



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Mapeo de los cambios de grosor en el glaucoma de las capas retinianas maculares segmentadas usando el programa de polo posterior de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral[☆]



J.J. García-Medina^{a,b,c,d,e,f,*}, M. del-Rio-Vellosillo^g, A. Palazón-Cabanes^a, M. Tudela-Molino^a, C. Gómez-Molina^a, A. Guardiola-Fernández^a y M.P. Villegas-Pérez^{a,c,d,e}

^a Departamento de Oftalmología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^b Departamento de Oftalmología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^c Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

^d Red Temática de Patología Ocular OFTARED, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Hospital Virgen de la Arrixaca (IMIB-Virgen de la Arrixaca), Murcia, España

^f Unidad de Investigación Oftalmológica Santiago Grisolia, Valencia, España

^g Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de octubre de 2017

Aceptado el 16 de enero de 2018

On-line el 16 de marzo de 2018

Palabras clave:

Glaucoma

Grosor

Capa

Polo posterior

Mácula

Segmentación

Mapeado

8 × 8

RESUMEN

Objetivos: Evaluar los cambios de las capas retinianas maculares (CRM) usando el programa de OCT de polo posterior (PP) en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

Material y métodos: Ciento veintiocho pacientes con GPAA y 103 controles sanos con mapas de PP (rejilla macular 8 × 8) obtenidos mediante SD-OCT fueron incluidos. Solo un ojo por paciente fue considerado. Entonces 9 CRM se segmentaron automáticamente mediante un software prototipo obteniendo: capas de fibras nerviosas maculares, capa de células ganglionares (GCL), plexiforme interna, nuclear interna (INL), plexiforme + nuclear externa, capa de fotorreceptores, epitelio pigmentario de la retina (RPE) y retina externa completa. Se obtuvieron los valores de grosor de las 64 celdas de la rejilla para cada una de las CRM y se calcularon los grosores promedio de los hemisferios superior e inferior. Se realizó una comparación de los grosores promedio de dichos hemisferios y de los grosores celda a celda entre los 2 grupos. Las diferencias en comparaciones celda a celda fueron representadas mediante mapas de calor para cada CRM.

Resultados: Al comparar los grosores de los hemisferios se encontraron adelgazamientos en capas de fibras nerviosas maculares, capa de células ganglionares y plexiforme interna

[☆] Premio Dres. Galo y Gustavo Leoz a la mejor comunicación de investigación en el Congreso de la SEO de Zaragoza 2017.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jj.garciamedina@um.es, josegarciam@yahoo.com (J.J. García-Medina).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.010>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

y engrosamientos en INL, fotorreceptores y RPE en GPAA. Los mapas de calor mostraron patrones de adelgazamiento simétricos entre ambos hemisferios (superior e inferior) en capas de la retina interna (excepto INL) y patrones de engrosamiento asimétricos en las CRM externas en GPAA.

Conclusiones: Existen patrones de cambio en el grosor en todas las CRM en el GPAA estudiadas mediante el programa PP. Los adelgazamientos de las capas internas (excepto INL) y los engrosamientos de las externas en el GPAA presentan diferentes patrones de simetría respecto al meridiano horizontal.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mapping the thickness changes on retinal layers segmented by spectral-domain optical coherence tomography using the posterior pole program in glaucoma

A B S T R A C T

Keywords:

Glaucoma
Thickness
Layer
Macula
Posterior pole
Segmentation
Mapping
8 × 8

Objectives: To evaluate changes in retinal layers of the macula (mRLs) using OCT posterior pole program (PPP) in primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and methods: The study included 128 patients with POAG and 103 healthy controls who had PPP maps (macular grid 8 × 8) drawn by SD-OCT. Only one eye per patient was studied. The 9 mRLs were automatically segmented by prototype software, obtaining: a macular retinal nerve fibre layer (mRNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform + nuclear layer, photoreceptor layer, retinal pigment epithelium (RPE), outer retina and RPE + outer retina. Thickness values were obtained on 64 cells of the grid for each mRL, and mean thickness of superior and inferior hemispheres were calculated. Comparisons of mean thickness of these hemispheres and thickness of each cell between groups were determined. Differences in the cell by cell comparisons were represented quantitatively by heat maps for each mRL.

Results: Photoreceptors and RPE were found in POAG group when comparing thickness of hemispheres, thinning of mRNFL, GCL, IPL, and thickening of INL. Heat maps showed symmetrical thinning patterns between superior and inferior hemispheres in inner retinal layers (except for INL) and asymmetrical thickening patterns in outer retinal layers in GPAA group.

Conclusions: There are thickness changes in all mRLs in POAG, when studied by PPP. Thinning of inner layers (except for INL), and thickening of outer layers in POAG show different symmetry patterns in relation to horizontal meridian.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El glaucoma es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en el mundo, con una incidencia creciente, estimándose que en el año 2020 afectará a casi 80 millones de personas en todo el mundo, llegando a ser la primera causa de ceguera irreversible¹. Se caracteriza por el daño y la apoptosis de las células ganglionares de la retina (CGR) que conlleva una pérdida del campo visual centrípeta característica².

La mácula concentra más del 50% de todas las CGR³ y, a diferencia de la papila y la región peripapilar, presenta menor variabilidad anatómica, por lo que parece una región idónea, en ausencia de comorbilidad macular, para estudiar los cambios en las CGR en las enfermedades neurodegenerativas como el glaucoma.

Las CGR están situadas en la retina interna y actúan como el último eslabón de la cadena que transmite hacia el ganglio

geniculado lateral la información luminosa previamente convertida, procesada y modulada mediante señales eléctricas y químicas por las células ubicadas en las capas más externas de la retina: células fotorreceptoras, bipolares, horizontales y amacrinas⁴.

