

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**ESCUELA DE POSTGRADO SECCION DE POSTGRADO**  
**DE MEDICINA**



**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA PRUEBA DE FLICKER EN EL**  
**DIAGNÓSTICO PRECOZ DE GLAUCOMA**

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE DOCTOR EN**  
**CIENCIAS DE LA SALUD**

**AUTOR:**

Pomatanta Plasencia, Jorge

**ASESOR:**

Ulloa Deza, Ramel

**F-Sust: 10 de Junio 2019**

**TRUJILLO – PERÚ**  
**2019**

## DEDICATORIA

A mis padres que  
construyeron esa maravillosa  
familia en la que me forje.

A mi esposa e hijos  
personas que más amo  
en este mundo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Ramel Ulloa Deza por su valiosa  
asesoría para la realización de este trabajo.

A mis alumnos de la Facultad de Medicina  
con los que avanzamos en nuestro proyecto  
vital en beneficio de nuestra comunidad.

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	3
<b>I. RESUMEN</b> .....	5
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
2.1. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	12
2.2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
2.3. OBJETIVOS:.....	13
2.4. HIPÓTESIS:.....	13
<b>III. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS</b> .....	14
3.1. MATERIAL:.....	14
3.2. MÉTODOS:.....	17
3.3. PROCEDIMIENTOS:.....	19
<b>IV. RESULTADOS:</b> .....	23
<b>V. DISCUSIÓN</b> .....	26
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	31
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	32
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>IX. ANEXOS</b> .....	38

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el valor diagnóstico de la prueba de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.

**Método:** El diseño fue descriptivo de pruebas diagnósticas; Se estudiaron: 38 adultos con sospecha de glaucoma y con resultados de Prueba de Flicker y tomografía en el Hospital Belén de Trujillo y el Instituto Regional de Oftalmología. Las medidas principales del desenlace fueron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el área bajo la curva ROC así como el índice Youden.

**Resultados :** El punto de corte de la Prueba de Flicker de 2.8 es el que ofrece mayor valor en el diagnóstico sensibilidad 83% , especificidad 73%, valor predictivo positivo 37% y valor predictivo negativo 95.9%, el área bajo la curva ROC fue de 83% (.p<0.01) y el índice de Youden fue de 0.57(0.33- 0.80)

**Conclusión:** La prueba de Flicker es una buena prueba con valor diagnóstico intermedio y valor predictivo negativo alto, se recomienda como prueba de detección temprana en glaucoma primario de ángulo abierto.

*Palabras claves: glaucoma, prueba de Flicker, tomografía de coherencia óptica.*

## ABSTRACT:

**Objective:** To determine validity diagnostic of Flicker test in the diagnosis of early open-angle glaucoma (OAG).

**Method:** The design: was descriptive of diagnostic test; The setting is Belen' Hospital Trujillo and Regional Institute of Ophtalmology. We studied : 38 patient with spectral domain optical coherence tomography (OCT) and Flicker test. Main outcome measures were the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and area under the receiver operating characteristic curve.

**Results:** The Flicker of 2.8 test cut-off point is offering greater value in the diagnostic sensitivity 83%, specificity 73%, predictive value positive 37% and predictive value negative 95.9%...The area under the ROC curve was 83% this is a predictive accuracy intermediate ( $p < 0.01$ ).The Youden index was 0.57 (0.33 - 0.80) of efficiency diagnostic intermediate.

**Conclusions:** Flicker' Test is a good test has an intermediate diagnostic value and a high negative predictive, it is recommended as evidence of early detection in primary open angle glaucoma

*Key words: glaucoma, flicker' test , spectral domain optical coherence tomography*

## II. INTRODUCCIÓN

El glaucoma se ha definido como una enfermedad del nervio óptico caracterizada por alteraciones del campo de visión; la elevación de la presión intraocular (PIO) es considerada como el principal factor de riesgo, sin embargo otros factores etiopatogénicos se consideran en el desarrollo de esta enfermedad<sup>1</sup>.

