



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSTGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A FALSOS POSITIVOS EN EL ANÁLISIS  
DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS EN TOMOGRAFÍA DE  
COHERENCIA ÓPTICA EN OJOS SANOS CON SOSPECHA DE  
GLAUCOMA HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL**

**SOLOGUREN 2019–2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**LISBETH EVELYN LAZO CANCHUMANYA**

**ASESOR**

**MTRO. GUIDO JEAN PIERRE BENDEZÚ QUISPE**

**LIMA, PERÚ**

**2020**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A FALSOS POSITIVOS EN EL  
ANÁLISIS DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS EN TOMOGRAFÍA  
DE COHERENCIA ÓPTICA EN OJOS SANOS CON SOSPECHA  
DE GLAUCOMA  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN  
2019–2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**LISBETH EVELYN LAZO CANCHUMANYA**

**ASESOR**

**MTRO. GUIDO JEAN PIERRE BENDEZÚ QUISPE**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

# ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	21
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	22
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	22
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	24
4.1 Tipos y diseño	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	27
<b>CRONOGRAMA</b>	28

**PRESUPUESTO** 29

**FUENTES DE INFORMACIÓN** 30

**ANEXOS**

1. Matriz de consistencia
2. Ficha de recolección de datos
3. Tabla de codificación de variables

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial (1, 2). Afecta a más de 70 millones de personas en todo el mundo, y aproximadamente el 10% es ciego bilateralmente (2).

En el año 2010, 60.5 millones de personas padecieron de glaucoma de ángulo abierto y cerrado; siendo la proyección para el año 2020 de más de 79.6 millones (3).

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial, progresiva e irreversible que daña las células ganglionares de la retina y sus axones con o sin aumento de la presión intraocular. Lo que conduce a un daño estructural en la cabeza del nervio óptico, capa de fibra nerviosa de la retina (CFNR) y consiguiente defecto del campo visual (1, 4, 5).

El sospechoso de glaucoma se define como un adulto que tiene uno de los siguientes hallazgos en al menos un ojo: un nervio óptico o capa de fibras nerviosas con defecto sugestivo de glaucoma (aumento de la relación copa disco, relación copa disco asimétrica con el ojo contralateral, muesca o adelgazamiento del anillo neuroretinal, hemorragia del disco o alteración sospechosa de las capas de fibras nerviosas), anormalidad en el campo visual sugerente de glaucoma y presión intraocular por encima de 21 mmhg (9).

La pérdida progresiva de los axones de células ganglionares de la retina resulta en el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) (4).

Los cambios en la cabeza del nervio óptico y capa de fibras nerviosas retiniana frecuentemente son previos a la aparición del defecto del campo visual en la perimetría automatizada estándar. Lamentablemente, la alteración en la capa de fibras nerviosas retiniana en algunos casos es difícil de identificar en un examen clínico. Por lo que existen estudios de ayuda diagnóstica como es la tomografía de coherencia óptica.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una tecnología de imagen utilizada en la evaluación del daño estructural glaucomatoso. La OCT se introdujo hace más de 20 años y no es invasiva. Permite obtener imágenes de

corte transversal *in vivo* de la cabeza del nervio óptico y la retina. Numerosos estudios han demostrado que los parámetros de espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar retinal y macular son reproducibles, y con alta sensibilidad diagnóstica y especificidad en la discriminación entre ojos sanos y glaucomatosos (1, 5, 6).

Los pacientes con glaucoma muestran adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, lo que proporciona evidencia estructural de daño glaucomatoso (1, 34). Teóricamente, el grosor de la capa de fibras nerviosas circumpapilar (cpCFNR) refleja el daño global y el grosor de la capa de células ganglionares en la mácula (mGCC) refleja la pérdida de células ganglionares de la retina en la mácula, ambos son marcadores útiles y complementarios del daño glaucomatoso (7). En la actualidad, la tecnología más avanzada de OCT es la de swept- source (SS-OCT), la cual proporciona imágenes de mayor resolución, con una longitud de onda central de 1050 nm y un rango de barrido de aproximadamente 100 nm (7, 8).

A pesar de la mejoría de los equipos para OCT, en la actualidad, siguen existiendo errores en el diagnóstico de glaucoma por OCT. La prevalencia de estos errores diagnósticos no han sido investigados; sin embargo, algunos estudios han determinado cuáles serían los probables factores asociados a falsos positivos en el análisis de tomografía de coherencia óptica. Una variedad de factores influyen en la amplitud y componentes de forma de onda del perfil de capa de fibras nerviosas. La amplitud disminuye con la edad, la fuerza de señal pobre y baja confianza de análisis (4). Además, se ha descrito que la forma de la capa CFNR se ve afectada por un error de refracción, la longitud axial y área del disco incrementada, los cuales se asociaron significativamente con un aumento de tasa de falsos positivos (4). Asimismo, se ha demostrado que los ojos miopes no glaucomatosos tienden a tener la capa de fibras nerviosas más delgada y parámetros maculares que son falsamente clasificados como anormales en la OCT (5). Otros factores asociados son distancia fóvea disco larga, diferencias en la distribución del haz de las fibras nerviosas retinales, ciclotorsión, atrofia peripapilar, patologías oculares que aumentan el grosor de la CFNR (membrana epirretinal y tracción vitreoretinal) y error en la delimitación del anillo neuroretinal.

Por lo tanto, ojos sanos pueden generar códigos de color anormales en los mapas de OCT generando falsos positivos en el diagnóstico de glaucoma.

Aquellos pacientes con la relación copa disco aumentada son comúnmente referidos al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren como sospechosos de glaucoma, siendo la OCT una herramienta de utilidad para determinar la presencia o no de disminución del grosor de capa de fibras nerviosas neuroretinales para llegar al diagnóstico de glaucoma. Sin embargo algunos de estos pacientes presentan defectos en el mapa de desviación y en los gráficos por sectores sin tener glaucoma.

Por ello, el objetivo de este estudio es determinar los factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 – 2020.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál son los factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 - 2020?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar los factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 – 2020.

### **Objetivos específicos**

Establecer la relación entre el área del disco y la prevalencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.

Determinar si el error refractivo esférico está asociado a falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.

Establecer la relación entre la longitud axial y la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.

Establecer la asociación entre la atrofia peripapilar y la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.

Identificar si la ciclotorsión está relacionada a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.

#### **1.4 Justificación**

El OCT es una herramienta de ayuda diagnóstica utilizada con mucha frecuencia para determinar si un paciente referido con sospecha de glaucoma tiene o no la enfermedad, será de mucha utilidad identificar aquellos factores que puedan llevarnos a una interpretación y diagnóstico equivocados.

Hay que considerar que el diagnóstico de glaucoma en cualquier paciente tienen un impacto médico, económico y psicológico, ya que es común que las drogas antiglaucomatosas produzcan efectos adversos locales y sistémicos, así como las posibles complicaciones de las cirugías, y el gasto permanente que implican los tratamientos antes mencionados.

Para una entidad de la seguridad social como EsSalud a la cual pertenece nuestro hospital, los tratamientos de enfermedades crónicas como el glaucoma implican una inversión de recursos permanentes por cada paciente, es por ello que el evitar un diagnóstico equivocado tendría un impacto positivo de evitar un gasto innecesario de recursos médicos y económicos para nuestro hospital.

Los estudios encontrados en nuestra búsqueda bibliográfica, que aborden este tema, son muy escasos no habiendo aún estudios que expongan este tema utilizando la nueva la tecnología de SS OCT.

Los resultados del presente estudio servirán como una herramienta para que el oftalmólogo pueda identificar en sus pacientes referidos como sospechosos de glaucoma, los factores asociados que identificaremos y así advertir aquellos casos donde podrían aparecer falsos positivos en el OCT evitando errores diagnósticos.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable, debido a que el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren es un hospital de referencia al cual son derivados continuamente pacientes por sospecha de glaucoma. El servicio de oftalmología cuenta con el equipo OCT SS requerido para este estudio. El presente estudio contará con la autorización de la jefatura del servicio de oftalmología en donde se realizará la investigación.