En los últimos años se ha hecho posible la estimación del grosor de cada una de las capas de la retina macular mediante segmentación automática de las mismas utilizando la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT). Este avance se ha podido aplicar al estudio de alteraciones neurológicas como la enfermedad de Parkinson⁵, la enfermedad de Alzheimer⁶, la esclerosis múltiple^{7,8} o el autismo⁹ con resultados significativos. El glaucoma no ha sido una excepción y también se han realizado varios estudios de segmentación macular con OCT. Dichos estudios se han realizado en función del patrón de 6 ejes lineales^{10,11}, del patrón de anillo elíptico^{12,13}, del patrón 7 × 7 mm¹⁴, del patrón ETDRS¹⁵⁻¹⁸ o de promedios de áreas amplias usando el patrón de polo

posterior 8×8 ¹⁹. En dichos estudios, en general, se han estudiado predominantemente las capas de la retina interna y se han encontrado resultados contrapuestos respecto de las capas de la retina externa. En ellos solo se ha tenido en cuenta el ajuste de la inclinación entre la fovea y el centro de la papila en uno de ellos, en el que se compararon grosores en áreas promedio agregadas (temporal superior, nasal superior, temporal inferior y nasal inferior)¹⁹.

Por tanto, para conocer con mayor detalle los cambios topográficos de los grosores en las distintas capas retinianas maculares (CRM) en el glaucoma planteamos un estudio de comparación con agregación de datos (hemisferios superior e inferior) y sin agregación de datos (celda a celda) entre sujetos sanos y glaucomatosos usando un patrón macular amplio (rejilla de 8×8 , 64 celdas) del polo posterior, teniendo en cuenta la inclinación disco-fovea y considerando todas las CRM, incluidas las externas. Los resultados de las comparaciones celda a celda se han presentado en mapas de calor. En nuestro conocimiento este es el primer estudio realizado en este sentido con esta metodología.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y transversal. Los exámenes se llevaron a cabo en el Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, España, entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de mayo de 2016. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. La investigación se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y el proyecto fue previamente aprobado por el Comité de Investigación local.

Reclutamiento y criterios de inclusión/exclusión

Se consideraron para la inclusión en el estudio, de forma consecutiva, controles sanos y pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) mayores de 50 años y de raza caucásica. A todos ellos se les realizó la siguiente exploración: autorrefracción automática, agudeza visual mejor corregida, exploración con biomicroscopia de la cámara anterior, tonometría de aplanación Goldmann, perimetría automatizada 30-2 SITA estándar (Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Estados Unidos), exploración de polo posterior SD-OCT mediante el dispositivo Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania; versión de software 6.0), gonioscopia previa a la midriasis y funduscopia tras la midriasis.

Se incluyó a individuos con error refractivo inferior a 6 dioptrías esféricas (en valor absoluto) y a 2,5 dioptrías cilíndricas (en valor absoluto), mejor agudeza visual corregida $\geq 0,5$, en escala decimal, sin opacidad de medios clínicamente significativa ni alteraciones biomicroscópicas y con ángulo abierto.

Se consideraron controles sanos aquellos con perimetría automatizada dentro de la normalidad (ver criterios campimétricos de normalidad más adelante), sin signos de daño glaucomatoso en el nervio óptico y presión intraocular dentro de valores normales, es decir, presión intraocular igual o inferior a 21 mm Hg sin el uso de ninguna medicación hipotensora ocular.

Se consideraron pacientes con GPAA, aquellos cuya perimetría automatizada y/o nervio óptico presentaron alteraciones funcionales y estructurales típicas de glaucoma, ángulo abierto y presión intraocular por encima de 21 mm Hg antes del tratamiento (según los registros de su historia clínica).

Se excluyeron pacientes con:

- Cirugías oculares previas en los últimos 6 meses.
- Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
- Antecedentes de enfermedad neurooftalmológica (neuritis óptica, esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
- Cualquier otro tipo de enfermedad glaucomatosa que no correspondiera a glaucoma primario de ángulo abierto.
- Perimetría automatizada o exploración mediante SD-OCT no fiables (ver criterios de fiabilidad más adelante).
- Hipertensión ocular, definidos como individuos con perimetría automatizada dentro de la normalidad, sin signos de daño glaucomatoso en el nervio óptico y presión intraocular superior a 21 mm Hg antes de iniciar tratamiento hipotensor ocular.

Exploración mediante perimetría automatizada

Se realizaron campimetrías blanco-blanco 30-2 de ambos ojos en cada paciente mediante la estrategia *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA) fast utilizando el perímetro Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, Estados Unidos). Para esta exploración el estímulo empleado fue de tamaño III de Goldmann y de 0,2 segundos de duración, siendo el fondo de color blanco de 31,5 apostilbios. Fueron clasificadas como campimetrías fuera de la normalidad aquellas con presencia de 3 puntos contiguos con un nivel de significación menor del 5%, o 2 con una probabilidad menor del 1% en el mapa de desviación patrón o una desviación sobre modelo con una probabilidad menor del 5% o una prueba del hemicampo glaucomatoso fuera de límites normales. Se consideraron no fiables aquellas perimetrías en las que las pérdidas de fijación superaron el 20%, o en las que los falsos positivos o los falsos negativos fueron superiores al 33%.

Exploración tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

Los exámenes SD-OCT se realizaron en ambos ojos de cada paciente con el dispositivo Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania; software version 6.0), que posee un sistema de seguimiento del ojo (TruTrack Active Eye Tracking) para compensar los movimientos oculares. Se utilizó el patrón de polo posterior (PP), que obtiene un mapa de 64 celdas (8×8) centradas en la fovea de los 20 grados centrales del PP y cuyo meridiano horizontal se alinea automáticamente con el eje fovea-disco (fig. 1).

