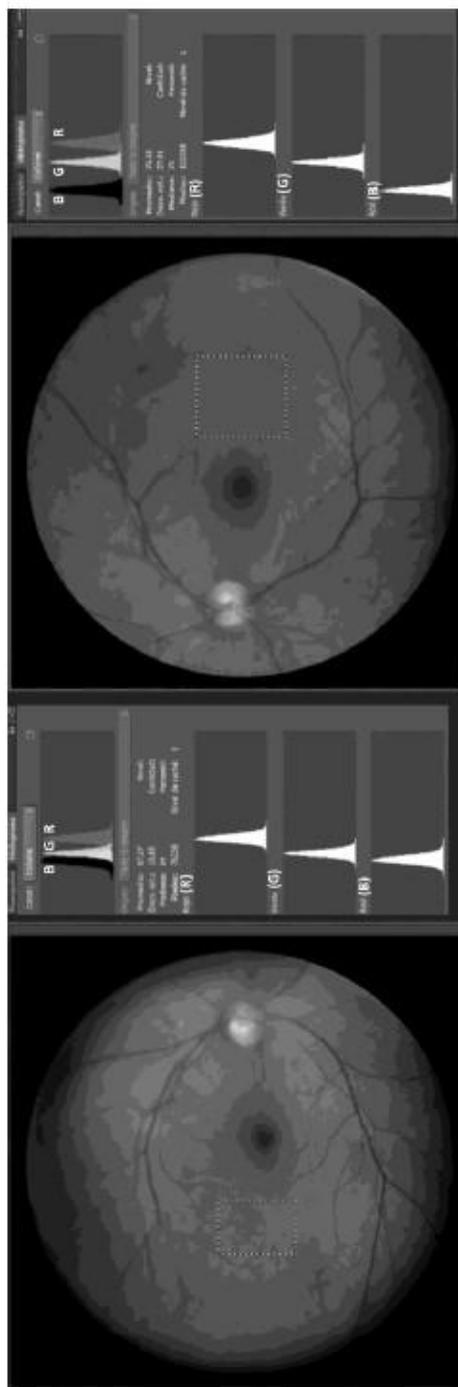
Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29



**FIG. 3**

335

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

**RESUMEN**

**MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE EDAD DEL CRISTALINO**

- 5 Se detalla en este documento un método que permite determinar *in vivo* la edad o envejecimiento de un cristalino de un ojo mediante el estudio de la absorción espectral de la lente (cristalino) humano o de primates de manera no invasiva. El método de la invención se basa en el estudio selectivo de la respuesta cromática a un haz de luz incidente y que pasa por el cristalino. Dicha respuesta cromática es la correspondiente a
- 10 la absorción espectral de los vasos sanguíneos centrales de la retina a su paso por la cabeza del nervio óptico. La respuesta cromática de dichos vasos sanguíneos permite, mediante una relación establecida, determinar la edad del cristalino en cuestión; pudiendo esta coincidir o no con la edad biológica del sujeto.

336

.....

La aplicación patentada ha sido incorporada al programa Laguna ONhE, comercializado por la empresa MiiS de Taiwan, según contrato cuya primera y última páginas se adjuntan a continuación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: **UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **MARTA GONZALEZ HERNANDEZ**

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA**

03/05/2017 17:04:42

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**  
En nombre de **ERNESTO PEREDA DE PABLO**

11/05/2017 10:43:29

**TECHNOLOGY LICENSE AGREEMENT**

This License Agreement is made in Santa Cruz de Tenerife and Taipei on April 30, 2015

**BY AND BETWEEN**

On the one part, **INSTRUMENTACIÓN Y OFTALMOLOGÍA, S.L.**, a company duly incorporated and existing under the laws of the Kingdom of Spain, with corporate domicile at Av. Veinticinco de Julio 34, 34004 Santa Cruz de Tenerife, Canary Islands, Spain, represented herein by the joint and several director of the company Mr. Manuel González de la Rosa, (**hereinafter, "INSOFT" or the "LICENSOR"**), and

On the other part, **MEDIMAGING INTEGRATED SOLUTION, INC.**, a company duly incorporated, with corporate domicile at 1F, No. 7 , R&D Rd. II, Hsinchu Science Park, Hsinchu, Taiwan 30076, R.O.C., represented in the present act by the Chief Executive Officer Mr. Stefan Cheng, (**hereinafter, "MiiS" or the "LICENSEE"**).

Both companies, which shall hereinafter be collectively referred to as the Parties, mutually acknowledge their legal capacity to enter into this Technology License Agreement ("the Agreement") and commit themselves, and to this effect

337

**WITNESSETH:**

- I. Whereas *Laguna ONhE Program* (hereinafter, the "TECHNOLOGY") is a combination of software, algorithm, technical information and know-how (patentable or not) which provides a method and device to measure the quantity of hemoglobin in the optic nerve head by means of colored photographs as further described in Annex 1.
- II. Whereas LICENSOR is the author of the *Laguna ONhE Program*, and the holder of the copyright of the same.



LICENSOR

- 2 -



LICENSEE

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA

03/05/2017 17:04:42

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA  
 En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO

11/05/2017 10:43:29

notwithstanding the Taiwanese mandatory procedural rules on judicial venue and conflict of laws.

In witness whereof, the Parties have caused this Agreement to be duly executed by their respective duly authorized representatives as of the date expressed in the heading.

**LICENSOR**  
**BY: INSTRUMENTACIÓN Y**  
**OFTALMOLOGÍA, S.L**



Mr. Manuel González de la Rosa

**LICENSEE**  
**BY: MEDIMAGING INTEGRATED**  
**SOLUTION, INC**



Mr. Stefan Cheng

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.  
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 894734

Código de verificación: fiDZI3DK

Firmado por: *UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de MARTA GONZALEZ HERNANDEZ*

Fecha: 03/05/2017 14:32:26

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de JOSE FRANCISCO SIGUT SAAVEDRA*

03/05/2017 17:04:42

*UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA*  
*En nombre de ERNESTO PEREDA DE PABLO*

11/05/2017 10:43:29