La factibilidad del estudio está garantizada debido a que contamos con los recursos humanos, económicos y materiales necesarios para realizarlo. El método de investigación a ser empleado no irá contra los principios de la ética y moral. Así mismo el presente estudio no requerirá un financiamiento mayor a los gastos operativos que serán asumidos por el investigador ni requiere ser auspiciado por alguna entidad. Además es posible realizarlo en el periodo de tiempo propuesto.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

Hong SW et al., en el año 2010 elaboraron una investigación para determinar las variaciones anatómicas en la distribución del grosor de la capa de fibras nerviosas retinales peripapilares (CFNR) y la relación entre estas variaciones anatómicas y otras variables oculares. Metodología: Un examen oftalmológico completo, incluyendo la medición de la agudeza visual, la refracción y la longitud axial fue realizado en 269 sujetos sin anomalías oftálmicas. Adicionalmente fotografías del fondo de ojo y un escaneo en cubo del nervio óptico se obtuvieron con una cámara retinal y una OCT de dominio espectral respectivamente. Se midió la distancia entre la foveola y el centro de la cabeza

del nervio óptico. Las correlaciones de los ángulos de los picos en el gráfico del grosor CFNR con la longitud axial, el equivalente esférico del error de refracción (SE) y la distancia entre la foveola y el centro del disco óptico se analizó mediante regresión lineal simple. Como resultado se encontraron variaciones interindividuales considerables en los ángulos de los picos en el gráfico de grosor de CFNR. Los ángulos del primer pico superior e inferior se correlacionaron significativamente con el equivalente esférico, la longitud axial y la distancia entre la foveola y el centro del disco óptico. El estudio concluyó que los sujetos con mayor distancia entre la foveola y el centro del disco óptico tienen mayor probabilidades de tener un cambio hacia temporal en el pico de grosor CFNR, y que el perfil de distribución de la CFNR con desviaciones horizontales difiere considerablemente de la de la base de datos normativa de la plataforma de OCT, por lo que estas variaciones debe de tenerse en cuenta (10).

En el año 2010, Kang SH et al., publicaron un estudio con el propósito de evaluar el efecto de la miopía en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinales peripapilares (CFNR) medida por tomografía de coherencia óptica (OCT). Metodología: Se realizó un examen oftalmológico completo, en el cual se incluyó la medición de la agudeza visual, refracción y la longitud axial de 269 sujetos sin anomalía oftálmica. Se realizó el escaneo en cubo de 200 x 200mm del nervio óptico por OCT (Cirrus HD OCT) y se obtuvo la medición de la distribución y del grosor promedio de la CFNR en cada sujeto. La correlación entre estos valores y la longitud axial y el equivalente esférico del error refractivo fueron evaluados mediante regresión lineal simple, antes y después de un ajuste de la magnificación óptica. Como resultado obtuvieron que antes del ajuste de magnificación grosor promedio de CFNR disminuye a medida que la longitud axial aumenta y el equivalente esférico disminuye. Sin embargo luego del ajuste de magnificación óptica el promedio de grosor de la CFNR corregida no mostró correlación con el equivalente esférico y un mostró una correlación débil con la longitud axial. La miopía también afecta la distribución del grosor de la CFNR, ya que a medida que aumenta la longitud axial y disminuye el equivalente esférico, aumentaba el grosor de la CFNR peripapilar temporal y disminuye el grosor de la CFNR peripapilar superior, superonasal,

inferior e inferonasal. El estudio llegó a la conclusión de que los altos miopes exhiben diferentes patrones de distribución de CFNR, ya que la magnificación ocular afecta significativamente la medición de CFNR en esos pacientes, esto debería ser tomado en cuenta para el diagnóstico de glaucoma (11).

Rae K et al., en el año 2011, publicaron un estudio con el objetivo de determinar los factores que contribuyen a los resultados falsos positivos en el código del color de CFNR tomado por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT). Metodología: el estudio incluyó 149 ojos de 77 participantes sanos, siendo los factores estudiados incluidos la edad, sexo, lateralidad ocular, presión intraocular, grosor corneal central, equivalente esférico, longitud axial, profundidad de la cámara anterior, área del disco y extensión de la vasculatura retiniana. Se consideró un hallazgo anormal en los códigos de color CFNR a más de 1 sector amarillo o rojo en el mapa de cuadrantes y mapa de horas de reloj, y un patrón de color amarillo o rojo en forma de cuña representado en el mapa de desviación. Se obtuvo como resultados que la tasa de falsos positivos fue de 26,2%. Las longitudes axiales más largas y las áreas de disco más pequeñas se asociaron significativamente con una mayor incidencia de falsos positivos. Se concluyó que los factores de longitud axial y el área del disco deben considerarse durante el análisis del espesor de CFNR, porque que pueden afectar significativamente la especificidad de la OCT del dominio espectral (4).

Leung CKS et al. publicaron, en el año 2012, un estudio sobre la asociación entre la miopía y el perfil de distribución de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y su impacto en la interpretación del mapa CFNR por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT). Método: Se realizó un examen de CFNR de 189 ojos miopes de 103 participantes miopes normales y sanos. Se midieron el ángulo de distribución de CFNR superotemporal e inferotemporal determinados en el mapa de grosor de CFNR y el área anormal en el mapa de desviación de grosor de CFNR. Se realizaron asociaciones entre el ángulo de distribución CFNR y la longitud axial, error esférico, y entre el área de medición CFNR anormal. Como resultado se obtuvo que el ángulo de distribución de CFNR disminuyó con la longitud axial. En el análisis univariado, el área de medición anormal de CFNR se asoció positivamente con la longitud

axial; y se asoció negativamente con el ángulo de distribución CFNR, el grosor promedio de CFNR, el área del disco óptico y la intensidad de la señal. En el análisis multivariado, el área de medición anormal de CFNR se asoció negativamente con el ángulo de distribución de CFNR independiente de otras covariables. El estudio concluyó que los paquetes de CFNR superotemporales e inferotemporales convergieron temporalmente con el aumento de la miopía, que se asoció con un aumento en el área de medición anormal de CFNR. La interpretación del mapa de grosor CFNR en ojos miopes requiere una cuidadosa consideración del patrón de distribución de los paquetes CFNR (12).

En Korea, en el año 2013, Hwang YH et al., realizaron un estudio con el propósito de investigar la capacidad del mapa de sectores, mapa de desviación y mapa de grosor del análisis de células ganglionares maculares del Cirrus HD-OCT para detectar glaucoma temprano. Método: En el estudio participaron 131 ojos con glaucoma temprano y 132 ojos sanos emparejados con defectos de refracción y edades similares. Se obtuvieron los mapas de ACG maculares utilizando Cirrus HD-OCT. La localización, la distancia angular y el ancho de los defectos de la capa de fibra nerviosa retiniana circumpapilar se investigaron mediante el uso de fotografía retinal libre de rojo. Se evaluaron la prevalencia y los factores asociados con la presencia o ausencia de hallazgos anormales de ACG. La presencia de defectos estructurales en el mapa de ACG macular fue definida como (1) color amarillo/rojo en el mapa de sectores, (2) pixeles amarillos/rojos en el mapa de desviación, (3) áreas azules en el mapa de grosor. Obtuvieron como resultados que, entre los 131 ojos glaucomatosos, 80.2%, 87.8% y 79.4% mostraron anomalías estructurales en el sector de ACG, la desviación y los mapas de espesor, respectivamente. La ausencia de hallazgos anormales en los mapas de ACG de ojos glaucomatosos se asoció con la presencia de defectos de CFNR en el hemisferio superior, una mayor distancia angular entre la fovea y el defecto de CFNR. Entre los 132 ojos sanos, 21.2%, 37.8% y 15.2% tuvieron hallazgos anormales en el sector de ACG, la desviación y los mapas de espesor, respectivamente. La presencia de hallazgos anormales de ACG en ojos sanos se asoció con un mayor grado de error refractivo miópico. El estudio concluyó en que los mapas Cirrus HD-OCT GCA mostraron una buena capacidad para detectar el glaucoma temprano. Sin

embargo, los mapas de ACG no mostraron hallazgos anormales en los ojos glaucomatosos cuando la distancia angular entre la fóvea y el defecto CFNR fue grande (13).