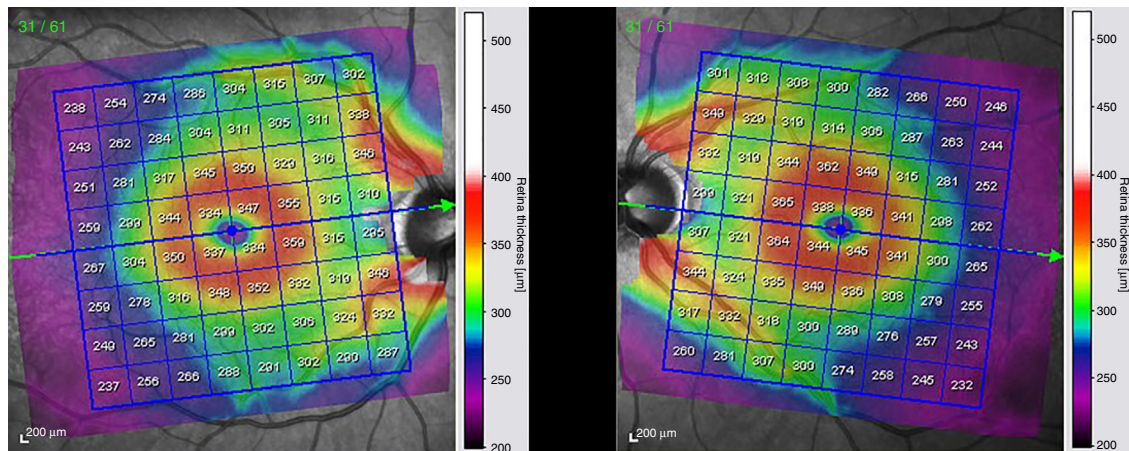


Figura 1 – Patrón de polo posterior 8 × 8 utilizado en el estudio para ojo derecho e izquierdo. Nótese cómo la cuadrícula está rotada y su eje horizontal corresponde con el eje fóvea-disco.

OD								OS							
8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.8	8.7	8.6	8.5	8.4	8.3	8.2	8.1
7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7	7.8	7.8	7.7	7.6	7.5	7.4	7.3	7.2	7.1
6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.8	6.7	6.6	6.5	6.4	6.3	6.2	6.1
5.1	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.8	5.7	5.6	5.5	5.4	5.3	5.2	5.1
4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1
3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.8	3.7	3.6	3.5	3.4	3.3	3.2	3.1
2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.8	2.7	2.6	2.5	2.4	2.3	2.2	2.1
1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1

Figura 2 – Nomenclatura de la cuadrícula de 8 × 8 de la OCT. Se representa el ojo derecho (OD) y el izquierdo (OS). Las celdas, como se ve, son simétricas. Por ejemplo, la celda 8.1 del OD y del OS son temporales superiores (y, por tanto, correspondientes). El meridiano horizontal, que separa el hemisferio superior y el inferior, está representado por una línea gruesa horizontal.

Cada celda tiene un área de 3 × 3 grados, es decir, aproximadamente un milímetro cuadrado de la retina²⁰. La denominación de cada celda es simétrica según se considere el ojo derecho o el izquierdo (fig. 2).

Las CRM fueron segmentadas automáticamente usando un software prototipo de Spectralis (Segmentation Technology; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Las siguientes segmentaciones individuales fueron consideradas: capa macular de fibras nerviosas de la retina (mRNFL), capa de células ganglionares (GCL), capa plexiforme interna (IPL), capa nuclear interna (INL), capa plexiforme externa (OPL), capa nuclear externa (ONL), capa de fotorreceptores y capa del epitelio pigmentario de la retina (RPE) (fig. 3).

Los exámenes con calidad baja (fuerza de señal menor de 20) no fueron consideradas. Además, todas las imágenes fueron revisadas por el mismo operador experimentado (JJGM) para excluir aquellos ojos con errores de segmentación, descentramientos o cualquier otro artefacto. No se realizaron correcciones manuales a la segmentación automática del software prototipo.

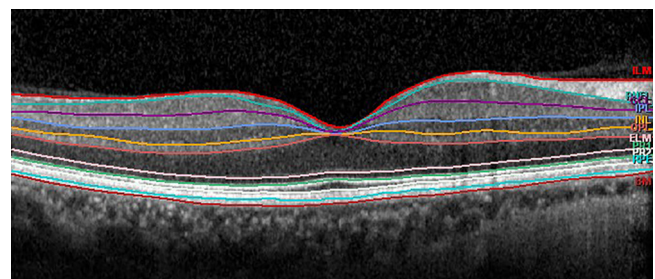


Figura 3 – Segmentaciones automáticas del dispositivo Spectralis de las distintas capas retinianas maculares.

El grosor en cada celda de las capas individuales mencionadas anteriormente fue automáticamente calculado por el dispositivo y se exportó en formato de tabla de Microsoft Excel (versión 2016; Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estados Unidos). OPL y ONL fueron consideradas juntas (OPL + ONL)

para evitar errores de segmentación automática debido a la orientación de las fibras de Henle²¹.

También se consideraron juntas la retina externa (OPL + ONL + fotorreceptores) y retina externa + RPE (OPL + ONL + fotorreceptores + RPE). Esta adición se realizó mediante la suma de los grosores en la tabla Excel.

Se calculó además para cada CRM el grosor promedio del hemisferio inferior (media aritmética de los valores de las celdas 1,1 a 4,8) y del hemisferio superior (media aritmética de los valores de las celdas 5,1 a 8,8) (fig. 2).

Análisis estadístico

Solo se consideró un ojo por paciente para los cálculos estadísticos. En caso de que ambos ojos del mismo paciente cumplieran los criterios de inclusión se eligió al azar uno de los dos.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software estadístico SPSS (versión 22.0; SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos).

Para la comparación de 2 proporciones de muestras independientes (sexo y lateralidad del ojo) se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para las variables cuantitativas continuas, en primer lugar, se realizó una comprobación de la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Todas las variables presentaron una distribución gaussiana, con lo que se aplicó para la comparación entre los 2 grupos el test «t» de Student para muestras independientes, en caso de comparaciones entre grupos, y «t» de Student para muestras apareadas, en caso de comparaciones intragrupo. Se estableció como significativo el nivel estadístico $p < 0,05$. Los valores de las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar.

Se compararon grosores promedio de los hemisferios superior e inferior entre los 2 grupos (controles versus sanos) e intragrupo (hemisferio superior versus hemisferio inferior) para cada CRM.