El glaucoma se clasifica en glaucomas primarios y secundarios. Esta clasificación tradicional tiene su base histórica en la presunción que la causa es la obstrucción al flujo del humor acuoso y la subsecuente elevación de la PIO. En los glaucomas llamados primarios (por ejemplo, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado y glaucoma congénito), la alteración se limita al ángulo camerular sin aparente contribución de otros factores sistémicos y oculares. Los glaucomas primarios generalmente se presentan en ambos ojos y tienen componente hereditario; en los glaucomas secundarios se presenta una alteración ocular o sistémica predisponente<sup>2</sup>.

El glaucoma más frecuente es el glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma crónico simple (GPAA), este representa aproximadamente el 50% de todos los glaucomas. El GPAA afecta alrededor del 2-5% de la población en países occidentales. En la etiopatogenia del GPAA se postula el incremento progresivo de la resistencia en las estructuras de la malla trabecular al flujo del humor acuoso con la edad y un incremento de la susceptibilidad de la papila óptica a una determinada PIO<sup>3</sup>.

El GPAA, frecuentemente se presenta de forma asintomática en sus estadios iniciales, por lo que puede pasar desapercibida hasta fases muy avanzadas, en las que

la pérdida funcional es muy grave. Existen variaciones en cuanto a su frecuencia entre los distintos grupos étnicos y de edad: así, entre la población caucásica, la relación de GPAA en relación al glaucoma primario de ángulo cerrado es 11 a 1, en la población negra esta relación es 150 a 1, sin embargo, en la población asiática, la prevalencia del glaucoma de ángulo cerrado es 3 veces más a la del GPAA<sup>4</sup>.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de GPAA destacan los antecedentes familiares de glaucoma, la miopía y la raza negra e hispana. Existen además otros factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad como la edad, hipertensión ocular y diabetes. La incidencia y prevalencia del GPAA aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años, puede ser hasta 7 veces más alta después de los 60 años. Es probable que con la edad se produzca un incremento progresivo de la resistencia al flujo del humor acuoso y una mayor susceptibilidad de la papila óptica<sup>3-5</sup>.

El glaucoma no es una enfermedad clínica aislada, engloba una serie de patologías crónicas y progresivas de diversas causas, el rasgo común es ser enfermedades que afectan al nervio óptico caracterizadas por el aumento progresivo de la excavación de la cabeza del nervio óptico y disminución del diámetro del anillo neuroretinal, esto conlleva, a cambios histopatológicos en la papila que produce pérdida de células ganglionares retinales, cuando esta pérdida es significativa, los pacientes presentan alteraciones en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico<sup>6</sup>.

La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras



nerviosas. Actualmente se considera que alteraciones de la capa de fibras nerviosas o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un campo visual convencional normal. Una vez que la pérdida de células ganglionares es cuantificable (aparición de un defecto en perimetría convencional), existe ya una pérdida importante de tejido del nervio óptico que será irrecuperable aun con la instauración de un tratamiento efectivo. Los cambios histopatológicos que acontecen en la papila como consecuencia de la enfermedad son los mismos: la muerte neuronal <sup>6,7</sup>.

El análisis del campo visual con estímulo y fondo blancos representa la base de la investigación en glaucoma, tanto en el diagnóstico precoz como en el seguimiento de la enfermedad. Durante los últimos años se han propuesto métodos de diagnóstico alternativos tanto objetivos como subjetivos como el estudio de la capa de fibras nerviosas, las modificaciones del electroretinograma, los potenciales evocados visuales, el estudio de la cabeza del nervio óptico y la modificación de la sensibilidad al contraste entre otros<sup>8</sup>.

