



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ

PROGRESIÓN EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE
ÁNGULO ABIERTO DETECTADO MEDIANTE GROSOR
DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS Y CAPA DE
CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES POR OCT
SPECTRALIS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
OFTALMOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA ITZEL GUERRERO MORENO



ASESORES
DRA. DANIELA SÁNCHEZ PEREDA
DR. JOSÉ FRANCISCO ORTEGA SANTANA

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias y agradecimientos

A mis padres, Rocío y Juan, por darme las herramientas, su amor y apoyo incondicional para alcanzar mis metas y sueños, por caminar junto a mí desde siempre, por ser un gran ejemplo a seguir, por ser mis consejeros y mis mejores maestros de vida. Este logro más es por y siempre para ustedes.

A mi novio, Ernesto, quien se ha mantenido presente desde el inicio de este trabajo, apoyándome, haciendo más llevaderos los días difíciles, demostrándome su amor y cariño día a día, compartiendo logros juntos, quien en poco tiempo me ha ayudado a mejorar y crecer como persona y pareja.

A mis mejores amigas, Vero y Paty, con quienes he compartido risas, llantos, logros y derrotas desde hace ya muchos años, que aunque están lejos, me enseñan cada día el verdadero significado de la amistad y se mantienen siempre presentes y orgullosas de cada paso.

A mis asesores, Dani Sánchez y Dr. Ortega, por sus consejos, apoyo, tiempo invertido y por ser un gran ejemplo a seguir.

A mis maestros y compañeros, por acompañarme en esta formación y aportar momentos, conocimientos y experiencias inolvidables en este camino.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 El nervio óptico	2
2.2 Glaucoma de ángulo abierto	3
2.3 Glaucoma y OCT Spectralis	7
3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
3.1 Justificación	13
3.2 Pregunta de investigación	13
3.3 Planteamiento del problema	14
3.4 Objetivos generales	14
3.5 Objetivos específicos	14
3.6 Hipótesis	15
4. METODOLOGÍA	
4.1 Descripción operativa del estudio	15
4.2 Análisis estadístico	15
4.3 Diseño del estudio	16
4.4 Variables	16
5. CRITERIOS	
5.1 De inclusión	19
5.2 De exclusión	19
5.3 De eliminación	20
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	24
8. CONCLUSIONES	29
9. APÉNDICE	
9.1 Responsabilidades éticas	29

9.2 Financiación	30
10. REFERENCIAS	30

PRESENTACIÓN

Título

Progresión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto detectado mediante grosor de capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares maculares por OCT Spectralis.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Adriana Itzel Guerrero Moreno

Residente de tercer año, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

ASESORES

Dr. José Francisco Ortega Santana

Médico Cirujano Oftalmólogo, Especialista en Glaucoma, Jefe del servicio de Glaucoma, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

Dra. Daniela Sánchez Pereda

Médico Cirujano Oftalmólogo, Especialista en Glaucoma, Adscrito del servicio de Glaucoma, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz

1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica caracterizada por la pérdida de células en la capa de fibras nerviosas y el daño anatómico suele preceder al funcional. Actualmente existen técnicas de imagen para llevar a cabo el diagnóstico de glaucoma, siendo la OCT una de ellas, la cual se basa en el principio de interferometría de baja coherencia.

El seguimiento y la temprana detección de progresión estructural es esencial para el manejo de los pacientes con glaucoma en cualquier estadio. Clásicamente, la valoración de los cambios progresivos en el disco óptico y en la CFN son parte de esta misma. La disminución progresiva de un área de la CFN en los meridianos superotemporal e inferotemporal, es probablemente un marcador de progresión más confiable, siendo confirmado en por lo menos dos estudios consecutivos.

La progresión de células ganglionares a veces precede al adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas y suele ser mayor en pacientes denominados como progresores. En el glaucoma temprano, la OCT da información de mayor significancia comparada con los campos visuales. En glaucomas avanzados, el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas peripapilar evaluada por OCT, hace un efecto piso, mientras que el grosor de células ganglionares continúa mostrando adelgazamiento conforme la enfermedad va avanzando.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 El nervio óptico

El nervio óptico es el II de los pares craneales, consta de un tracto de fibras de aproximadamente 1.2 millones de axones, formado por axones de células ganglionares y glía, rodeado por vainas meníngeas, cuya función es transportar las sensaciones visuales al sistema nervioso central. ⁽¹⁾ Consta de 4 porciones: Intraocular, la cual contiene a la papila, región prelaminar, laminar y postlaminar; porción intraorbitaria, donde el nervio queda comprendido en el anillo de Zinn; porción intracanalicular, donde atraviesa el foramen óptico; porción intracraneal, comprendido entre el foramen y el quiasma óptico. ⁽²⁾

Los vasos del nervio óptico comparten con los de la retina las propiedades fisiológicas de la autorregulación. Cuando la arteria central de la retina pasa a través de la lámina cribosa el grosor de la pared disminuye y se pierde la lámina elástica interna y la capa muscular media se hace incompleta. Las ramas de la arteria retiniana en el ojo son, por tanto, grandes arteriolas. Debido a la autorregulación, el índice de flujo sanguíneo en el nervio óptico no se ve muy afectado por la PIO, mientras que el flujo sanguíneo de la coroides disminuye cuando aumenta la PIO. ⁽³⁾

Las arteriolas retinianas autorregulan su flujo sanguíneo y reaccionan con una vasoconstricción generalizada ante un aumento de la presión arterial que no es un arco reflejo, ya que las arteriolas retinianas carecen de inervación simpática.