En cada CRM los resultados de la comparación entre grupos (control versus glaucoma) del grosor de cada celda del patrón 8×8 se representaron en un mapa de calor (*heatmap*) utilizando el software OriginPro 2015 (OriginLab, Northampton, MA, Estados Unidos). Se representó en azul cada celda cuando se encontró un adelgazamiento significativo ($p < 0,05$) del grupo glaucoma respecto al grupo control, en rojo cuando se encontró un engrosamiento y en blanco cuando no se halló una diferencia significativa ($p \geq 0,05$) entre ambos grupos. Se adoptó una gradación automática y proporcional de la intensidad del color para representar con tonos azules o rojos más oscuros las celdas con mayores diferencias del grosor en micras, y en tonos azules o rojos más claros las celdas con menores diferencias. Los mapas se representaron como si todos los ojos fueran derechos.

Resultados

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 103 ojos de 103 controles sanos y 128 ojos de 128 pacientes con GPAA. De los pacientes con GPAA 70 padecían glaucoma leve, 31 glaucoma moderado y 27 glaucoma

severo, según la clasificación de Hodapp²². El resto de las características demográficas y oftalmológicas se presentan en la tabla 1.

Al comparar los grosores promedio (datos agregados) de los hemisferios superior e inferior entre los grupos y para las distintas CRM se pueden constatar adelgazamientos en el grupo con glaucoma en las capas internas en ambos hemisferios (tabla 2) y engrosamientos en INL, capa de fotorreceptores y RPE en el hemisferio superior (tabla 3). Aunque no siempre con resultados significativos, llama la atención la tendencia al engrosamiento en ambos hemisferios de las capas INL y de la retina externa en el grupo con glaucoma.

Por otra parte, al comparar las diferencias entre el hemisferio superior y el inferior intragrupo se observa mayor grosor de mRNFL en el hemisferio superior y menor grosor en hemisferio superior que en el inferior de las capas de la retina externa en ambos grupos estudiados (tabla 4).

Al comparar los grosores celda a celda (datos no agregados) los resultados se exponen a continuación. En la figura 4 se representan las diferencias entre celdas de la capa de fibras nerviosas de la retina maculares. Como se puede observar hay un adelgazamiento relativamente simétrico entre hemisferio superior e inferior. Cuando analizamos las diferencias en la GCL se observan adelgazamientos generalizados, pero de mayor cuantía en el área paracentral temporal, respetándose aproximadamente la simetría superior-inferior (fig. 5). La IPL se comporta de forma similar, aunque con menores adelgazamientos en micras (fig. 6). Sin embargo, la INL (fig. 7), la OPL + ONL (fig. 8), la capa de fotorreceptores (fig. 9), el RPE (fig. 10), la retina externa (OPL + ONL + fotorreceptores) (fig. 11) y retina externa + RPE (OPL + ONL + fotorreceptores + RPE) (fig. 12) muestran engrosamientos de predominio en el hemisferio inferior con patrones definidos.

Discusión

Con el presente estudio se pueden evaluar topográficamente las diferencias en el grosor de las distintas capas retinianas entre un grupo de controles sanos y un grupo de pacientes con glaucoma. Se aprecian resultados distintos según los datos estén agregados (considerando hemisferios completos) o desagregados. También se comprueba un comportamiento distinto de las capas de la retina interna (exceptuando la capa nuclear interna) y de la retina externa.

Las capas de la retina han sido previamente estudiadas en el glaucoma mediante OCT. En general todos los estudios coinciden en que existe un adelgazamiento de las capas de la retina interna, pero los resultados acerca de la retina externa son contradictorios.

Ishikawa et al.¹⁰ determinaron mediante OCT de dominio temporal (TD-OCT) que los grosores de la mRNFL y de la suma de las capas GCL + IPL + INL eran menores en pacientes con glaucoma que en controles sanos. Además, encontraron un engrosamiento de lo que ellos llamaron complejo de la retina externa (capas nuclear externa + fotorreceptores). Posteriormente, en un análisis más detallado, pero también con TD-OCT, Tan et al.¹¹ concluyeron que en el glaucoma hay un adelgazamiento de las capas mRNFL, GCL, IPL e INL y

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de los participantes en el estudio

	Grupo control (n = 103)	Grupo glaucoma (n = 128)	Valor de p (test)
<i>Demográficos</i>			
Sexo (hombre/ mujer)	45/58	60/68	0,690 (Fisher)
Edad (años)	66,78 ± 16,40	69,73 ± 12,46	0,235 («t» Student)
<i>Datos oftalmológicos</i>			
Ojo derecho/izquierdo	49 / 54	63 / 65	0,894 (Fisher)
Agudeza visual (decimal)	0,86 ± 0,24	0,81 ± 0,46	0,210 («t» Student)
PIO (mm Hg)	16,65 ± 3,42	17,02 ± 3,46	0,246 («t» Student)
Excavación papilar vertical	0,29 ± 0,26	0,55 ± 0,27	< 0,001 («t» Student)
DM (dB)	-0,88 ± 3,16	-7,14 ± 7,29	< 0,001 («t» Student)
DSM (dB)	2,05 ± 1,16	5,57 ± 3,60	< 0,001 («t» Student)
Número de fármacos	NA	1,39 ± 0,92	NA

Los resultados significativos están indicados en negrita. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.
NA: no aplicable.

Tabla 2 – Comparaciones del grosor medio del hemisferio superior en las distintas capas consideradas entre el grupo control y glaucoma

Capa	Hemisferio superior controles	Hemisferio superior glaucoma	Diferencia	p
mRNFL	42,33 ± 9,44	43,03 ± 11,99	8,29	< 0,001
GCL	31,14 ± 3,91	27,64 ± 4,82	3,50	< 0,001
IPL	26,37 ± 3,13	24,40 ± 2,76	1,96	< 0,001
INL	31,42 ± 5,85	32,27 ± 2,92	-0,85	0,007
OPL + ONL	79,07 ± 8,15	80,54 ± 11,29	-1,47	0,118
Fotorreceptores	76,98 ± 2,63	78,31 ± 7,10	-1,32	0,010
RPE	12,47 ± 1,45	13,35 ± 5,87	-0,87	0,033
OPL + ONL + fotorreceptores	79,07 ± 8,15	80,54 ± 11,29	-1,47	0,118
OPL + ONL + fotorreceptores + RPE	90,08 ± 9,38	92,33 ± 15,50	-2,24	0,069

Los resultados significativos están indicados en negrita. Los valores de grosor están expresados en micras y se presentan como media ± desviación estándar. El test estadístico utilizado es el «t» de Student para muestras independientes.