En el año 2014, Asrani S et al., desarrollaron una investigación sobre la frecuencia y distribución de los artefactos de imagen de SD-OCT en pacientes en evaluación por glaucoma. Metodología: Se desarrolló un estudio retrospectivo donde se examinaron imágenes de SD-OCT de 277 pacientes que habían sido diagnósticos de glaucoma en cualquier etapa o de sospecha de glaucoma. Se incluyeron el estudio de grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y del grosor macular. Para cada escaneo, se examinaron la impresión final y las imágenes de origen que generaron la impresión final. Si estaban presentes, los artefactos se clasificaron como evidentes en la impresión final o no y se categorizaron en cuanto a la fuente primaria del artefacto (por ejemplo, características patológicas oculares o errores técnicos). Como resultado se obtuvo que la causa más común de artefactos para el grosor macular y las exploraciones de CFNR fueron las características patológicas oculares, principalmente la presencia de una membrana epirretinal. Por lo que el estudio concluyó que es probable que los artefactos de imágenes relacionados con SD-OCT se produzcan en 15.2% a 36.1% de las exploraciones obtenidas en pacientes que en estudio de glaucoma. Es posible que algunos de estos artefactos no sean evidentes en la impresión final, por lo que los médicos deben estar atentos a la posibilidad de artefactos, particularmente en pacientes con características patológicas oculares, como una membrana epirretinal (14).

En el año 2015, Kim KE et al. realizaron un estudio con el propósito de investigar la tasa y los factores asociados a las clasificaciones de diagnósticos falsos positivos del análisis de células ganglionares (GCA) y mapas de la capa de fibra nerviosa retiniana y los patrones característicos de falsos positivos en los mapas de desviación de tomografía de coherencia óptica (OCT). Metodología: participaron un total de 104 ojos sanos de 104 participantes normales. La clasificación de diagnóstico de falso positivo se definió como áreas codificadas con color rojo o amarillo para los mapas GCA y CFNR. Como resultado de los 104 ojos sanos, 40.4% y 30.8% mostraron clasificaciones de

diagnóstico anormales en cualquiera de los mapas de ACG y CFNR, respectivamente. El análisis multivariado reveló que la clasificación diagnóstica GCA falso positivo se asoció con una mayor longitud axial y un mayor ángulo de la fovea-disco, mientras que una mayor longitud axial y un área menor del disco se asociaron con mapas anormales de CFNR. Se concluyó que la clasificación diagnóstica de la OCT anormal debe interpretarse con precaución, especialmente en ojos con longitudes axiales largas, ángulos de disco de fovea grandes y discos ópticos pequeños (15).

Liu Y et al., en el año 2015, publicaron un estudio con el objetivo de determinar los factores del paciente y las afecciones oculares asociadas con artefactos en las exploraciones de la capa de fibra del nervio retiniano de la tomografía de coherencia óptica (OCT) Spectralis. Metodología: Se diseñó un estudio retrospectivo donde se realizó la revisión de 2313 exploraciones oculares de 1188 pacientes que se sometieron a un examen ocular completo por OCT Spectralis. Se analizaron asociaciones entre el aumento de la prevalencia de artefactos y las características del paciente, que incluyeron edad, sexo, raza, agudeza visual, error refractivo, astigmatismo, estado de catarata, estadificación del glaucoma, confiabilidad del campo visual y diagnóstico de glaucoma. Se obtuvo como resultado que el 46.3% de las 2313 exploraciones oculares tenían al menos 1 artefacto. El error de descentración fue el artefacto más común, seguido por los artefactos de desprendimiento vítreo posterior. Como conclusión se determinó que los médicos deberían evaluar primero las exploraciones para detectar artefactos antes de tomar decisiones terapéuticas basadas en las mediciones de grosor de la CFNR (16).

Hwang YH et al. publicaron, en el año 2016, un estudio con el objetivo de investigar la prevalencia, las características, los factores asociados y la reproducibilidad de los errores en la medición del grosor de la capa plexiforme interna de las células ganglionares maculares (GCIPL) según la tomografía de coherencia óptica (OCT). Metodología: Participaron 538 ojos glaucomatosos y sanos de 290 sujetos con un grosor macular de GCIPL medido por OCT. Sujetos con maculopatías incluidas membranas epirretinales, degeneración macular, agujeros maculares y maculopatía miópica, fueron excluidos. Se evaluaron los efectos de la edad, el error de refracción, la desviación media de

la prueba del campo visual, el espesor de la capa de fibra nerviosa retiniana circumpapilar obtenida por OCT y la intensidad de la señal de la exploración de OCT en presencia de errores de segmentación macular de GCIPL. Como resultado se obtuvo que el 9.7% de ojos mostraron errores de segmentación en la medición del grosor macular de GCIPL. La presencia de error de segmentación se asoció significativamente con la edad más joven, mayor grado de miopía y menor intensidad de señal de la exploración de OCT. El estudio concluyó que aunque el algoritmo de segmentación de OCT detectó con precisión el grosor macular de GCIPL en la mayoría de los ojos sin trastornos maculares, en algunos casos se encontraron errores de segmentación, especialmente en los ojos miopes, y que en la repetición de los exámenes, en la mitad de los casos los artefactos no fueron reproducibles (17).

En el año 2014, Leal M et al., publicaron un estudio donde realizaron una comparación de falsos positivos de la capa de fibras nerviosas de la retina, la cabeza del nervio óptico y la capa plexiforme interna de las células ganglionares de la macula (GCIPL) de dos dispositivos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. El estudio se basó en que la incidencia de resultados falsos positivos (FP) del código de color de la capa de fibras nerviosas retiniana de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en sujetos sanos puede ser muy alta con Cirrus OCT. La evidencia reciente ha demostrado que los parámetros de OCT derivados de la capa plexiforme interna de las células del ganglio macular (GCIPL) tienen una excelente capacidad para discriminar entre los ojos normales y los ojos con glaucoma temprano. Metodología: Se estudiaron cien ojos de 50 voluntarios sanos los cuales se sometieron a una exploración circumpapilar mediante Cirrus y Spectralis OCT y una exploración macular utilizando Cirrus OCT. Se utilizó un modelo de ecuaciones de estimación generalizadas para comparar los factores demográficos y clínicos entre los ojos con hallazgos normales y los ojos con resultados anormales. Como resultado se obtuvo que la tasa general de falsos positivos del código de color CFNR fue significativamente mayor para Cirrus (39%) que para Spectralis (18%). La longitud axial, el equivalente esférico medio, la presencia de atrofia peripapilar y el disco inclinado se relacionaron significativamente con la aparición de falsos positivos de la CFNR mostrada por

ambos dispositivos. Por lo que se concluyó que es posible que Spectralis sea más específico que Cirrus cuando se evalúa el grosor de la CFNR para los caucásicos y la población miope moderada (18).