Se debe a una respuesta automática y propia de las células musculares lisas de la pared arteriolar. Esta vasoconstricción permite mantener la presión de perfusión sanguínea dentro de los límites normales frente a un estímulo hipertensivo, para hacer frente a elevaciones tensionales sanguíneas transitorias y discretas, y evitar el daño de la pared vascular y del tejido retiniano circundante. (4)

El flujo axoplásmico de las células ganglionares es una corriente metabólica activa, con circulación intraaxónica de líquido y partículas para transporte y reciclaje de energía y crecimiento. Es bidireccional y presenta entre sus funciones la de intervenir en la producción de ATP, indispensable en la fisiología neuronal. Asimismo, puede ser utilizado para el transporte de agentes patógenos, como virus y neurotoxinas, hasta las neuronas. La dirección normal es, sobre todo, anterógrada desde el cuerpo celular hasta las sinapsis y, en menor medida, retrógrado. Cuando se bloquea se producen localmente acúmulos de la sustancia transportada y posteriormente la muerte de la neurona. (5)

2.2 Glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma es una neuropatía óptica bilateral, de causa multifactorial, caracterizada por cambios en el nervio óptico y pérdida de células en la capa de fibras nerviosas, acompañada o no de hipertensión ocular (6), produciendo atrofia del nervio óptico, muerte progresiva de células ganglionares y capa de fibras nerviosas retinianas, aumento de excavación papilar y deterioro secuencial del campo visual con patrones característicos. (7)

Representa la segunda causa de ceguera en el mundo, después de la catarata, y la segunda causa más frecuente entre los mayores de 40 años en países occidentales. ⁽⁸⁾ Se estima que en este año el número de personas con glaucoma incrementa a 79.6 millones y 111.8 millones en 2040. ⁽⁹⁾ Se considera que alrededor del 50% de los casos en países occidentales no están diagnosticados. Del 1.1 al 3% de sujetos de raza blanca podrían estar afectados, mientras que entre las personas de raza negra este porcentaje podría alcanzar del 4.2 al 8.8% de la población. En Europa, entre un 0.41 y 1.86% de las personas dentro del rango de edad de 40 a 65 años pueden estar afectadas, incrementándose hasta el 3% en mayores de 75 años. ⁽¹⁰⁾ Las repercusiones económicas y sociales que conlleva son enormes, por lo que hoy representa un problema de salud pública. ⁽¹¹⁾

La Academia Americana de Oftalmología define a la sospecha de glaucoma como aquel individuo con características clínicas o conjunto de factores de riesgo que implican un riesgo mayor para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), las cuales incluyen ⁽¹²⁾:

Apariencia sospechosa de la cabeza del nervio óptico y capa de fibras nerviosas

- Incremento de la relación copa/disco
- Relación copa/disco asimétrica
- Muesca o adelgazamiento del anillo neuroretiniano
- Hemorragia en disco o astilla
- Defecto de la capa de fibras nerviosas

Campos visuales sospechosos de daño glaucomatoso en ausencia de signos clínicos o de otras neuropatías

- Defecto arqueado
- Escalón nasal
- Escotoma paracentral
- Defecto altitudinal
- Incremento de la desviación media

Hipertensión ocular consistente con campos visuales, fibras nerviosas y cabeza de nervio óptico normales.

Ausencia de pseudoexfoliación, dispersión pigmentaria y recesión angular traumática

Dentro de los glaucomas de ángulo abierto, se incluyen el primario de ángulo abierto, glaucoma por pseudoexfoliación, glaucoma pigmentario, glaucoma secundario a esteroides, entre otros.

El glaucoma primario de ángulo abierto es el más frecuente. Los factores de riesgo para desarrollarlo son la hipertensión ocular, la edad, el antecedente heredofamiliar positivo, hipertensión arterial, excavación papilar amplia, grosor corneal central, miopía alta y enfermedades sistémicas, como son la Diabetes mellitus, fenómenos vasoespásticos como migraña y síndrome de Raynaud, entre otros. (11)

Tradicionalmente, se han estudiado dos teorías de daño al nervio óptico: mecánica y vascular. El factor mecánico sostiene que el daño principal de los axones que pasan por la lámina cribosa del nervio óptico es por una deflexión mecánica en forma de un estrangulamiento parcial, ya que, al aumentar la presión intraocular, hay un abombamiento posterior de la lámina cribosa, lo cual impide el libre movimiento de sustancias que van del cuerpo celular a las dendritas. ⁽¹³⁾ Este movimiento llamado flujo axoplásmico y tiene dos direcciones, uno rápido que va en dirección de la retina hacia el cuerpo geniculado externo, y uno lento, que va en sentido opuesto. Este último es muy importante puesto que a través de este mecanismo llegan las neurotrofinas desde el cuerpo geniculado lateral y sistema nervioso central hasta las células ganglionares retinales y que al interrumpirse produce muerte de estas últimas. ⁽¹⁴⁾

La teoría vascular sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. Se piensa que la presión intraocular elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico, causando daño isquémico, con la subsecuente apoptosis. Una fase de isquemia seguida de restauración del suplemento sanguíneo normal puede causar daño a las células ganglionares con producción de radicales libres. ⁽¹⁵⁾

El flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de los siguientes factores: resistencia al flujo, presión sanguínea, presión intraocular y viscosidad de la sangre. Una disminución de la presión arterial o un incremento de la presión

intraocular reduce la presión de perfusión de la cabeza del nervio óptico. La resistencia vascular puede estar incrementada por defecto de autorregulación, disfunción autonómica o disfunción endotelial. Defectos de autorregulación, desregulación vascular o una circulación vasoespástica ha sido encontrada frecuentemente en pacientes con glaucoma. (16)

Las mutaciones de diferentes genes como MYOC, OPTN, WDR36, también se han visto implicada en la etiología de la enfermedad. Actualmente se estudian otros factores genéticos, sin embargo, las teorías no son excluyentes y probablemente estos y otros factores etiopatogénicos participan en distinto grado en cada individuo, ofreciendo una considerable variedad de expresiones clínicas de la enfermedad. (17)

El diagnóstico se basa principalmente en la determinación de la presión intraocular, la evaluación de la estructura anatómica del ángulo anterior, la evaluación de la papila óptica y la capa de fibras, así como la evaluación del campo visual, existiendo diferentes técnicas disponibles que se diferencian en su precisión, en la dificultad de realización y/o en sus costos. (18)

2.3 Glaucoma y OCT Spectralis

El glaucoma puede resultar en una pérdida visual irreversible, por lo tanto, el detectar la progresión de esta enfermedad es de vital importancia. Los campos

visuales han sido utilizados como el estudio de elección para determinar la progresión en glaucoma, sin embargo, la detección de la degeneración glaucomatosa de la red de fibras nerviosas retinianas es de crucial importancia ya que ésta precede a la atrofia del disco óptico y a la disminución de la agudeza visual. (19)