Tabla 3 – Comparaciones del grosor medio del hemisferio inferior en las distintas capas consideradas entre el grupo control y glaucoma

Capa	Hemisferio inferior controles	Hemisferio inferior glaucoma	Diferencia	p
mRNFL	37,57 ± 8,65	31,26 ± 8,33	6,31	< 0,001
GCL	31,08 ± 3,59	27,91 ± 4,88	3,16	< 0,001
IPL	26,78 ± 2,89	24,86 ± 6,14	1,91	< 0,001
INL	31,21 ± 2,94	31,65 ± 2,95	-0,44	0,131
OPL + ONL	84,19 ± 8,67	84,45 ± 11,45	-0,26	0,787
Fotorreceptores	78,32 ± 2,13	78,91 ± 4,92	-0,58	0,108
RPE	12,90 ± 1,29	13,32 ± 4,01	-0,41	0,168
OPL + ONL + fotorreceptores	84,19 ± 8,67	84,45 ± 11,45	-0,26	0,787
OPL + ONL + fotorreceptores + RPE	95,55 ± 9,96	96,10 ± 15,16	-0,55	0,651

Los resultados significativos están indicados en negrita. Los valores de grosor están expresados en micras y se presentan como media ± desviación estándar. El test estadístico utilizado es el «t» de Student para muestras independientes.

también, aunque discreto, de la retina externa. En ambos estudios se usó un patrón radial de 6 mm en 6 meridianos centrados en la fóvea y se consideraron grosores medios de cada capa en toda la mácula.

Posteriormente, usando ya un SD-OCT (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, EE. UU.) y un patrón de anillo anular de 6 sectores (temporal superior, temporal inferior, superior, inferior, nasal superior y nasal inferior), Mwanza et al.¹² encontraron que todos sectores de la capa de células ganglionares junto a la plexiforme interna (GCL + IPL) eran más delgados en pacientes con glaucoma. El patrón en este estudio¹² respetó teóricamente el meridiano horizontal, pero no consideró la orientación disco-fóvea (fig. 1). Kotowsky

et al.¹³, utilizando el mismo patrón, encontraron adelgazamientos en pacientes con glaucoma en capas internas, pero no encontraron cambios en el grosor de la retina externa.

Otros autores como Kita et al.¹⁴ han usado un patrón macular que cubría un área de 7 × 7 mm cuadrados y han tenido en cuenta solamente las medias de los grosores global, del sector superior y del sector inferior, calculado por el SD-OCT RTVue (Optovue Inc., Fremont, CA, EE. UU.). Ellos también encontraron adelgazamientos en las capas de la retina interna, sin encontrar cambios en la retina externa. Este patrón también respeta teóricamente el meridiano horizontal, pero tampoco tiene en cuenta el ángulo disco-fóvea.

Tabla 4 – Comparaciones de grosor de capas retinianas maculares entre el hemisferio superior e inferior en cada grupo

Capa	Grupo	Hemisferio superior	Hemisferio inferior	Diferencia	p
mRNFL	Control	42,33 ± 9,44	37,57 ± 8,65	4,75	<0,001
	Glaucoma	43,03 ± 11,99	31,26 ± 8,33	2,77	<0,001
GCL	Control	31,14 ± 3,91	31,08 ± 3,59	0,06	0,710
	Glaucoma	27,64 ± 4,82	27,91 ± 4,88	-0,27	0,242
IPL	Control	26,37 ± 3,13	26,78 ± 2,89	-0,41	0,001
	Glaucoma	24,40 ± 2,76	24,86 ± 6,14	-0,45	0,005
INL	Control	31,42 ± 5,85	31,21 ± 2,94	0,20	0,134
	Glaucoma	32,27 ± 2,92	31,65 ± 2,95	0,62	0,001
OPL + ONL	Control	79,07 ± 8,15	84,19 ± 8,67	-5,12	<0,001
	Glaucoma	80,54 ± 11,29	84,45 ± 11,45	-3,91	<0,001
Fotorreceptores	Control	76,98 ± 2,63	78,32 ± 2,13	-1,33	<0,001
	Glaucoma	78,31 ± 7,10	78,91 ± 4,92	-0,59	0,006
RPE	Control	12,47 ± 1,45	12,90 ± 1,29	-0,42	<0,001
	Glaucoma	13,35 ± 5,87	13,32 ± 4,01	0,03	0,831
OPL + ONL + fotorreceptores	Control	79,07 ± 8,15	84,19 ± 8,67	-5,12	<0,001
	Glaucoma	80,54 ± 11,29	84,45 ± 11,45	-3,91	<0,001
OPL + ONL + fotorreceptores + RPE	Control	90,08 ± 9,38	95,55 ± 9,96	-5,46	<0,001
	Glaucoma	92,33 ± 15,50	96,10 ± 15,16	-3,77	<0,001

Los resultados significativos están indicados en negrita. Los valores de grosor están expresados en micras y se presentan como media ± desviación estándar. El test estadístico utilizado es el «t» de Student para muestras apareadas.