Los métodos dedicados al diagnóstico precoz del glaucoma se agrupan en dos tendencias, por un lado aquellos que tratan de detectar tempranamente el daño funcional, entre estos están estudios campimétricos (métodos de diagnóstico subjetivo) y por otro los métodos de diagnóstico que tratan de estudiar el daño anatómico como los basados en el estudio de la capa de fibras nerviosas, del nervio óptico y la excavación papilar (métodos de diagnóstico objetivo). Aunque el factor predictivo clínico que se asociaba con más frecuencia a la pérdida futura de campo visual era una excavación

papilar grande, con el estudio de la capa de fibras nerviosas se ha puesto de manifiesto que las alteraciones de las fibras tienen una mayor sensibilidad para determinar la progresión de la enfermedad hacia defectos campimétricos<sup>9,10</sup>.

Numerosos estudios han defendido la precocidad de las medidas del estudio de la capa de fibras y de la cabeza del nervio óptico y la correlación entre anatomía y función se ha interpretado como algo lógico y que va a favor del procedimiento funcional. Sin embargo, antes de que se produzca el daño neuronal debe haber alteraciones a nivel bioquímico o funcional que si fuera posible medir de forma muy precoz su correlación con el defecto anatómico tendría que ser baja. Por tanto la correlación anatómico–funcional no indica que alguno de los dos procedimientos posea una alta sensibilidad para detectar daño glaucomatoso <sup>11-13</sup> .

En la detección temprana de glaucoma, se postula que las alteraciones estructurales iniciales no puedan ser detectadas clínicamente, y que éstos estén relacionados a la apoptosis celular sin anteceder a presentar alteraciones en su función. Por estos motivos, se investiga en los últimos años nuevos tipos de campimetría computarizada buscando nuevas funciones que detecten de manera precoz esta enfermedad. Entre ellos tenemos a la perimetría de colores, la perimetría de doble frecuencia y la perimetría de Flicker <sup>14-</sup>

19

La prueba de Flicker (PF) se basa en el principio de evaluar la función de la retina y de la vía óptica por medio de la frecuencia crítica de fusión, es decir el momento en que un estímulo parpadeante se percibe como continuo. La frecuencia crítica de fusión es la

frecuencia temporal máxima a la que el movimiento de parpadeo puede ser detectado por el paciente. Como la media de luminancia del estímulo es igual a la del fondo, aquellos estímulos con una frecuencia por encima de la frecuencia crítica de fusión no serán detectados. De esta manera se puede medir la frecuencia crítica de fusión para un número determinado de localizaciones del campo visual <sup>20</sup>.

La PF es un tipo de perimetría que utiliza estímulos de duración y diámetro constantes pero con frecuencias de parpadeo variables. La capacidad de detectar un estímulo parpadeante rápido se cree que está mediado por las células de la vía magnocelular. Se ha afirmado que esta función se altera precozmente en el glaucoma o incluso en la hipertensión ocular experimental y que el defecto podría ser incluso reversible durante las fases iniciales, cuando se controla la presión. Por este motivo la perimetría Flicker es un procedimiento adecuado para el diagnóstico precoz de glaucoma <sup>21</sup>.

Para la realización de la PF se necesita de una gran colaboración por parte de los pacientes, en esta prueba se trata de un umbral de reconocimiento y no de simple detección. La perimetría de doble frecuencia presenta estímulos con bordes abruptos y frecuencias espaciales que no se adaptan a la agudeza visual de cada región del campo visual. Las diferentes campimetrías mencionadas se caracterizan ser efectivas en la detección precoz de la pérdida de función visual, sin embargo, diversos estudios reportan que su utilidad para el seguimiento de la patología es escasa, ya que se trata de una función que se altera más rápidamente que la campimetría convencional de umbral luminoso, a medida que avanza la enfermedad<sup>22-26</sup>.