El daño anatómico precede al funcional, donde se han de perder de forma progresiva de 30 a 50% de células ganglionares y de la capa de fibras nerviosas antes de que exista alguna anomalía en estudios de campimetría automatizada, de aquí la importancia de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de fibras nerviosas ya que, realizado de manera oportuna y con una adecuada interpretación, nos permite hacer un diagnóstico precoz en pacientes con alto riesgo de glaucoma. (20)

La OCT ha sido utilizada para la evaluación cuantitativa estructural de parámetros como la capa de fibras nerviosas (CFN) peripapilares y las células ganglionares maculares. Su principio físico se basa en la interferometría de baja coherencia y la habilidad de diferenciar las diferentes capas de la retina en función de su reflectividad y el diferente tiempo de retraso. (20,21) Permite obtener imágenes de alta resolución, de 2.5 a 10 μm de las estructuras oculares, con la ventaja de ser en tiempo real, de modo no invasivo y sin contacto. (21)

Las imágenes bidimensionales obtenidas con la OCT son análogas a la ultrasonografía modo B, en el hecho de que son formadas mediante la suma de múltiples imágenes lineales modo A que se combinan para producir una imagen bidimensional. Esto permite un análisis de profundidad máximo e imágenes de alta calidad de las capas de los tejidos. ⁽²²⁾

La OCT Spectralis usa un láser diodo luminiscente para archivar 27,000 escaneos tipo A por segundo. El círculo del disco óptico se extiende sobre un área de $6 \times 6 \text{ mm}^2$, cubriendo el disco óptico y la retina peripapilar. Un algoritmo detecta automáticamente el centro del disco óptico y posiciona un círculo de 3.46 mm alrededor del mismo en el mapa de grosor de CFN, ⁽²³⁾ realizando un análisis rápido con 3 escaneos circunferenciales en 1.92 segundos, analizando un total de 256 puntos en cada escaneo, comparando el resultado con una base de datos normalizada, así mismo realiza un análisis estándar con un único escaneo circular de 3.4 mm alrededor del disco óptico y analiza un total de 512 puntos. Los cuadrantes superior e inferior son definidos entre $45\text{-}135^\circ$ y $225\text{-}315^\circ$ respectivamente. ^(22,23)

La OCT Spectralis está evolucionando rápidamente con una velocidad de escaneo más rápido, adquisición de patrones de imágenes en 3D, un registro reproducible y algoritmos de segmentación avanzados. ⁽²⁴⁾ Su utilidad clínica en glaucoma se enfoca primero en la evaluación de CFN, puesto que permite una evaluación completa de todos los axones de células ganglionares cercano a la

cabeza del nervio óptico. Sin embargo, la variabilidad de estructuras adyacentes y la presencia de patologías coexistentes pueden afectar la medición. (25)

La capacidad de la OCT Spectralis para discriminar entre ojo sanos y ojos con glaucoma usando el promedio de grosor de CFN se ha reportado que tiene un área bajo la curva de 0.9. sin embargo, esta habilidad depende de la severidad de la enfermedad, siendo mayor discriminando entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma avanzado. (26) Se ha demostrado que el grosor de CFN es mejor parámetro que cualquiera en relación a la cabeza del nervio óptico, como lo son el área de disco, borde del disco, relación copa disco, volumen de copa, entre otros, especialmente en estadios tempranos de glaucoma y en pacientes con glaucoma y discos ópticos pequeños. (27)

La disminución progresiva de un área de la CFN en los meridianos superotemporal e inferotemporal, es probablemente un marcador de progresión más confiable, relevante y más fácil de visualizar, y su evaluación debe enfocarse en la búsqueda de mayor adelgazamiento en defectos preexistentes, profundización de defectos o nuevos defectos. Es esencial confirmar la detección de cualquier defecto de la capa de fibras nerviosas por OCT en al menos dos estudios consecutivos. (28)

El rendimiento mejorado de la OCT Spectralis permite la evaluación de los parámetros maculares para la evaluación del glaucoma ya que ésta tiene la mayor

concentración de células ganglionares en la retina, constituyendo el 30-35% del grosor en esta área, por lo tanto, la pérdida de estas células puede detectarse más fácilmente.⁽¹⁴⁾ La progresión de células ganglionares a veces precede al adelgazamiento de la CFN y suele ser mayor en pacientes denominados como progresores. Se ha demostrado que la medición de las células ganglionares y la capa plexiforme interna tienen mejor habilidad diagnóstica que el grosor de la CFN en glaucoma temprano y habilidad similar para glaucoma moderado y severo. ⁽²⁹⁾

La detección simultánea de progresión en pacientes con glaucoma mediante mediciones estructurales y funcionales es importante. Los consensos han establecido que estas dos mediciones deben de realizarse por igual para la óptima evaluación de progresión, sin embargo, la perimetría es una medición subjetiva de daño glaucomatoso, propenso a gran variabilidad y poca sensibilidad, sabiendo que una reducción significativa en la células ganglionares puede ocurrir antes de un defecto en el campo visual y la pérdida estructural puede preceder una pérdida de función detectable hasta por 5 años. ⁽³⁰⁾ La capa de fotorreceptores no cambia en el glaucoma, por lo tanto, la pérdida en el grosor retiniano es atribuido a la pérdida de células ganglionares y de la CFN. ⁽³¹⁾

La capacidad de detectar progresión con la campimetría automatizada comparado con la OCT es influenciada por el estadio de la enfermedad. En el glaucoma temprano, la OCT da información de mayor significancia comparada con los campos visuales, sin embargo, en estadios más avanzados son de mayor importancia estos últimos. ⁽³²⁾