Chen HS et al., en el año 2016, elaboraron una investigación con el propósito de evaluar y comparar la capacidad diagnóstica discriminativa para detectar el glaucoma en ojos altamente miópicos a partir de una base de datos normativa del complejo de células ganglionares maculares (mGCC) de grosor basado en ojos normales no altamente miopes y muy miopes. Metodología: Se reclutaron cuarenta y nueve ojos de 49 participantes con miopía alta (longitud axial 26.0 mm), incluyó 15 ojos normales y 34 ojos con glaucoma. Las exploraciones de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y los mapas de mGCC de grosor se generaron utilizando un software incorporado. Se realizó una comparación de la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica entre la base de datos no miope y la base de datos altamente miope para diferenciar los ojos glaucomatosos tempranos de los ojos no glaucomatosos. Se encontró el grosor medio de mGCC del grupo de glaucoma fue significativamente menor que el del grupo normal. La tasa de falsos positivos fue significativamente menor cuando se usó la base de datos normativa altamente miope. Se concluyó que las evaluaciones de glaucoma en ojos con miopía alta utilizando una base de datos normativa no miope pueden conducir a un diagnóstico erróneo frecuente. Al evaluar el glaucoma en ojos con miopía alta, se debe aplicar el grosor de mGCC determinado por la base de datos normativa miope de longitud axial larga (19).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición**

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica y progresiva que está caracterizada por la pérdida de células ganglionares de la retina y sus axones. (2). Este daño progresivo produce cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico y consecuentemente defectos característicos del campo visual, hasta provocar ceguera irreversible (2, 21, 22). Esta enfermedad frecuentemente está asociada a aumento de la presión intraocular (21).

Un sospechoso de glaucoma se define como una persona con hallazgos clínicos característicos y/o presencia de factores de riesgo que indican una

mayor probabilidad de desarrollar glaucoma. Los hallazgos clínicos en uno o ambos ojos de un individuo que definen un paciente sospechoso de glaucoma son los siguientes: una apariencia del disco óptico o capa de fibra nerviosas de la retina con sospecha de daño glaucomatoso; un campo visual sospechoso de daño glaucomatoso en ausencia de signos clínicos de otras neuropatías ópticas; presión intraocular (PIO) constantemente elevada ( $\geq 21$  mmHg) asociada con el aspecto normal del disco óptico, capa de fibras nerviosas de la retina y campo visual; y un fuerte historial familiar de glaucoma grave y otros factores de riesgo (9, 34).

### **Epidemiología**

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible a nivel mundial, así como la principal causa de ceguera global después de la catarata (1, 2, 5, 21, 31). Afecta al 2% de las personas de ascendencia europea y hasta el 10% de las personas del África Subsahariana de más de 50 años de edad (21).

En el año 2010, 60.5 millones de personas padecieron de glaucoma de ángulo abierto y cerrado; siendo la proyección para el año 2020 de más de 79.6 millones (3, 31).

Se han realizado varios estudios de prevalencia en todo el mundo, pero existe poca información sobre su prevalencia en nuestro medio. Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de ceguera en América Latina ronda entre el 1 y el 4%.

En Estados Unidos, más del 80% de los casos son de glaucoma de ángulo abierto; sin embargo, el glaucoma de ángulo cerrado es responsable de un número desproporcionado de pacientes con pérdida severa de visión (2).

### **Factores de riesgo**

El principal factor de riesgo es la presión intraocular (PIO) elevada tanto para el glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado, siendo éste el único factor de riesgo modificable en la progresión del glaucoma (2, 20, 22, 31, 34). Otros factores de riesgos conocidos pero no tratables son la edad avanzada, antecedentes familiares, raza negra, grosor corneal disminuido, sexo femenino, entre otros (20, 21, 34).

Además existen otros factores asociados al glaucoma como son la hipertensión sistémica, miopía, hipermetropía, alteraciones vasculares, vasoespasmo, migraña, enfermedad reumatológica, diabetes mellitus, uso prolongado con corticoides, traumatismo o intervención quirúrgica (2, 20, 21, 34).

### **Fisiopatogenia**

Existen dos teorías ampliamente aceptadas sobre los mecanismos involucrados en la lesión del nervio óptico. Teoría mecánica: dado que el sitio que generalmente se afecta, es por donde entra el nervio óptico al segmento posterior en su tránsito a través del foramen escleral, se plantea que la presión intraocular elevada, al comprimir los espacios entre las láminas por las que pasan los axones, haría que estos colapsasen y produjeran la muerte progresiva de las células ganglionares retinianas. Teoría vascular o isquémica: supone que el nervio óptico es dañado por defectos en la circulación sistémica, los cuales provocan isquemia en los vasos que irrigan los axones; presunción avalada por lesiones axonales isquémicas, descritas en diversos estudios. Ambos procesos no se excluyen mutuamente y pueden ser simultáneos (24).

### **Clínica**

El glaucoma generalmente es asintomático hasta que la enfermedad avanza. La pérdida de células ganglionares de la retina causa deterioro progresivo del campo visual, que generalmente comienza en la periferie y progresa de manera centrípeta hasta que solo quede una isla de visión central o periférica (2, 20).

En menos de un tercio de los casos con glaucoma primario de ángulo cerrado, presentan cierre angular agudo, una condición clínica caracterizada por hiperemia conjuntival marcada, edema corneal, pupila areactiva, cámara anterior poco profunda y presión intraocular elevada, generalmente superior a 30 mmHg. Tales pacientes a menudo presentan dolor ocular, náuseas, vómitos y visión borrosa (2).

### **Clasificación de glaucoma**

El glaucoma se puede clasificar en glaucoma primario y secundario. El glaucoma primario, el cual tiene mayor relevancia epidemiológica por ser el más prevalente; se divide en glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA, que abarca tanto el glaucoma de ángulo abierto primario convencional como el glaucoma de tensión normal) y glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC)

(2, 20, 21, 22, 31). Se refiere a primaria a la neuropatía óptica característica en presencia de PIO normal o elevada sin causa patológica distinguible (31).

El glaucoma secundario, se refiere a una elevación de la PIO debida a otra patología ocular identificable, como inflamación, traumatismo, neovascularización, dispersión de pigmentos, pseudoexfoliación, uso de drogas, etc. (2, 21, 31).

En la mayoría de los casos, el glaucoma se genera por un desequilibrio entre la producción y el drenaje del humor acuoso dentro del globo ocular. En el glaucoma primario de ángulo abierto existe una alteración del trabéculo que impide el drenaje adecuado del humor acuoso, por lo que ésta retención de humor acuoso ocasiona aumento de la presión intraocular. En el glaucoma primario de ángulo cerrado la proximidad entre las estructuras internas del globo ocular ocasiona que la raíz del iris obstruya mecánicamente el trabéculo ocasionando dificultad en el drenaje del humor acuoso, el ángulo está obstruido por la aposición del iris, resultando en un ángulo anatómicamente cerrado (definido si al menos 270 ° del ángulo es ocluido).

El bloqueo pupilar es el mecanismo más común de cierre de ángulo y es causada por la resistencia al flujo de humor acuoso desde las cámaras posteriores a las anteriores. El humor acuoso se acumula detrás del iris, lo que aumenta su convexidad y causa cierre angular (2).

Es importante tener en cuenta que no toda la PIO alta causa daño al nervio óptico, una afección conocida como hipertensión ocular (31).

### **Diagnóstico**

Los "estándares de oro" actuales para el diagnóstico de glaucoma, además de la PIO intraocular elevada (no necesaria), son la evaluación del disco óptico (cambio estructural) y la perimetría acromática estándar blanco sobre blanco (cambio funcional) (25). Aunque el daño estructural glaucomatoso puede ser evaluado subjetivamente mediante el examen clínico del nervio óptico Cabeza (ONH) y la capa de fibra nerviosa retiniana peripapilar, la amplia variabilidad de su apariencia en la población sana hace que la identificación del daño temprano sea un desafío (2, 5). Por lo que en algunos casos son necesarios exámenes que brinden información más objetiva y cuantitativa sobre la

cantidad de fibras del nervio óptico entre ellas la tomografía de coherencia óptica, que son de mucha utilidad para el diagnóstico estructural, precoz y de progresión del glaucoma (2, 5, 25).