A pesar que los avances en el diagnóstico de las diversas enfermedades se ha incrementado a lo largo del tiempo, los principales dificultades para el progreso en su tratamiento se localiza en la falta de certeza sobre los procesos que se dan lugar durante las primeras estadios de la enfermedad, así como en el elaboración de métodos de diagnóstico simples, válidos, confiables y que puedan ser realizados a grandes grupos poblacionales.

## **2.1. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA**

No existe en nuestro medio trabajo de investigación a nivel local y regional sobre la detección de glaucoma por lo que se propone determinar la validez de la prueba perimétrica de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma en pacientes adultos que fueron atendidos en el Instituto Regional de Trujillo y en el Hospital Belén de Trujillo. Si conociéramos y aplicáramos este examen estaríamos mejor preparados para el manejo adecuado y oportuno de los pacientes en estadios iniciales de glaucoma aumentando las posibilidades de preservación visual y tratamiento oportuno de estos pacientes disminuyendo las cifras de pacientes con diagnósticos tardíos y consecuentemente estados avanzados de la enfermedad y candidatos a ceguera.

## **2.2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el valor diagnóstico de la prueba de Flicker para la detección precoz de glaucoma?

### **2.3. OBJETIVOS:**

#### ✓ OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor diagnóstico de la prueba de Flicker en la detección precoz del glaucoma.

#### ✓ OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.

b) Estimar el valor predictivo positivo y negativo de la prueba de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.

c) Determinar el área bajo la curva estadísticamente significativa mediante la prueba de ROC de la prueba de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.

d) Calcular los valores del Teorema de Bayes e Índice de Youden de la prueba de Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.

### **2.4. HIPÓTESIS:**

Ho: La prueba de Flicker no es de alto valor predictivo para el diagnóstico precoz de glaucoma.

H1: La prueba de Flicker es de alto valor predictivo para el diagnóstico precoz de glaucoma.

### III. MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS

#### 3.1. MATERIAL:

✓ POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes mayores de 18 años con sospecha de glaucoma que fueron atendidos en el Hospital Belén de Trujillo y en el Instituto Regional de Oftalmología entre enero - diciembre del 2013.

✓ POBLACIÓN DE ESTUDIO: Subconjunto de la población objetivo que cumple con los criterios de selección.

#### Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años edad con sospecha de glaucoma
- b) b) Pacientes que acceden voluntariamente a participar en este estudio con consentimiento informado
- c) Agudeza visual corregida de 20/20
- d) Diámetro pupilar mayor de 3 mm
- e) Defecto de refracción menor o igual a 3 dioptrías de esfera y 2 de cilindro
- f) Transparencia de los medios ópticos
- g) Pacientes con buen estado mental
- h) Pacientes con prueba de Flicker y Tomografía de Coherencia óptica.

#### Criterios de exclusión

- a) Pacientes con patologías oculares o enfermedades sistémicas que afecten la función visual
- b) Pacientes con antecedentes de cirugía o traumatismos oculares graves.

✓ MUESTRA

La unidad de análisis y de muestreo es cada uno de los pacientes seleccionados desde la población de estudio.

✓ TAMAÑO DE LA MUESTRA:

$$n = Z\alpha^2 pq / d^2$$

Donde:

**n** = Tamaño de la población a encontrar

**Z $\alpha$**  = Coeficiente de confiabilidad  $\alpha$  con un nivel de confianza al 95%. Este valor es de 1.96

**p** = Proporción estimada de pacientes en el la prueba de Flicker confirmó adecuadamente el diagnóstico. Según Horn tiene una sensibilidad de 86% ó 0.86

$$q = 1 - p \rightarrow 1 - 0.86 \rightarrow 0.14$$

**d** = Error estadístico aceptado. Se consideró un error del 5% ó 0.05

Reemplazando

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.86)(0.14)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{0.43448496}{0.0025}$$

$$n = 173.793984$$

Utilizando la **fórmula ajustada final para tamaño muestral (nf)** y considerando que durante el período de estudio (enero – diciembre) el Servicio de Oftalmología del Hospital Belén de Trujillo y el Servicio de Glaucoma del Instituto Regional de Oftalmología, el número aproximado de pacientes que serán atendidos durante dicho periodo es de 48 pacientes (N = 48), empleamos la siguiente ecuación:

$$nf = \frac{n}{1 + n/N}$$

$$nf = \frac{174}{1 + 174/48}$$

$$nf = 37.8$$

Finalmente, el número mínimo a evaluar en el presente trabajo fue de 38 pacientes