La OCT es capaz de detectar progresión en un periodo corto de tiempo, tanto en glaucoma perimétrico como preperimétrico. Los cambios progresivos en el grosor de la CFN pueden ser identificados objetivamente mediante mediciones seriadas con la OCT y puede ser predictivo de progresión en los campos visuales automatizados (CVA). En lo general, se ha aceptado que el Índice de Campo Visual (VFI) da mayor información en el glaucoma ya establecido, especialmente en estadios moderados y avanzados.⁽³³⁾ En glaucomas avanzados, el adelgazamiento de la CFN peripapilar evaluada por OCT, hace un efecto piso, mientras que el grosor de células ganglionares continúa mostrando adelgazamiento conforme la enfermedad va avanzando, lo que sugiere un mejor indicador para progresión, además de que tiene una excelente reproductibilidad entre observadores a largo plazo, lo que mejora su confiabilidad. ⁽³⁵⁾ Se ha encontrado que el promedio de grosor de la CFN tiene el valor más alto de área bajo la curva en glaucoma perimétrico temprano y avanzado para el diagnóstico de daño glaucomatoso. Combinando los dos criterios de mínimo 1 sector anormal, limítrofe o fuera de límites normales, se logra una sensibilidad de 98.4% y una especificidad de 87.1 a 88.9% en la detección de glaucoma. ⁽³⁵⁾

3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

3.1 Justificación

El glaucoma, al ser una enfermedad crónica y progresiva, requiere el seguimiento continuo con estudios funcionales y estructurales. La campimetría es una prueba funcional, la cual ha sido hasta ahora el pilar fundamental del diagnóstico y seguimiento de glaucoma, sin embargo, el principal problema con el que se enfrenta el oftalmólogo para el diagnóstico de éste y su progresión mediante campimetría es que se realiza bajo cierto grado de subjetividad, pues al ser una prueba de carácter funcional, su concreta realización depende en gran parte del grado de atención y visión del paciente en el momento. Por lo tanto, es necesario evaluar la utilidad de la OCT como marcador de progresión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto con la finalidad de establecer si es una herramienta confiable para valorar por sí sola el grado de daño y progresión en esta enfermedad.

3.2 Pregunta de investigación

¿Los cambios en la capa de fibras nerviosas peripapilares y en la capa de células ganglionares maculares medidos por OCT son comparables con Campos Visuales Automatizados, y útiles como marcadores de progresión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto?

3.3 Planteamiento del problema

La Tomografía de Coherencia Óptica y los Campos Visuales Automatizados son estudios estructurales y funcionales respectivamente para el diagnóstico de glaucoma y puesto que se ha considerado a este último como el indicador estándar de progresión, es importante evaluar los cambios de la capa de fibras nerviosas peripapilares y la capa de células ganglionares maculares como otro marcador confiable de progresión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

3.4 Objetivos generales

Evaluar la relación entre los cambios progresivos estructurales de la capa de fibras nerviosas peripapilares y de la capa de células ganglionares maculares medidos por OCT Spectralis y los cambios funcionales con el Índice de Campo Visual (VFI) y desviación de la media (DM) por campimetría automatizada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

3.5 Objetivos específicos

Establecer la utilidad de la OCT como marcador de progresión confiable en glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma por pseudoexfoliación, glaucoma secundario a esteroides y glaucoma pigmentario.

Establecer la utilidad de la OCT en el seguimiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto en cualquier estadio.

3.5 Hipótesis

Los cambios de la capa de fibras nerviosas peripapilares y de la capa de células ganglionares maculares medidos por OCT sí son comparables con marcadores de Campos Visuales Automatizados, y útiles como marcadores de progresión en pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

4. METODOLOGÍA

4.1 Descripción operativa del estudio

Se realizó un muestreo no probabilístico, de tipo intencional o de conveniencia, donde la población de estudio son pacientes con glaucoma de ángulo abierto, primario o secundario, diagnosticados a partir de enero 2018 en el departamento de Glaucoma del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz.

Al identificar pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se analizará el grosor de capa de fibras nerviosas y la capa de células ganglionares maculares centrales por OCT Spectralis y se comparará con el VFI y DSM de los Campos Visuales Automatizados; los datos se registrarán en una base de datos y se analizarán con el programa GraphPad Prism Versión 8, destacando resultados con significancia estadística.

4.2 Análisis estadístico

Se estableció la normalidad de cada variable mediante la prueba D'Angostino & Pearson, encontrando una distribución normal de las mismas. La

comparación de las variables cuantitativas, con distribución normal, se realizó con prueba t de Student.

4.3 Diseño del estudio

Estudio analítico, descriptivo, retrospectivo y transversal.

4.4 Variables

Variable	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de medición	Definición descriptiva	Definición operativa
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino	Sexo del paciente	Sexo del paciente
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Edad del paciente	Edad del paciente
Tipo de glaucoma de ángulo abierto	Cualitativa	Nominal	GPAA Glaucoma pigmentario Glaucoma PSX Glaucoma por esteroides	Diagnóstico del paciente	Enfermedad progresiva con cambios estructurales y funcionales, en pacientes mayores de 40 años, con

					ángulo abierto
Grosor de capa de fibras nerviosas	Cuantitativa	Continua	Micras	Grosor en micras del grosor de capa de fibras nerviosas por OCT Spectralis, dividido en sectores	Grosor en micras del grosor de capa de fibras nerviosas por OCT Spectralis, realizando un escaneo circular tomando la zona del nervio óptico como referencia, dividido, a su vez, en sectores
Grosor de capa de	Cuantitativa	Continua	Micras	Grosor en micras de la	Grosor central en

células ganglionares				capa de células ganglionares por OCT Spectralis, en su región central	micras de la capa de células ganglionares por OCT Spectralis, realizando un escaneo en sentido horizontal en la zona macular.
Visual Field Index	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Porcentaje que indica el remanente del campo visual del paciente.	Porcentaje que indica el remanente del campo visual del paciente.
Desviación media	Cuantitativa	Continua	Decibeles	Diferencia de sensibilidad de cada punto	Diferencia entre el valor de la sensibilidad media de un

				explorado en el campo visual con respecto a su valor normal en personas de la misma edad.	paciente y la sensibilidad normal de los puntos examinados.
--	--	--	--	---	---

5. CRITERIOS

5.1 De inclusión

- Pacientes mayores de 40 años.
- Diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto de mínimo 2 años de evolución.
- Contar con 2 OCT Spectralis al año como mínimo.
- Contar con 2 Campos Visuales Automatizados al año como mínimo, con cualquier grado de daño campimétrico, donde se evidencie progresión de la enfermedad.