La evaluación clínica del disco óptico mediante el examen con lámpara de hendidura no se ve superada por los avances recientes en las técnicas de imagen estructural. Se requiere de la biomicroscopia con lámpara de hendidura para evaluar el color o la palidez del disco, hemorragias del disco y los factores asociados con glaucomas secundarios, como la neovascularización del disco, retina, iris y el ángulo de drenaje, uveítis, pseudoexfoliación, dispersión de pigmento. Es importante la valoración gonioscópica del ángulo de drenaje y la medición de la presión intraocular. El estándar de oro para la medición de la PIO es la tonometría de aplanación de Goldman (GAT) (31).

Los cambios en la cabeza del nervio óptico comprenden palidez de la cabeza del nervio óptico, hemorragia en astilla en el disco óptico, adelgazamiento del anillo neuroretinal (ANR) ésta generalmente es inferior o superior lo que conduce a una elongación vertical de la copa, incremento de la excavación y agrandamiento de la copa óptica, asimetría de la excavación entre ambos ojos del paciente (una diferencia de 0.2 entre los dos ojos debe ser vista con sospecha), atrofia peripapilar, disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina, tortuosidad de los vasos retinianos en el disco y alteración de la integridad estructural de la lámina cribrosa (31, 32, 33, 34).

En el campo visual pueden encontrarse defectos característicos que pueden confirmar el diagnóstico, sin embargo entre un 30% y 50% de células ganglionares de la retina pueden perderse antes de que los defectos sean detectables mediante pruebas de campo visual estándar (2, 31).

La tomografía de coherencia óptica se introdujo hace más de 25 años y es una tecnología óptica no invasiva que permite la obtención de imágenes transversales in vivo de la cabeza del nervio óptico y la retina (5, 7, 32). Es un examen no invasivo y que puede ser obtenida rápidamente. La OCT se ha estudiado ampliamente para evaluar los cambios maculares y de la capa de fibras nerviosas de la retina en el glaucoma (32).

La OCT es una técnica de imagen que funciona análogamente a la ecografía, pero que en lugar de ondas de sonido utiliza ondas de luz proyectadas sobre la retina que se reflejan permitiendo la adquisición de las imágenes de alta resolución de los tejidos oculares (1, 5, 27).

La adquisición de la señal de OCT se basa en la división del haz de luz incidente en dos fracciones: un haz de luz de referencia y un haz de muestra, que siguen dos caminos diferentes, pero con la misma longitud de onda. Cuando los dos haces de luz reflejados alcanzan simultáneamente un detector, inducen una señal de interferencia. La amplitud de esta señal es medida y es utilizada para la adquisición de la imagen. El principio del OCT está basado en la presencia de interferencia parcial entre el haz de luz reflejado por la retina y el otro haz de luz reflejado por un espejo de referencia (1, 25).

La combinación del frente de onda de varios haces de luz coherentes induce al fenómeno de interferencia con amplitudes que se cancelan o agregan, lo que da lugar a la formación de franjas de interferencia (27).

El OCT de dominio de tiempo (TD- OCT) utiliza el desplazamiento de un espejo colocado en la trayectoria del haz de luz de referencia para el análisis de estructuras situadas a varias profundidades durante cada adquisición de un eco de luz, formando así un *A- scan*. Un *B- scan* anteroposterior de los tejidos retinianos estará compuesto por varias secuencias de *A- scans*, siendo que también se requiere un escaneo transversal de la retina en un eje predefinido (horizontal, vertical u oblicuo).

La precisión de las imágenes obtenidas dependía del número de escaneos de las zonas retinales profundas. La señal obtenida también depende en parte del grado de absorción de la luz por las diversas estructuras retinianas y subretinianas. El tiempo necesario para este escaneo y para la adquisición de estas secciones es el determinante esencial de la calidad de la señal, de ahí el nombre de Dominio de Tiempo (*Time- Domain*) dando al OCT convencional o TD-OCT.

Posteriormente se desarrolló el OCT de dominio espectral (SD- OCT), que permitía la adquisición de imágenes de mayor resolución de manera más rápida. Esta tecnología está basada en la ecuación matemática de la

transformada de Fourier (1807) que elimina la necesidad de movilizar el espejo en la trayectoria del haz de luz de referencia. En el SD- OCT las interferencias entre el haz de luz de muestra y el de referencia se obtienen en todo el espectro, y todas las frecuencias se analizan simultáneamente mediante un espectrómetro. En el SD- OCT la señal de interferencia es una función de la longitud de onda, y todos los ecos de luz de las distintas capas de la retina se pueden medir simultáneamente. La capacidad de realizar mediciones simultáneamente y en varios planos permite obtener reconstrucciones en tres dimensiones con la reconstrucción altamente veloz de ciento de imágenes por segundo.

El escaneo rápido permite un largo número de B- scan que pueden ser obtenidos en muy poco tiempo, con una reducción de los artefactos generados por el movimiento del paciente durante el examen. El uso de sistemas de procesamiento de imágenes basados en promedios en tiempo real reduce la relación señal - ruido aumentando la definición y la calidad de la imagen (26).

La utilidad de SD-OCT en el glaucoma se ha centrado principalmente en la evaluación de los parámetros de la capa de fibras nerviosas peripapilar retinal porque permite una evaluación integral de todos los axones de las células ganglionares de la retina (RGC) a medida que se acercan a la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, la variabilidad de las estructuras circundantes y la presencia de una patología coexistente pueden tener un impacto en la confiabilidad del examen. Como tal, el rendimiento mejorado de SD-OCT permite la evaluación de los parámetros maculares para la evaluación del glaucoma porque la mácula tiene la mayor concentración de células ganglionares en la retina (aproximadamente el 50% del RGC de toda la retina); por lo tanto, la pérdida de estas células puede potencialmente ser detectada más fácilmente en esta área (1, 5).

En la actualidad el OCT ha demostrado en diferentes estudios ser eficaz para el diagnóstico y detección temprana de glaucoma. En el año 2013, Busell et al., realizaron una revisión de 7 estudios relacionados a la precisión diagnóstica de glaucoma por SD-OCT, como resultado se obtuvo que el 100% de los estudios demostraron eficacia en el diagnóstico, los parámetros de CFNR eran reproducibles y con una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica para

discriminar entre ojos sanos y glaucomatosos. El estudio concluyó en que los parámetros de CFNR proporcionan información precisa para el diagnóstico de la enfermedad y viene a ser un examen sensible para la progresión de la enfermedad (5).

Kansal et al., en el 2017, realizaron un meta-análisis, donde se evaluó la precisión del diagnóstico de glaucoma por OCT. Los dispositivos OCT evaluados fueron Zeiss Cirrus, Zeiss Stratus, Heidelberg Spectralis, Optovue RTVue, Topcon 3D-OCT, se analizaron 16,104 ojos glaucomatosos y 11,543 ojos normales informados en 150 estudios y se concluyó que el OCT tiene una buena precisión diagnóstica para diferenciar a los pacientes con glaucoma de los controles normales. Y que su eficacia diagnóstica incrementa con la severidad del glaucoma (1).

Recientemente se ha sido introducido una nueva tecnología de OCT, el Swept-source OCT, que utiliza una fuente de luz de longitud de onda muy estrecho de 1050nm y un detector de luz de diseño muy simple que permite obtener imágenes de mayor resolución (7). La longitud de onda de la fuente de luz permite la identificación de estructuras oculares profundas. Adicionalmente se pueden obtener un amplio rango de cobertura utilizando una amplitud de escaneo que puede ir desde la mácula hasta el nervio óptico, utilizando una velocidad de escaneo de hasta 10000 A- scan (8).

Una de las ventajas de SS-OCT es el modo de escaneo amplio, que cubre un área de 12 X 9 mm del polo posterior, incluida la mácula y la cabeza del nervio óptico en un solo escaneo. También incorpora software de segmentación automatizada, lo que lo hace posible obtener imágenes y analizar el grosor de la capa de fibras nerviosas circumpapilar (cp CFNR) y el grosor de cada capa macular utilizando un solo escaneo (7).