### 3.2. MÉTODOS:

DISEÑO: El presente estudio es observacional, descriptivo de pruebas diagnósticas.

		Glaucoma		
		Enfermo E+	Sano E-	
Prueba de Flicker	Positivo T+	A	B	Positivos $N_p = a+b$
	Negativo T-	C	D	Negativos $N_n = c+d$
		Total enfermos $N_e = a+c$	Total sanos $N_s = b+d$	Total N

## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Dependiente</b> Diagnóstico precoz de glaucoma primario en ángulo abierto	Categorica Dicotómica	Nominal	Sí No
<b>Independiente</b> Prueba de flicker	Numérica	Intervalo	Decibeles

### DEFINICIONES OPERACIONALES:

#### **Diagnóstico precoz de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA):**

Neuropatía óptica caracterizada por cambios de la papila y deterioro del campo visual acompañada o no de hipertensión ocular; los estudios de diagnóstico actuales están basados en el análisis del número de fibras nerviosas y evaluación con tomografía óptica de la cabeza del nervio óptico el cual será tomado como “gold standard” para la realización de ese estudio.

### **Prueba de Flicker:**

Se basa en el principio de evaluar la función de la retina y de la vía óptica por medio de la frecuencia crítica de fusión, es decir el momento en que un estímulo parpadeante se percibe como continuo.

### **Tomografía coherencia óptica:**

Imagen tomográfica óptica, no invasiva e interferométrica, presenta una resolución submicrométrica nos permite estudiar la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas.

## **3.3. PROCEDIMIENTOS:**

### **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DATOS**

Los pacientes a estudiar fueron captados en los consultorios externos de Oftalmología del Hospital Belén y el IRO por muestreo de casos consecutivos y se les solicitó su consentimiento informado.

Los pacientes seleccionados fueron sometidos a una evaluación oftalmológica completa, la cual incluyó la mejor corrección visual, biomicroscopía con lámpara de hendidura, tonometría de aplanación, fondo de ojo dilatado, y grosor de capa de fibras nerviosas retinales medidas por tomografía de coherencia óptica (3D OCT-2000 de Topcon). Posteriormente se les realizó la prueba de Flicker a cada uno de estos pacientes.

Los datos obtenidos para el estudio se colocaron en una hoja de recolección de datos previamente diseñada para tal fin (Anexo 1).

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los procedimientos del presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica (Helsinsky y otras posteriores). Cada paciente al momento de ingresar al estudio fue informado acerca del procedimiento y de los potenciales riesgos que implica, así como de los probables resultados; para luego firmar el formato de Consentimiento Informado.

## **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

El registro de datos se consignó en las correspondientes hojas de recolección de datos y fueron procesados utilizando el programa estadístico SPSS V 21.0, los que luego son presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

### **Estadística Descriptiva:**

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar. También se obtendrán datos de distribución de frecuencias.

## Estadística Analítica

En el análisis estadístico se realizó la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ), test exacto de Fisher para variables categóricas; las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0.05$ ).