5.2 De exclusión

- Pacientes con diagnóstico diferente a glaucoma de ángulo abierto.

- Pacientes que no cuenten con criterios de progresión en Campos Visuales Automatizados.
- Pacientes con glaucoma avanzado, en los cuales, por mala agudeza visual, no sea posible realizar campimetría automatizada.
- Pacientes con OCT Spectralis de baja calidad.
- Pacientes con Campos Visuales Automatizados no confiables.
- Cualquier patología macular que altere el análisis de capa de células ganglionares por OCT.

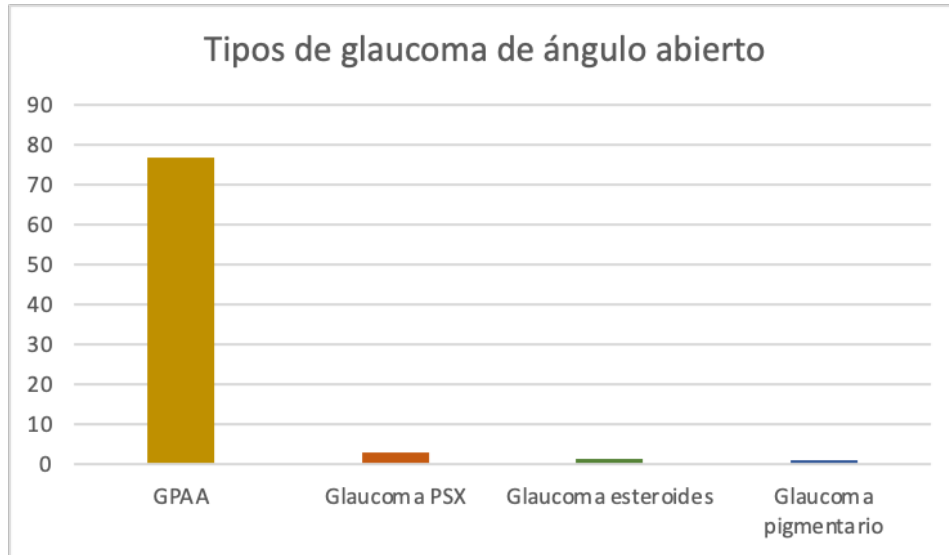
5.3 De eliminación

- Pacientes con pérdida de seguimiento.
- Pacientes con segunda campimetría no confiable.
- Pacientes con segunda OCT de baja calidad.

6. RESULTADOS

Se contó con un universo de 84 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, es decir, 168 ojos. Se incluyeron 59 mujeres y 25 hombres, con un rango de edad de 46 a 92 años.

Los tipos de glaucoma incluidos fueron, glaucoma de ángulo abierto (n=76), glaucoma por pseudoexfoliación (n=4), glaucoma secundario a esteroides (n=3) y glaucoma pigmentario (n=1).



Por estadificación de daño campimétrico, se incluyeron 110 pacientes con daño leve, 24 con daño moderado y 34 con severo.

Para evaluar progresión de glaucoma con OCT de todos los pacientes incluidos, inicialmente se realizó una comparación del grosor de capa de fibras nerviosas por sectores, tomando en cuenta dos OCT Spectralis, separados por un intervalo de 6 meses entre cada uno, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en cada uno de ellos. El sector temporal inferior fue el que mayor progresión presentó, seguido del sector nasal superior. Posteriormente y de la misma manera anteriormente descrita, se evaluó el grosor de capa de células ganglionares maculares, en su región central, encontrando una diferencia estadísticamente significativa para progresión en 6 meses. (Tabla 1)

Respecto a los campos visuales, el VFI promedio inicial fue de 84.07% (p <0.0001, DE 19.90) y el VFI 6 meses después fue de 77.65% (p <0.0001, DE 23.41) con un promedio de diferencia entre ellos de 6.417% (p 0.0071). La media de la DM inicial fue de -7221 (DE 10.23) y final de -8.799 (DE 8.019), con una diferencia de 1.578 dB (p 0.0058, DE 7.324).

Tabla 1. Diferencia en 6 meses de grosor de CFN por sectores y células ganglionares en región central por OCT Spectralis.

	Promedio de diferencia (micras)	Desviación estándar	Valor de p*
Temporal inferior	8.012	12.85	<0.0001
Nasal superior	8.007	12.90	<0.0001
Nasal inferior	7.744	9.807	<0.0001
Nasal	5.696	9.854	<0.0001
Temporal superior	4.887	6.808	<0.0001
Temporal	3.619	6.859	<0.0001
Células ganglionares	0.982	1.386	<0.0001

* t de Student

De forma más específica, se realizó la misma comparación con cada tipo de glaucoma. (Tabla 2) El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto se comportó de forma muy similar a los resultados generales, el sector temporal inferior fue el que mayor adelgazamiento presentó en 6 meses y se pudo evidenciar progresión tanto en campos visuales como en todos los sectores de la CFN y en la capa de células ganglionares maculares centrales, con resultados estadísticamente significativos

El glaucoma por pseudoexfoliación presentó progresión por campos visuales, sin embargo, por OCT, sólo fue significativa la reducción del sector temporal inferior. Respecto al glaucoma secundario a esteroides, la progresión de la enfermedad fue significativa sólo en los campos visuales tomando en cuenta la DM; por OCT, se presentó diferencia a los 6 meses en todos los sectores, pero con resultados no significativos. Para el glaucoma pigmentario, sólo se observó una progresión estadísticamente significativa por OCT, únicamente en el sector nasal inferior.

El glaucoma por pseudoexfoliación y el glaucoma secundario a esteroides, presentaron mayor adelgazamiento a los 6 meses en los sectores nasal superior e inferior, mientras que el glaucoma pigmentario presentó mayor adelgazamiento en el sector nasal inferior, seguido del temporal inferior.

Tabla 2. Diferencia en 6 meses y comparación, por tipo de glaucoma, en el grosor de CFN por sectores y células ganglionares en región central, así como VFI y DM por campimetría automatizada.