La tecnología Swept source actualmente ha sido comparado con la tecnología anterior SD-OCT con la finalidad de valorar la eficacia para el diagnóstico de glaucoma, todos los estudios realizados concluyen que la SS-OCT y SD-OCT tienen capacidad diagnóstica similar para glaucoma, no encontrándose diferencias significativas entre las dos (7,8,28,29,30). Sin embargo la ventaja de la nueva plataforma SS-OCT, es que permite hacer construcciones en

tercera dimensión de gran profundidad, donde es posible evaluar más capas de la retina por la velocidad y precisión con la que realiza el examen.

El análisis de capa de fibra nerviosas por OCT se realizan mediante la comparación del espesor de la capa de fibras nerviosas (CFN) con una base de datos normativa del equipo, la cual se indica con un color de semáforo en los diferentes mapas. Un resultado se considera anormal cuando el valor medido es menor que el percentil dado de la base de datos normativa intrínseca, es decir, percentil del 5% o el 1%. En los mapas de cuadrantes y horas de reloj, espesores CFN en el rango normal están representados por fondos verdes, aquellos que son anormales debajo del percentil 5% están representados por fondos amarillos, y aquellos que son menores al percentil 1% están representados por fondos rojos. En el mapa de desviación de espesor de CFN, las áreas con espesores de CFN que ocurrieron en el 5% de los controles de la misma edad están coloreados en amarillo, y las áreas con espesores de CFN que ocurrieron en el 1% de los controles de edad similar se colorean en rojo. Las áreas no coloreadas indican un grosor CFN normal (4).

### **Tratamiento**

Como se ha mencionado actualmente la PIO es el único factor de riesgo modificable en el glaucoma, la reducción de la PIO, incluso si la PIO es normal, sigue siendo la principal forma de manejar esta afección y es muy efectiva con una reducción de la presión, lo que reduce el riesgo de progresión en un 50% (31).

Dentro del tratamiento del glaucoma, principalmente se utilizan los medicamentos vía tópica para la reducción de la PIO, el cual debe alcanzarse con la menor cantidad de medicamentos y efectos adversos mínimos. La Academia Americana de Oftalmología recomienda bajar la PIO hacia un nivel objetivo, en general, el objetivo inicial apunta a una reducción de la presión del 20% al 50%; sin embargo, la presión objetivo debe ser reevaluado continuamente durante el seguimiento del paciente (2).

Dentro de los medicamentos tópicos existen principalmente 4 familias. En general, los análogos de la prostaglandina son la primera línea de la terapia médica, como agentes de segunda línea se encuentran los inhibidores de la

anhidrasa carbónica, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos y agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (2, 22).

Cuando el tratamiento médico no logra una adecuada reducción de la presión intraocular se indican tratamientos invasivos con láser o cirugías incisionales. La trabeculoplastia con láser disminuye la presión intraocular induciendo cambios biológicos en la malla trabecular que resulta en un aumento salida acuosa (21).

El manejo quirúrgico está indicado cuando la disminución de la presión intraocular es inadecuada o está indicada para aquellos pacientes con progresión del daño del nervio óptico o del campo visual a pesar del tratamiento médico y con láser. La cirugía de trabeculectomía es el procedimiento quirúrgico incisional que se realiza con más frecuencia para disminuir presión intraocular, ya sea solo o en combinación con la extracción de la lente debe considerarse si el control de presión sigue siendo demasiado alto a pesar del tratamiento con láser y médico, especialmente en casos más avanzados de glaucoma. Finalmente, los implantes de drenaje de glaucoma se pueden usar en pacientes con cierre de ángulo crónico de manera similar a glaucoma de ángulo abierto cuando la trabeculectomía no ha podido controlar la presión, o en ojos donde se considera que existe un alto riesgo de fracaso con la trabeculectomía (2).

### 2.3 Definición de términos básicos

**Presión intraocular (PIO):** Es la presión dentro del globo ocular, se mide en mmHg. Generalmente, la presión ocular se considera normal cuando es menor que 21 mm Hg.

**Area del disco:** diámetro de la cabeza del nervio óptico.

**Grosor corneal central:** Es el diámetro del espesor de la córnea a nivel central, medida en  $\mu\text{m}$ .

**Error refractivo esférico:** Se produce cuando la luz no es refractada correctamente y las imágenes no se enfocan claramente. Existen dos tipos de error refractivo esférico: miopía e hipermetropía.

**Longitud axial:** Es el diámetro o longitud antero posterior del ojo, medida en mm.

**Atrofia peripapilar:** Hace referencia al adelgazamiento de la capa corioretinal alrededor de la cabeza del nervio óptico.

### CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

#### 3.1 Formulación de hipótesis

##### Hipótesis principal

Existe asociación entre factores como área de disco, error refractivo esférico, longitud axial, atrofia peripapilar y ciclotorsión con la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 - 2020.

#### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus variables	Medio de verificación
Falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas por Tomografía de Coherencia Óptica	Mapas de cuadrantes y horas de reloj con 1 sector amarillo o rojo. Mapa de desviación con patrón de color en forma de cuña representado por amarillo o rojo a lo largo del círculo de exploración.	Cualitativa		Nominal	Si No	Análisis de OCT
Sospechoso de Glaucoma	Uno de los siguientes hallazgos en al menos un ojo: examen clínico del nervio óptico o capa de fibras nerviosas con defecto sugestivo de glaucoma (aumento de la relación copa disco, relación copa disco asimétrica con el ojo	Cualitativo		Nominal	Si No	Historia Clínica

	contralateral, muesca o adelgazamiento del anillo neuroretinal, hemorragia del disco o alteración sospechosa de las capas de fibras nerviosas), anomalía en el campo visual sugerente de glaucoma y presión intraocular por encima de 21 mmhg.					
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Género	Nominal	Femenino Masculino	DNI
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	Razón		DNI
Raza	Describe a un grupo de personas que comparten características físicas o rasgos genéticos similares.	Cualitativa		Nominal	Blanca Mestiza Negra	
Historia médica familiar	Antecedentes familiares de glaucoma.	Cualitativa		Nominal	Si No	Historia clínica
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica, caracterizada por la elevación de la presión arterial.	Cualitativa		Nominal	Si No	Historia clínica
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica, caracterizada por hiperglicemia.	Cualitativa		Nominal	Si No	Historia clínica
Grosor corneal central	Espesor de la córnea.	Cuantitativa	Um	Razón		Paquimetría
Presión intraocular	Es la presión dentro del globo ocular.	Cuantitativa	Mmhg	Razón		Tonometría de Goldman
Área del disco	Área de diámetro del disco óptico.	Cuantitativa	mm <sup>2</sup>	Razón		Análisis OCT
Error refractivo Esférico	Trastornos oculares en los que el ojo no puede enfocar claramente las imágenes.	Cualitativa	Dioptría	Nominal	Miopía Hipermetropía	Refractometría
Longitud axial	Diámetro anteroposterior del ojo.	Cuantitativa	Mm	Razón		Interferometría
Atrofia peripapilar	Atrofia o adelgazamiento en las capas de la retina y el epitelio pigmentario de la retina alrededor del	Cualitativa		Nominal	Si No	Análisis OCT

	nervio óptico.					
Ángulo de convergencia	Es el ángulo de convergencia del haz superotemporal e inferotemporal de la CFNR y está determinado por la relación espacial entre la cabeza del nervio óptico y el centro de la mácula.	Cuantitativa	Grados	Ordinal	Ángulo normal Ángulo mayor de lo normal Ángulo menor de lo normal	Análisis OCT
Ciclotorsión	Es la dirección de la torsión del disco óptico.	Cualitativa		Nominal	Torsión Inferotemporal Torsión Supranasal	Análisis OCT
Error en la delimitación del anillo neuroretinal	Delimitación errada.	Cualitativa		Nominal	Si No	Análisis OCT

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

El estudio es de enfoque cuantitativo. Según la intervención del investigador es observacional; según el alcance correlacional; según el número de mediciones de las variables de estudio es transversal; según el momento de la recolección de datos prospectivo.