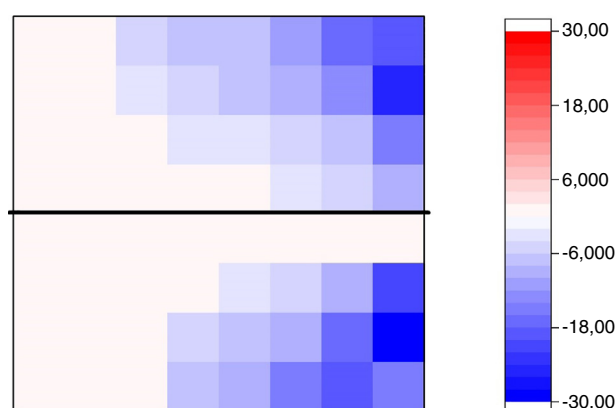


Figura 4 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa de fibras nerviosas de la retina macular. Se representan en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

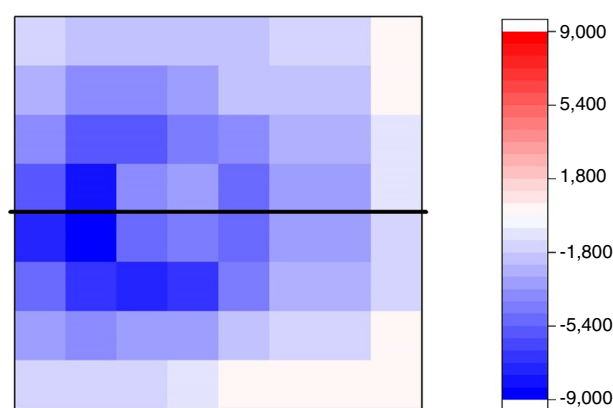


Figura 5 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa de células ganglionares. Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

También hay autores que han escogido para el análisis macular un patrón ETDRS, como Martínez-de-la-Casa et al.¹⁵, Kim et al.¹⁶, Pazos et al.¹⁷ y Chen et al.¹⁸. Los 2 primeros estudios^{15,16}, que se realizaron con OCT Spectralis (Heidelberg), solo analizaron las capas internas de la retina, encontrando adelgazamientos generalizados en el glaucoma. El estudio de Pazos et al.¹⁷, que también utilizó OCT Spectralis (Heidelberg) y, aparte de encontrar adelgazamientos en sectores de capas retinianas internas del grupo glaucomatoso, no encontró cambios en las capas externas. En cambio, el estudio de Chen et al.¹⁷ fue realizado con un prototipo no comercializado de OCT de ultra-alta resolución. Estos autores también analizaron las capas externas, donde encontraron

adelgazamientos en el glaucoma en ciertos sectores ETDRS en la retina externa completa, la ONL y los segmentos externos de los fotorreceptores. Sin embargo, en concordancia con nuestros resultados en la comparación celda a celda, se encontraron engrosamientos en sectores inferiores en algunas capas más detalladas de la retina externa (en zona mioide y elipsoide y en el RPE). Hay que destacar que en los estudios de Pazos et al.¹⁷ y Chen et al.¹⁸ se consideraron de forma individual las capas OPL y ONL, con lo que pueden aparecer defectos de segmentación que desvirtúen los resultados de estas capas²¹. En nuestro estudio optamos por considerarlas juntas para evitar la posibilidad de tales artefactos.

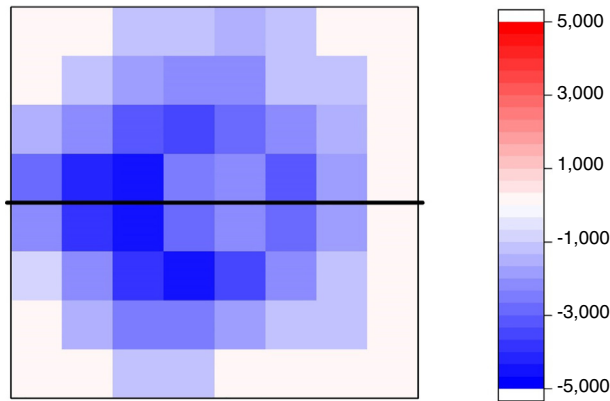


Figura 6 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa plexiforme interna. Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

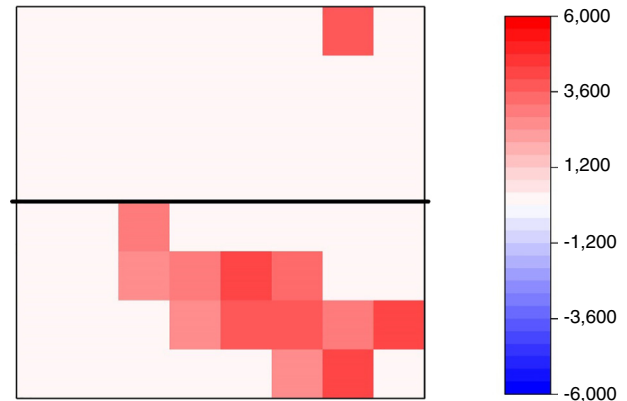


Figura 8 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa nuclear externa + plexiforme externa (OPL + ONL). Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

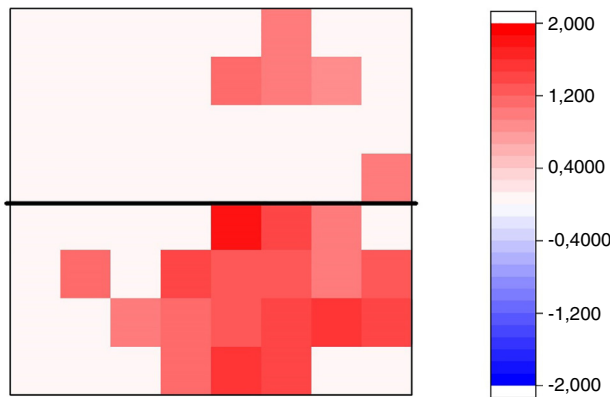


Figura 7 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa nuclear interna. Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

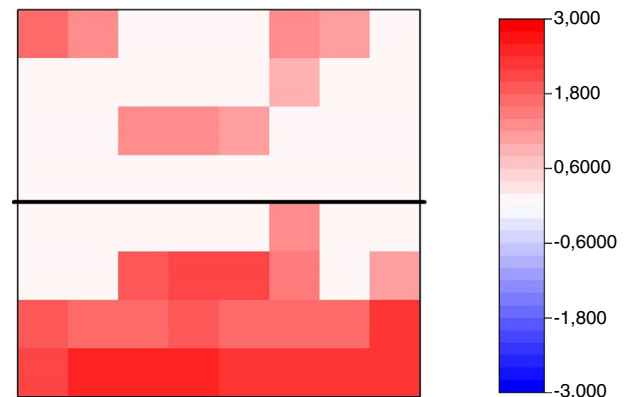


Figura 9 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa de fotorreceptores. Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