Promedio de diferencia (valor de p*)				
	GPAA	G PSX	G Esteroides	G Pigmentario
Temporal inferior	7.623 (p <0.001)	6.875 (p 0.0490)	24.50 (p 0.0570)	9.50 (p 0.3820)
Nasal superior	7.487 (p <0.001)	10.63 (p 0.1474)	27.25 (p 0.3158)	5.00 (p 0.4296)
Nasal inferior	7.409 (p <0.001)	10.63 (p 0.1474)	20.50 (p 0.1160)	10.50 (p 0.0303)
Nasal	5.864 (p <0.001)	0.875 (p 0.6448)	13.00 (p 0.1358)	4.50 (p 0.2048)
Temporal superior	4.922 (p <0.001)	2.625 (p 0.1596)	9.00 (p 0.2538)	3.00 (p 0.2048)
Temporal	3.701 (p <0.001)	1.125 (p 0.4065)	5.250 (p 0.0614)	4.00 (p 0.1560)
Células ganglionares	0.9221 (p <0.001)	1.00 (p 0.0676)	2.00 (p 0.0663)	3.50 (p 0.5000)
VFI	6.617 (p <0.001)	3.375 (p 0.0295)	6.00 (p 0.1817)	4.00 (p 0.1560)
DM	2.073 (p <0.001)	1.264 (p 0.0242)	4.973 p (0.0205)	42.01 (p 0.5159)

* t de Student

7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El glaucoma corresponde a una pérdida progresiva de células ganglionares retinianas caracterizada por un disco óptico excavado con defectos en campos visuales. El aumento de la presión intraocular es el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad. ⁽³⁶⁾

La evaluación de progresión estructural en glaucoma es esencial para el tratamiento y manejo de la enfermedad. El concepto de medir el grosor retiniano en la región macular ha recibido mayor atención, puesto que esta zona al tener mayor número de células ganglionares que la zona periférica, pone en evidencia que la pérdida de éstas, como parte de la fisiopatología del glaucoma, puede ser mejor detectado en esta zona. ⁽³⁷⁾ Debido a que las células ganglionares retinianas y la CFN en el área macular constituyen el 30-35% del grosor retiniano, se ha propuesto que la pérdida de alguna de éstas se ve reflejada en una reducción del grosor retiniano central. ⁽²⁴⁾ Para monitorear el glaucoma y detectar su progresión, especialmente en etapas tempranas, la Tomografía de Coherencia Óptica ha sido utilizada ampliamente. ⁽³⁸⁾

La tasa de adelgazamiento de las células ganglionares maculares en ojos glaucomatosos es más rápida que en ojos sanos. Se han realizado varios intentos para integrar la CFN peripapilares y el grosor de la capa de células ganglionares maculares en ojos con glaucoma. En 2017, Hood hipotetizó que el daño en glaucoma temprano involucra el área macular, el cual está asociado con un

adelgazamiento local de la CFN en una región estrecha del disco óptico que llamaron zona de vulnerabilidad macular. ⁽³⁹⁾

En estudios clínicos, la progresión estructural fue evaluada mediante estereofotografía de acuerdo con cambios en el disco óptico. Aunque el disco óptico y el grosor de la CFN se emplean para la evaluación de cambios glaucomatosos, parecen ser más cualitativos que cuantitativos. Así mismo, en etapas avanzadas de la enfermedad, la evaluación funcional tiene mayor sensibilidad en detectar progresión que la estructural. Sin embargo, la evaluación estructural es más estable y no se afecta por ningún efecto de aprendizaje como lo es en los funcionales. ⁽⁴⁰⁾ La progresión funcional por campos visuales produce resultados muy variables y, por tanto, podría no coincidir con la progresión estructural, particularmente cuando la duración del seguimiento es corta. ⁽⁴¹⁾

Kanamori y colaboradores, demostraron que la OCT tiene la habilidad de detectar cambios glaucomatosos tempranos, midiendo el grosor peripapilar de la CFN particularmente en los cuadrantes inferiores. Así mismo, mostró una relación entre la DM del campo visual y el grosor de CFN en todos los sectores, excepto en la región nasal. ⁽⁴²⁾ En nuestro estudio, especialmente en los GPAA, después del sector temporal inferior, los sectores nasales presentaron mayor diferencia en el grosor de la CFN.

La mácula tiene la mayor densidad de células ganglionares, con un pico de 750-1100 micras desde el centro foveal. La pérdida de células ganglionares en glaucoma resulta en una disminución de este grosor. Lederer y colaboradores, reportaron una reducción significativa en el volumen macular, medido por OCT, en estadios tempranos y avanzados de la enfermedad, pero no en casos sospechosos de glaucoma o casos control. ⁽⁴³⁾ En este estudio se encontró una diferencia significativa en el grosor de células ganglionares maculares en su región central, en pacientes que presentaron progresión por campos visuales, lo cual correlaciona de la misma manera con el grosor de CFN peripapilares.

La detección de progresión de glaucoma con OCT representa un desafío porque al evaluar los cambios estructurales a lo largo del tiempo, es difícil distinguir entre el daño estructural glaucomatoso y la variabilidad de medición o pérdida estructural relacionada con la edad. Se ha reportado una tasa de pérdida del grosor de CFN de 0.33 a 0.52 micras/año relacionado con la edad. ⁽⁴⁴⁾