### 4.2 Diseño muestral

La población universo del estudio son los pacientes referidos a la unidad de Glaucoma del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

La población del estudio incluye a todos los pacientes con sospecha de glaucoma.

El muestreo es no probabilístico, no se realizará el cálculo muestral debido a que se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión atendidos en el periodo de tiempo estudiado.

Criterios de selección:

Inclusión:

Pacientes con sospecha de Glaucoma.

Exclusión:

Pacientes:

- con enfermedad ocular diagnosticada.
- con diagnóstico de glaucoma.

#### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

El recojo de datos se realizará durante los meses de Octubre del 2019 a Setiembre del 2020. El tiempo de duración del trabajo será de 14 meses, incluyendo el tiempo de la elaboración del proyecto de investigación, la recolección de datos, el análisis estadístico y la elaboración del Informe final del trabajo de investigación.

En el estudio se incluirán pacientes adultos con el diagnóstico de sospecha de Glaucoma, definido por los siguientes hallazgos en al menos un ojo: examen clínico del nervio óptico o capa de fibras nerviosas con defecto sugestivo de glaucoma (aumento de la relación copa disco, relación copa disco asimétrica con el ojo contralateral, muesca o adelgazamiento del anillo neuroretinal, hemorragia del disco o alteración sospechosa de las capas de fibras nerviosas), anormalidad en el campo visual sugerente de glaucoma y presión intraocular por encima de 21 mmhg.

Dado que en Oftalmología no existe un *gold estándar* para el diagnóstico de glaucoma, se considera adecuado para el diagnóstico de glaucoma la realización de un examen oftalmológico completo, con los siguientes exámenes de correlación clínico funcional: evaluación clínica del nervio óptico, campo visual realizado y medición de la presión intraocular. Para mejorar la validez de este diagnóstico, este examen será realizado por un oftalmólogo con subespecialidad en glaucoma.

Para determinar la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), se examinará el mapa de cuadrantes, mapa de horas de reloj y mapa de desviación para cada participante. Mapas de cuadrantes y horas de reloj con 1 sector amarillo o rojo

se considera anormal. Un hallazgo anormal en el mapa de desviación se define como patrón de color en forma de cuña representado por amarillo o rojo a lo largo del círculo de exploración.

La ficha de recolección de datos será llenada por el médico residente colaborador del estudio. Se realizará un estricto control de calidad de los datos pre-digitación y también durante la fase de digitación y análisis si fuera necesario, elaborando registros de clarificación de datos. Se verificarán valores fuera de rango y no plausibles, así como observaciones repetidas en la base de datos final.

La ficha de recolección de datos incluirá las siguientes variables: sexo, edad, raza, historia médica familiar de glaucoma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, grosor corneal central, presión intraocular, área del disco, error refractivo esférico, longitud axial, atrofia peripapilar, ángulo de convergencia, ciclotorsión y error en la delimitación del anillo neuroretinal.

Los instrumentos que medirán las variables son las siguientes: Tomografía de coherencia óptica, refractometría, tonometría de Goldman e interferometría.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

El análisis estadístico será realizado con el programa STATA v.15.0 (StataCorp LP, College Station TX, USA)

##### Estadística descriptiva

Para variables cuantitativas usaremos medidas de tendencia central (media o mediana, según corresponda) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), evaluando previamente el supuesto de normalidad de forma gráfica y analítica. En las variables categóricas usaremos distribución de frecuencias.

##### Estadística inferencial

Se trabajará con un nivel de significancia del 5% y una potencia estadística del 80%, concordante con la estimación del tamaño de muestra. Una confianza del 95% en la construcción de intervalos.

##### Análisis Bivariado

Para realizar el análisis bivariado, se evaluará la asociación y magnitud de las variables categóricas/cuantitativas con la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas por Tomografía de coherencia óptica (OCT) utilizando la prueba de Chi-cuadrado, evaluando previamente el supuesto de frecuencias esperadas, o en todo caso se usará la prueba exacta de Fischer. En el caso de las variables cuantitativas, se usará prueba de T de Student, evaluando previamente el supuesto de homogeneidad de varianzas, caso contrario se usará prueba no paramétrica (Prueba de U de Mann-Whitney).

#### **4.5 Aspectos éticos**

No se considera presentar consentimiento informado para el presente estudio, debido a que la fuente de información será obtenida de la historia clínica. En la ficha de recolección de datos no se incluirán datos personales del paciente. Los resultados obtenidos de los pacientes serán anónimos, respetando la confidencialidad de cada persona.

Antes de realizar el estudio se solicitará la autorización de la jefatura del servicio de oftalmología del HNASS en donde se realizará el estudio.

Los resultados obtenidos de los pacientes serán anónimos, respetando la confidencialidad de cada persona.

El proyecto será sometido a revisión por el Comité de ética del Hospital Alberto Sabogal Sologuren acreditado por el INS. Además del comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres, facultad de medicina humana.

## CRONOGRAMA

PASOS	2019 – 2020													
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre
Redacción final del proyecto de investigación	X													
Aprobación del proyecto de investigación	X													
Recolección de datos	X	x	X	X	X	X	x	X	X	x	X	X		
Procesamiento y análisis de datos													X	
Elaboración del informe													X	
Correcciones del trabajo de investigación													X	
Aprobación del trabajo de investigación														X
Publicación del artículo científico														X

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	300
Adquisición de diversas publicaciones	1500
Internet	400
Impresiones	400
Logística	400
Traslados y otros	600
Refrigerio y movilidad	1000
<b>Total</b>	<b>S/. 4600</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based metaanalysis. PLOS ONE. 2018; 13(1): e0190621.
2. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014; 311(18):1901–1911.
3. Quigley H, Broman A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006; 90:262–267.
4. Na Rae K, Hyunsun L, Ji H, Seung S, Gong J, Chan Y. Factors Associated with False Positives in Retinal Nerve Fiber Layer Color Codes from Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2011; 118:1774 – 1781
5. Bussell I, Wollstein G, Schuman J. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. Br J Ophthalmol. 2014; 98 (Suppl II):ii15–ii19.
6. Girach A, Sergott RC. Optical Coherence Tomography. New York: Springer. 2016.
7. Hong EH, Shin YU, Kang MH, Cho H, Seong M. Wide scan imaging with sweptsource optical coherent tomography for glaucoma diagnosis. PLOS ONE. 2018; 13(4): e0195040.
8. Sang YL, Hyoung WB, Gong JS, Chan YK. Diagnostic Ability of Swept-Source and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma. Yonsei Med J. 2018; 59(7):887-896.
9. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. 2016.
10. Hong SW, Ahn MD, Kang SH and Im SK. Analysis of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Distribution in Normal Young Adults. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51:3515–3523.

11. Kang SH, Hong SW, Im SK, Lee SH and Ahn MD. Effect of Myopia on the Thickness of the Retinal Nerve Fiber Layer Measured by Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010; 51: 4075–4083.
12. Leung CKS, Yu M, Weinreb RN, Mak HK, Lai G, Ye C and Lam DS. Retinal Nerve Fiber Layer Imaging with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: Interpreting the RNFL Maps in Healthy Myopic Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; 53:7194–7200.
13. Hwang YH, Jeong YC, Kim HK, Sohn YH. Macular Ganglion Cell Analysis for Early Detection of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2014:1-8.
14. Asrani S, Essaid L, Alder BD and Turla CS. Artifacts in Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Measurements in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(4):396-402.
15. Kim KE, Jeoung JW, Park KJ, Kim DM, Kim SH. Diagnostic Classification of Macular Ganglion Cell and Retinal Nerve Fiber Layer Analysis Differentiation of False-Positives from Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015; 122:502-510.
16. Liu Y, Simavli H, Que CJ, Rizzo JL, Tsikata E, Maurer R and Chen TC. Patient Characteristics Associated With Artifacts in Spectralis Optical Coherence Tomography Imaging of the Retinal Nerve Fiber Layer in Glaucoma. *m J Ophthalmol*. 2015;159:565–576.
17. Hwang YH, Kim MK, Kim DW. Segmentation Errors in Macular Ganglion Cell Analysis as Determined by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2016; 123:950-958.
18. Leal-Fonseca M, Rebolleda G, Oblanca N, Moreno J, Muñoz FJ. A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(2):321-30.
19. Chen HS, Liu CH, Lu DW. Comparison of glaucoma diagnostic accuracy of macular ganglion cell complex thickness based on nonhighly myopic and highly myopic normative database. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2016; 15-20.