### Estadígrafos según el estudio:

Por ser un estudio de pruebas diagnósticas se consideran los siguientes estadígrafos sensibilidad, especificidad, valor predictivo. Dado que el test diagnóstico Prueba de Flicker puede expresarse en escala de razón se determinaron también: La **Curva ROC (Receiver – Operating Characteristic)**. Este método estadístico hace referencia si la prueba de Flicker evaluada fue capaz de discriminar entre los “casos positivos” y los “casos negativos” en el diagnóstico de glaucoma. El resultado que se consigna se interpretó de la siguiente manera: Cuando el área bajo la curva -ROC llega al:

Valores	Interpretación o significado
[0.5 - 6]	Test inadecuado
[0.6 - 0.75]	Test regular
[0.75 - 0.9]	Test Bueno
[0.9 - 0.97]:	Test muy bueno
[0.97 - 1]	Test excelente

Igualmente los resultados fueron sometidos a pruebas estadísticas para el **Índice de Youden** o versión 2 de la probabilidad corregida de detectar enfermedad (IJ). Su estructura algebraica es la siguiente:

$IJ = S+E-1 = S-(1-E)$ .Varía de -1 a +1 y su valor que tiene relación con la eficiencia estándar de la prueba.

Se aceptó la hipótesis alterna si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ) y si el intervalo de confianza al 95% no incluyo al valor de 0.5 (50%).

#### IV. RESULTADOS:

**Cuadro 1: Características demográficas de los pacientes que ingresaron al estudio:**

---

<b>Características</b>	<b>Glaucoma</b>	<b>Sin glaucoma</b>
<b>Edad (años):</b>		
<b>Promedio</b>	<b>53.73</b>	<b>52.43</b>
<b>Rango</b>	<b>(37-83)</b>	<b>(39-76)</b>
<b>Sexo:</b>		
<b>Masculino</b>	<b>34.2 %</b>	<b>32.1 %</b>
<b>Femenino</b>	<b>65.8 %</b>	<b>67.9 %</b>

---

**Cuadro 2. Valor diagnóstico de la perimetría Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma**

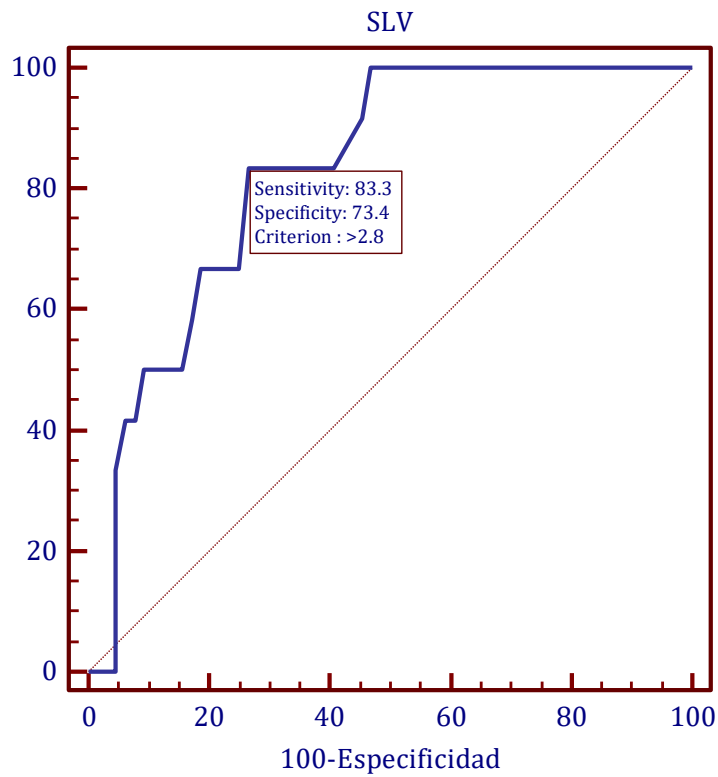
<b>Punto de Corte</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>95% CI</b>	<b>Especificidad</b>	<b>95% CI</b>
>2.4	83.33	51.6 - 97.9	59.38	46.4 - 71.5
>2.8 *	83.33	51.6 - 97.9	73.44	60.9 - 83.7
>2.9	66.67	34.9 - 90.1	75	62.6 - 85.0