Existen diferentes estudios longitudinales sobre progresión de glaucoma con OCT. Wessel y colaboradores, en un estudio con seguimiento a 3 años en ojos sanos y con glaucoma, reportaron una tasa significativamente mayor de pérdida de CFN en discos ópticos glaucomatosos progresores comparado con no progresores. ⁽⁴⁵⁾ Naghizadeh, en un estudio a 2 años de glaucoma perimétrico y ojos sanos con escaneos mediante OCT Spectralis, demostraron detección superior de progresión en glaucomas tempranos con la medición de pérdida de

volumen global (3.8%/año) y focal (1.5%/año) en la CCG comparado con la CFN y área de disco. ⁽⁴⁶⁾ Na y colaboradores, en un estudio en ojos sanos y con glaucoma, reportaron que la comparación del grosor de CFN (5%) y CCG (8%) mostró similar sensibilidad en detección de progresión. ⁽⁴⁷⁾ Sung, en un estudio sobre glaucoma avanzado, determinado por VFI, demostró que la tasa de pérdida de grosor macular fue significativamente mayor en el grupo progresor versus el grupo estable. Además, la tasa de pérdida de grosor de CFN fue similar en los dos grupos, sugiriendo que el grosor macular puede ser de utilidad en glaucomas avanzados. ⁽⁴⁸⁾ Otro estudio en 279 ojos con glaucoma reportó que el grosor de CFN, grosor macular y parámetros de la cabeza del nervio óptico disminuyeron rápidamente de manera significativa en progresores versus no progresores, determinado por disco óptico, VFI y CFN. ⁽⁴⁹⁾

El grosor de CFN se ha encontrado como mejor marcador, comparado con el macular, en términos de detección de glaucoma. Los sectores inferiores de la CFN han mostrado ser los mejores para detección del mismo y la correlación más fuerte en función visual. La mayor reducción de grosor en CFN se ha encontrado en los sectores sector superotemporal e inferotemporal. Esta localización refleja la frecuencia de distribución de los defectos campimétricos observados en esta enfermedad, arqueado parcial, paracentral y escalón nasal. ⁽⁵⁰⁾

Guedes y colaboradores reportaron que no existía diferencia entre ojos glaucomatosos y ojos sanos usando el grosor macular central con un escaneo en

los 3 mm centrados en la fóvea, sin embargo, en el meridiano de las 6 y las 12, si existía diferencia significativa, lo cual coincidía con la reducción del grosor de CFN peripapilares en los meridianos de las 5, 6 y 7. Las fibras arqueadas inferiores, siguiendo el curso de las fibras nerviosas, eventualmente convergen hacia el sector inferotemporal del disco óptico. Estos hallazgos coinciden con las observaciones previas donde los sectores inferior y temporal del disco óptico son más susceptibles a daño glaucomatoso. (51)

Como parte de nuestros objetivos, dentro de los glaucomas de ángulo abierto, se corroboró que existe una relación respecto a progresión entre los estudios funcionales y los estructurales, especialmente en los glaucomas primarios de ángulo abierto, el cual continúa siendo el más prevalente de este grupo. Como limitantes de este, se encontró principalmente el tamaño de muestra en los grupos de glaucomas secundarios, lo cual posiblemente llevó a resultados no significativos, pero que con una muestra representativa podrían ayudar a obtener conclusiones válidas, así mismo, la falta de medición del grosor de células ganglionares en región superior e inferior, lo cual en estudios previos se reporta una diferencia significativa respecto a ojos sanos lo cual corresponde a la localización de fibras arqueadas.

8. CONCLUSIONES

El adelgazamiento tanto de CFN peripapilares como maculares en glaucoma, sugieren que las células ganglionares retinianas de ambos están involucradas en el proceso degenerativo del glaucoma.

La OCT es una herramienta útil y confiable para el diagnóstico y detección de progresión en glaucoma, específicamente en los primarios de ángulo abierto. Los sectores inferiores fueron los que mayor progresión presentaron, específicamente el temporal inferior. Se ha demostrado que los parámetros del grosor de la CFN proporcionan información precisa para el diagnóstico de glaucoma y métodos sensibles para la progresión de la enfermedad, sin embargo, los parámetros maculares son una alternativa útil en la progresión de la enfermedad, especialmente en glaucomas avanzados.

9. APÉNDICE

9.1 Responsabilidades éticas

En este trabajo no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales, así mismo, se ha seguido el protocolo establecido para acceder a los datos de los expedientes electrónicos con la finalidad de mantener la confidencialidad de los datos de los pacientes, sin embargo, al no aparecer datos de los mismos, no fue necesario el consentimiento informado.

9.2 Financiación

La presente investigación fue financiada por la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz al permitir el acceso a los expedientes clínicos electrónicos necesarios para la investigación y redacción del mismo.

10. REFERENCIAS

1. Muñoz A., Santos E., Nervio óptico. Anatomía y fisiología, Soc Oftalmol de Madrid, 2013; 53.
2. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course: Neuro-Ophthalmology, AAO, 2004-2005.
3. Sánchez Méndez F., El nervio óptico y los trastornos de la visión, Medicina Integral, 2001; 38(9): 390-397.
4. Shaarawy T., Sherwood M., Hitchings R., Crowston J., Glaucoma. Medical Diagnosis & Theraphy. Volume One, Elsevier, 2009.
5. Labrada Y., Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma, rev Cubana Oftalmol, 2007; 20(2).
6. Bretchtel M., González O., De la Fuente M., Aguilar G., Bustos M., et al, Glaucoma primario de ángulo abierto, Rev, Hosp Gral Dr. M Gea González, 2001; 4(3): 61-68.
7. Hernández R., The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling, Prog Retin Eye Res, 2000; 19(3): 297-321.

8. Quigley H, Broman A., The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020, *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3): 262-367.
9. Bertaud S., Aragno V., Baudouin C., Labbé A., Primary open-angle glaucoma, *La Revue de médecine interne*, 2018: 1-8.
10. Weih L, Nanjan M, McCarty C, Taylor H., Prevalence and predictors of open- angle glaucoma: results from the visual impairment Project, *Ophthalmology*, 2001; 108(11): 1966-72.
11. Ferreira R., Guia L., Fagundes M., De Souza M., Clinical and epidemiological study in patients with primary open-angle glaucoma, *Rev Bras Oftalmol*, 2018; 77(1): 9-13.
12. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Preferred Practice pattern guidelines. Primary open-angle glaucoma suspect, 2015.
13. Castañeda R., Jiménez J., Iriarte M., Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición, diagnóstico y tratamiento, *Rev mex Oftalmol*, 2014; 88(4): 153-160.
14. Tanuj D., Shalini M., Ramannjit S., Pathogenesis in glaucoma, *Mastering the techniques of Glaucoma Diagnosis & Management*, 2006.
15. Shengeliia D., Nikuradze N., Mitaguariia N., bekaia G., Assessment of the lower threshold in autoregulation of the blood supply of the optic nerve disc, 2006; 132: 113-115.
16. Stefansson E., Pederson D., Jensen P., La Cour M., Kilgaard J., Optic nerve oxygenation, *Prog Retin Eye Res*, 2005; 24(3): 207-332.