20. Consejo Internacional de Oftalmología (ICO). Guías Clínicas del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el cuidado del Glaucoma. 2015.
21. Azcona MI , Ríos MC, Amador S. Glaucoma: Aspectos Relevantes para la Detección Oportuna. Salud y Administración. 2015; 2(4): 23-35.
22. Guidelines for Glaucoma (2nd Edition). Published by Japan Glaucoma Society. September 2006.
23. Terminología y pautas para el glaucoma. European Glaucoma Society. 4ta edición. 2014.
24. Pérez L. El glaucoma: un problema de salud mundial por su frecuencia y evolución hacia la ceguera. MEDISAN. 2014; 18(2):242.
25. Ahmeda S, Khanb Z, Sia F , Maoa A , Pana I , Yazdic F , Tsertsvadzec A, Hutnika C, Moherc D , Tingeya D, Troped G, Damjie K, Tarridef J ,Goereef R, Hodgea W. Summary of Glaucoma Diagnostic Testing Accuracy: An Evidence-Based Meta-Analysis . J Clin Med Res. 2016; 8(9):641-649.
26. Coscas G. Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. 1era ed. France. Springer. 2009.
27. García C, Quintás FL, León M, Ligeró S, Ruiz JM, Montero J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular. Gaceta óptica. 2008; 429:12-15.
28. Lee KM, Lee EJ, Kim TW, Kim H. Comparison of the Abilities of SD-OCT and SS-OCT in Evaluating the Thickness of the Macular Inner Retinal Layer for Glaucoma Diagnosis. PLoS One. 2016; 11(1):e0147964.
29. Yang Z, Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA, Liu T, Zangwill LM. Diagnostic ability of macular ganglion cell inner plexiform layer measurements in glaucoma using swept source and spectral domain optical coherence tomography. PLOS One. 2015; 10(5):e0125957.
30. Yang Z, Tatham AJ, Zangwill LM, Weinreb RN, Zhang C, Medeiros FA. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer imaging by swept-source optical coherence tomography in glaucoma. Am J Ophthalmol. 2015; 159(1):193±201.

31. Davis M, Crawley L, Pahlitzsch M, Javaid F, Cordeiro MF. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathol.* 2016; 132:807–826.
32. Gupta P, Asrani S, Freedman S, Dairi M, Bhatti T. Differentiating Glaucomatous from Non-Glaucomatous Optic Nerve Cupping by Optical Coherence Tomography. *The Open Neurology Journal.* 2011. 5: 1-7.
33. Bourne R. The optic nerve head in glaucoma. *Community Eye Health Journal.* 2006; 19 (59):45.
34. Ahmad SS. Glaucoma suspects: A practical approach. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018. 8(2): 74–81.

## ANEXOS

### Anexo 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivo	Hipótesis	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en tomografía de coherencia óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 - 2020.	¿Cuál son los factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 - 2020?	<p>Determinar los factores asociados a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en ojos sanos referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2020 – 2021.</p> <p>Establecer la relación entre el área del disco y la prevalencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.</p> <p>Determinar si el error refractivo esférico está asociado a falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.</p> <p>Establecer la relación entre la longitud axial y la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en</p>	Existe asociación entre factores como área de disco, error refractivo esférico, longitud axial, atrofia peripapilar y ciclotorsión con la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma referidos por sospecha de glaucoma al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2019 – 2020.	<p>Tipo: El estudio es de enfoque cuantitativo.</p> <p>Según la intervención del investigador es observacional; según el alcance, descriptivo correlacional; según el número de mediciones de la o las variables de estudio es transversal; según el momento de la recolección de datos, prospectivo.</p> <p>Muestra: Pacientes con sospecha de glaucoma.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p> <p>Instrumentos: Tomografía de coherencia óptica, refractometría e interferometría.</p>

		<p>Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.</p> <p>Establecer la asociación entre la atrofia peripapilar y la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.</p> <p>Identificar si la ciclotorsión está relacionada a la presencia de falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes sanos sin glaucoma.</p>			
--	--	---	--	--	--

## **Anexo 2.** Ficha de recolección de datos

### **Factores asociados a falsos positivos en el análisis de capa de fibras nerviosas en tomografía de coherencia óptica en ojos sanos con sospecha de glaucoma en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.**

El presente instrumento es una ficha de recolección de datos, el cual será llenado por el médico residente colaborador del estudio. El mismo consta de 15 ítems. Marque con una X en los casos de respuestas con selección y complete con valores en el caso se requiera. La ficha incluye datos personales con fines investigativos, los cuales serán anónimos, respetando la confidencialidad de cada paciente.

1. Falso positivo en el análisis de capa de fibras nerviosas por Tomografía de Coherencia Óptica
  - a. Sí
  - b. No
2. Sexo:
  - a. Femenino
  - b. Masculino
3. Edad (años cumplidos):
4. Raza:
  - a. Blanca
  - b. Mestiza
  - c. Negra
5. Historia médica familiar de glaucoma
  - a. Sí
  - b. No
6. Hipertensión arterial
  - a. Sí
  - b. No
7. Diabetes Mellitus
  - a. Sí
  - b. No
8. Grosor corneal central (um):

9. Presión intraocular (mmhg):
10. Área de disco (mm<sup>2</sup>):
11. Error refractivo esférico:
  - a. Miopía
  - b. Hipermetropía
12. Longitud axial (mm):
13. Atrofia peripapilar
  - a. Sí
  - b. No
14. Ángulo de convergencia
  - a. Ángulo normal
  - b. Ángulo mayor de lo normal
  - c. Ángulo menor de lo normal
15. Ciclotorsión
  - a. Torsión Inferotemporal
  - b. Torsión Supranasal
16. Error en la delimitación del anillo neuroretinal
  - c. Sí
  - d. No

**Anexo 3:** Tabla de codificación de variables

<b>Variable</b>	<b>Categorías</b>	<b>Códigos para base de datos</b>
Falso positivo en el análisis de capa de fibras nerviosas por Tomografía de Coherencia Óptica	Sí No	1 2
Edad:	Niño (< 14 años) Adolescente (15 a 18 años) Adulto (< 65 años)	1 2 3

	Adulto mayor (65 años a más)	4
Raza	Blanca	1
	Mestiza	2
	Negra	3
Historia médica familiar de glaucoma	Sí	1
	No	2
Hipertensión arterial	Sí	1
	No	2
Diabetes Mellitus	Sí	1
	No	2
Grosor corneal central	Menor a 550um	1
	Mayor a 550um	2
Presión intraocular	Bajo < 10 mmhg	1
	Normal 10 a 21 mmhg	2
	Elevado >21 mmhg	3
Área de disco:	Pequeño <1,6 mm	1
	Mediano 1,6 a 2,8mm	2
	Grande > 2,8mm	3
Error refractivo esférico:	Miopía	1
	Hipermetropía	2
Longitud axial	Corta < 22 mm	1
	Normal 22 a 27 mm	2
	Larga >27 mm	3
Atrofia peripapilar	Sí	1
	No	2
Ángulo de convergencia	Ángulo normal	1
	Ángulo mayor de lo normal	2
	Ángulo menor de lo normal	3
Ciclorsión	Torsión Inferotemporal	1
	Torsión Supranasal	2
Error en la delimitación del anillo neuroretinal	Sí	1
	No	2