Por otra parte, al valorar los estudios basados en el mapa ETDRS, hay que tener presente que tienen en cuenta sectores que no respetan el meridiano horizontal, como son los sectores temporales y nasales internos y externos, así como la zona central (fig. 13). Como en el glaucoma las lesiones pueden afectar a la zona inferior (o superior) de un sector (por ejemplo temporal externo) dejando indemne la zona superior al meridiano horizontal (o inferior) de dicho sector, siendo el grosor de dicho sector la media del grosor de toda su área (superior e inferior al meridiano), consideramos que el estudio de los sectores mencionados en el glaucoma no es idóneo por las características de la enfermedad. Además, en estos

3 estudios¹⁵⁻¹⁷ no se ha tenido en cuenta el ángulo fóvea-disco (fig. 13). El hecho de no considerar el ángulo disco-fóvea puede hacer que las mediciones de grosor maculares sean erróneas, especialmente en ángulos disco-fóvea grandes²³. Por las razones dadas anteriormente creemos más preciso el método empleado en este estudio, que tiene en cuenta el ángulo disco-fóvea y en el que las celdas de la cuadrícula considerada respetan el meridiano horizontal.

Un estudio reciente empleó un método similar al nuestro¹⁹: usó el patrón de polo posterior 8 × 8 de Heidelberg, teniendo en cuenta el ángulo disco-fóvea para investigar solamente las capas internas de la retina en el glaucoma, que encontró

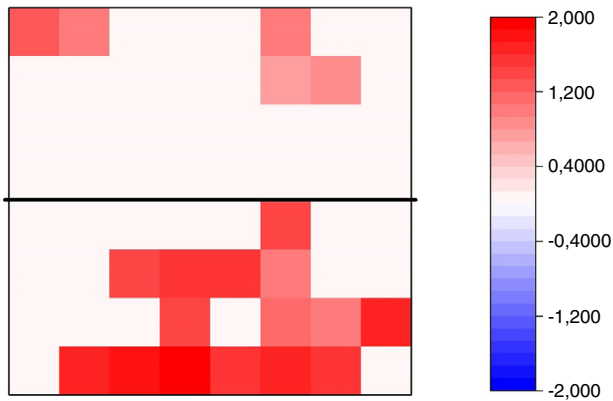


Figura 10 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la capa del epitelio pigmentario de la retina. Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

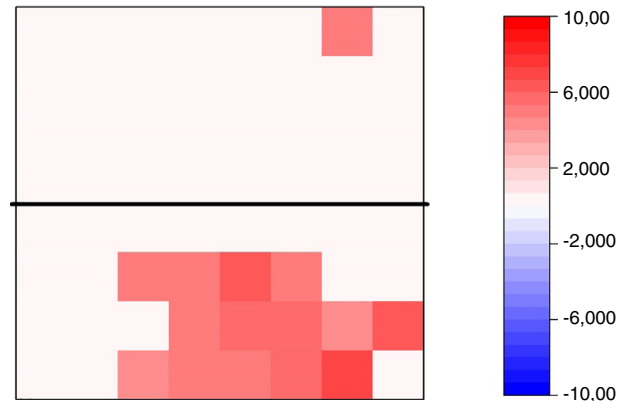


Figura 12 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la retina externa + epitelio pigmentario de la retina (OPL + ONL + fotorreceptores + RPE). Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

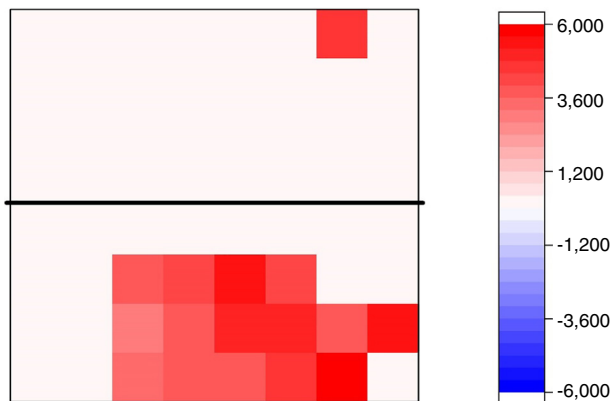


Figura 11 – Mapa de calor de las diferencias de grosor en la retina externa (OPL + ONL + fotorreceptores). Se representa en rojo los engrosamientos y en azul los adelgazamientos del grupo glaucoma respecto del grupo control. En blanco se representan las celdas sin diferencias estadísticamente significativas. La gradación de colores indica las diferencias en micras. El mapa se presenta como si todos los ojos fueran derechos.

adelgazadas en glaucoma. Sin embargo, en lugar de comparar celda a celda como nosotros, agregaron celdas (media aritmética de 16 celdas por sector para obtener 4 sectores—temporal superior, temporal inferior, nasal superior y nasal inferior—y media global).

En nuestro estudio se puede evidenciar una disparidad de resultados cuando los datos están agregados (hemisferios) y no agregados (celdas). Parece que los engrosamientos de las capas externas de la retina en el glaucoma, que son de menor entidad en micras que los adelgazamientos de las capas internas, solamente puedan detectarse con un estudio más detallado (celda a celda) por presentar patrones