17. European Glaucoma Society. Terminología y pautas para el glaucoma, 2008, Available from: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp.
18. Van Koolwijk L., Ramdas W., Ikram M., Jansonius N., Pasutto F., et al. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma, *PLoS Genet*, 2012; 8(5).
19. Piñero R., Lora M., Andrés M., Glaucoma. Patogenia, diagnóstico y tratamiento, *OFFARM*, 2005; 24(2): 88-96.
20. Alamouti B., Funk J., Retinal thickness decreases with age: an OCT study, *Br J Ophthalmol*, 2003; 87: 899-901.
21. Valencia H., García A., Ortega J., Correlación de hemicampos visuales con el grosor de fibras nerviosas peripapilares, *Rev Mex Oftalmol*, 2009; 83(2): 84-86.
22. Cruz A., Luna I., Brechtel M., Correlación entre daño perimétrico relacionado con glaucoma y espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas medido por tomografía óptica coherente, *Rev Mex Oftalmol*, 2014; 88(4): 161-166.
23. Koh V., Chung Y., Cheung C., Mani B., Yin T., et al, Diagnostic accuracy of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness for glaucoma detection in a population-based study: Comparison with optic nerve head imaging parameters, *PLoS ONE*, 2018; 13(6): 1-12.
24. Huang D., Swanson E., Lin C., Schuman J., Stinson W., et al, Optical coherence tomography, *Science*, 1991; 254(5035): 1178-1181.

25. Bussel I., Wollstein G., Schuman J., OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression, *British Journal of Ophthalmology*, 2013; 98(2): 1519.
26. Bengtsson B., Andersson S., Heijl A., Performance of time-domain and spectral-domain Optical Coherence Tomography for glaucoma screening, *Acta Ophthalmology*, 2012; 90: 310-315.
27. Sung K., Hwa J., Lee Y., Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD optical coherence tomography, *Journal of Glaucoma*, 2012; 21(7): 498-504.
28. Taham A., Medeiros F., detecting structural progression in glaucoma with optical coherence tomography, *Ophthalmology*, 2017; 124(12): 57-65.
29. Nouri-Mahdavi K., Nowroozizadeh S., Nassiri N., Cirineo N., Knipping S., et al, Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements, *American Journal of Ophthalmology*, 2013; 156(6): 1297-1307.
30. Mwanza J., Durbin M., Budenz D., Sayyad F., Chang R., et al, Glaucoma diagnosis accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head, *Ophthalmology*, 2012; 119(6): 1151-1158.
31. Rolle T., Manerba L., Lanzafame P., Grignolo F., Diagnostic power of macular thickness analysis and structure-function relationship in glaucoma diagnosis using Spectralis OCT, *Current Eye Research*, 2015; 1-9.

32. Kendell K., Quigely H., Kerrigan L., Pease M., Quigley E., Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995; 26: 200-205.
33. Silva F., Vidoti V., Cremasco F., Dias M., Gomi E., et al, Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spectral Domain OCT and standard automated perimetry, *Arq Bras Oftalmol*, 2013; 6(3): 170-174.
34. Leung C., Chan W., Yung W., DPhil., Woo J., et al, Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma, *Ophthalmology*, 2005; 112(3): 391-400.
35. Grewal D., Tanna A., Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography, *Current Opinion in Ophthalmology*, 2013; 24(2): 150-161.
36. Wu H., de Boer J., Chen T., Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma, *Am J Ophthalmol*, 2012; 153: 815-826.
37. Bertaud S., Aragno V., Baudouin C., Labbé A., Primary open-angle glaucoma, *Rev Med Interne*, 2019; 40(7): 445-452.
38. Leung C., Chan W., Yung W., Woo J., Tsang M., et al, Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma, *Ophthalmology*; 112(3): 391-400.
39. Lee E., Kim T., Weinreb R., Park K., Kim S., et al, Trend-based analysis of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence

- tomography in eyes with optical coherence tomography in eyes with localized nerve fiber layer defects, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52(2): 1138-1144.
40. Leung C., Cheung C., Weinreb R., Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51(1): 217-222.
 41. Lee W., Jun t., Kook Y., Wook J., Park K., Serial combined wide-field optical coherence tomography maps for detection of early glaucomatous structural progression, *JAMA Ophthalmology*, 2018.
 42. Hood DC, Improving our understanding and detection of glaucomatous damage: an approach based upon optical coherence tomography, *Prog Retin Eyes*, 2017; 57: 46-75.
 43. Chang R., Brudenz D., Diagnosing glaucoma progression, *Int Ophthalmol Clin*, 2008; 48: 13-28.
 44. Kanamori A., Nakamura M., Escano M., Evaluation of the glaucomatous damage on retinal fiber layer thickness measured by optical coherence tomography, *Am J Ophthalmol*, 2003; 135: 513-520.
 45. Wessel J., Horn F., Tornow R., Schmid M., Kruse F., et al, Longitudinal analysis of progression in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013; 54: 3613-3620.
 46. Naghizadeh F., Garas A., Vargha P., Holló G., detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph, *J Glaucoma*, 2014; 23(4): 195-198.

47. Na J., Sung K., Baek S., Kim Y., Durbin M., et al, detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53: 3817-3826.
48. Sung K., Sun J., Na J., Lee J., Lee Y., Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes, *Ophthalmology*, 2012; 119(2): 208-313.
49. Na J., Sung K., Lee J., Lee K., Baek S., et al, Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography, *Ophthalmology*, 2013; 120(7): 1388-1395.
50. Keltner J., Johnson C., Cello K., Ocular hypertension treatment study group. Classification of visual field abnormalities in the ocular hypertension treatment study, *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 643-650.
51. Guedes V., Schuman J., Hertzmark E., Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes, *Ophthalmology*, 2003; 113: 177-189.