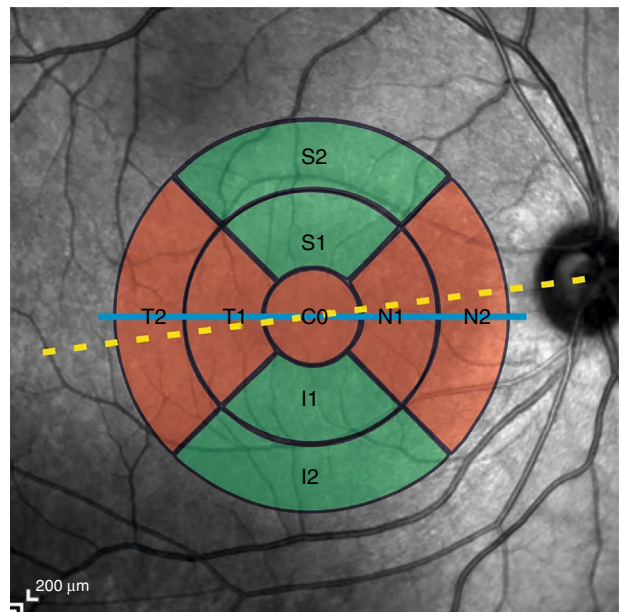


Figura 13 – Patrón macular ETDRS usado en varios estudios. Los sectores indicados en rojo (T1, T2, C0, N1 y N2) quedan atravesados por el meridiano horizontal. Los indicados en verde no están afectados. Nótese también como el eje disco-fóvea (línea discontinua en amarillo) no coincide con el meridiano horizontal (línea azul continua). Compárese con la figura 1.

topográficos concretos que quedan diluidos al agregar los datos. Esta puede ser la razón de por qué muchos estudios de los mencionados anteriormente no encuentran variación en los grosores de la retina externa, por abarcar áreas extensas. El punto fuerte de este trabajo es haber realizado la

comparación celda a celda y haber representado los resultados en un mapa de calor, para poder ser evaluados de forma rápida e intuitiva.

La topografía de los adelgazamientos de las capas internas encontradas en el presente estudio es concordante con la evidencia en la literatura, siendo atribuida a la apoptosis de las células ganglionares. Se desconoce la causa de los engrosamientos encontrados en capas externas, pero podrían ser debidos a factores tales como una infiltración de células de la glía o de células inflamatorias o un aumento del depósito de matriz extracelular²⁴.

En los mapas de calor de nuestro estudio se ha encontrado una asimetría en la afectación de la INL y de las capas externas de la retina macular en el glaucoma. Por el momento solo se han hecho estudios de simetría macular superior/inferior considerando el grosor macular total²⁰, pero podría ser de interés clínico hacerlo en distintas capas a la vista de nuestros resultados (tabla 4, figs. 4-12). Es de especial relevancia comprobar si los engrosamientos de las capas externas de la retina tuvieran una relación con la pérdida funcional (pérdida campimétrica) en el glaucoma, pero para ello se requieren más estudios.

En conclusión, los cambios de grosor de las CRM representados en mapas de calor demuestran una afectación con patrones distintos en las capas internas (que se adelgazan simétricamente respecto al meridiano horizontal) que en la INL y en las capas externas (que se engrosan de forma asimétrica, predominantemente en el hemisferio macular inferior). La agregación de datos de grosor en hemisferios no parece ser adecuada para detectar estos patrones de cambio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Guadalupe Ruiz-Merino (Departamento de Estadística, FFIS-IMIB, Murcia, España) su apoyo con el tratamiento estadístico de los datos en este estudio y a José Manuel Tamarit (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) por su soporte técnico con el dispositivo SD-OCT Spectralis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-7.
2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390:2183-93.
3. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300:5-25.
4. Kolb H. How the retina works. *American Scientist*. 2003;91:28-35.
5. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:470-8.
6. Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e454-9.
7. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121:573-9.
8. González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:128517.
9. García-Medina JJ, García-Piñero M, del-Río-Vellosillo M, Fares-Valdivia J, Ragel-Hernández AB, Martínez-Saura S, et al. Comparison of foveal, macular, and peripapillary intraretinal thicknesses between autism spectrum disorder and neurotypical subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5819-26.
10. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2012-7.
11. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D, Advanced imaging for glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*. 2008;115:949-56.
12. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: Comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012;119:1151-8.
13. Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, Ishikawa H, Ling Y, Bilonick RA, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1420-5.
14. Kita Y, Kita R, Takeyama A, Anraku A, Tomita G, Goldberg I. Relationship between macular ganglion cell complex thickness and macular outer retinal thickness: A spectral-domain optical coherence tomography study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:674-82.
15. Martinez-de-la-Casa JM, Cifuentes-Canorea P, Berrozpe C, Sastre M, Polo V, Moreno-Montañes J, et al. Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:8343-8.
16. Kim HJ, Park KH, Kim YK, Jeoung JW. Evaluation of layer-by-layer segmented ganglion cell complex thickness for detecting early glaucoma according to different macular grids. *J Glaucoma*. 2017;26:712-7.
17. Pazos M, Dyrda AA, Biarnés M, Gómez A, Martín C, Mora C, et al. Diagnostic accuracy of spectralis SD OCT automated macular layers segmentation to discriminate normal from early glaucomatous eyes. *Ophthalmology*. 2017;124:1218-28.
18. Chen Q, Huang S, Ma Q, Lin H, Pan M, Liu X, et al. Ultra-high resolution profiles of macular intra-retinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open angle glaucoma. *Sci Rep*. 2017;7:41100.
19. Kim HJ, Lee SY, Park KH, Kim DM, Jeoung JW. Glaucoma diagnostic ability of layer-by-layer segmented ganglion cell complex by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4799-805.
20. Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis, asymmetry analysis of retinal thickness. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1205-11.
21. Lujan BJ, Roorda A, Croskrey JA, Dubis AM, Cooper RF, Bayabo JK, et al. Directional optical coherence tomography provides accurate outer nuclear layer and henle fiber layer measurements. *Retina*. 2015;35:1511-20.

-
22. Hodapp E, Parrish RK, Anderson II DR. Clinical decisions in glaucoma. CV Mosby: St. Louis; 1993.
 23. Kim KE, Jeoung JW, Park KH, Kim DM, Kim SH. Diagnostic classification of macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer analysis: Differentiation of false-positives from glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122:502-10.
 24. Fan N, Huang N, Lam DS, Leung CK. Measurement of photoreceptor layer in glaucoma: A spectral-domain optical coherence tomography study. *J Ophthalmol*. 2011;2011:264803.