**Cuadro 3. Valor Predictivo positivo y negativo en el diagnóstico precoz de glaucoma**

<b>Punto de Corte</b>	<b>Valor</b>		<b>Valor</b>	
	<b>Predictivo</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Predictivo</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>+</b>		<b>-</b>	
>2.4	27.8	14.2 - 45.2	95	83.1 - 99.4
>2.8 *	37	19.1 - 58.0	95.9	85.9 - 99.5
>2.9	33.3	15.6 - 55.3	92.3	81.5 - 97.9



**Grafico 1. Curva de ROC en el valor diagnóstico de la prueba de Flicker en el diagnóstico de glaucoma**




---

<b>Área Bajo la Curva ROC</b>	<b>0.827</b>
<b>EE</b>	<b>0.0542</b>
<b>IC 95%</b>	<b>0.723 a 0.904</b>
<b>Zo</b>	<b>6.028</b>
<b>Nivel de Significancia P</b>	<b>&lt;0.001</b>

---

**Índice de Youden**      **0.57**      **0.33**      **0.80**

## V. DISCUSIÓN

El Diagnóstico de las diversas enfermedades es un proceso sumamente complejo en el cual deberá finalmente ser evaluada la utilidad para el tratamiento del paciente de cualquier prueba diagnóstica. La exactitud de una prueba diagnóstica, es su capacidad para diferenciar a los pacientes en estar o no estar enfermo, predicción o probabilidad de estar o no enfermo. La exactitud diagnóstica cuando el test se expresa en escala nominal dicotómica se mide en su eficacia por la sensibilidad y especificidad, y en su seguridad o predicción por los valores predictivos (FVP). En este trabajo el test de Flicker cuyos resultados se miden en una escala continua la exactitud se evalúa mediante la elección de distintos niveles de decisión o valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido a través de la Curva ROC.

En el primer análisis podemos observar algunos datos representativos de los grupos en estudio respecto a ciertas variables intervinientes en la presente investigación; cabe resaltar que la totalidad de la población estudiada como correspondía fue dividida en 2 grupos según el diagnóstico final de glaucoma al cual se llegó a través de la tomografía de la cabeza del nervio óptico el cual fue tomado como “gold standard” para la realización de ese estudio; respecto a la variable edad observamos una distribución uniforme de la misma en ambos grupos lo que se pone de manifiesto al observar en primer término los promedios de edades en ambos (53.73 y 52.43 años) apreciando una diferencia mínima en los promedios que no resulta significativo; por otro lado observamos que los rangos de valores

entre los cuales se ubicaron fue bastante similar; de 37 a 83 años en el grupo con la patología y de 39 a 76 en el grupo sin la complicación. Respecto a la distribución por sexo se aprecia que en ambos grupos existió un predominio del sexo femenino con porcentajes de 65.8% y 67.9% respectivamente; estas observaciones respecto a la edad y al género resultan un criterio a tomar cuenta para afirmar que ambos grupos presentaban homogeneidad condición de suma importancia al realizar un estudio analítico y comparativo.

A partir del segundo análisis es cuando se realiza la valoración de la Prueba de Flicker como test diagnóstico de glaucoma; para lo que se tomaron en cuenta diferentes puntos de cortes haciendo posteriormente el cálculo de los parámetros correspondientes; encontrando para el valor de 2.4 una sensibilidad y valor predictivo negativo de 83% y 95% respectivamente siendo los valores de especificidad y valor predictivo positivo los más bajos con 59% y 28% respectivamente; valores que resultan bastante discretos como para considerarse un punto de corte utilidad en la práctica clínica en el diagnóstico de esta patología oftalmológica. Con el siguiente valor de la perimetría Flicker se distribuye a los pacientes con sospecha de enfermedad glaucomatosa según un corte de 2.8 encontrando que la sensibilidad se mantiene 83% en tanto que se observa elevación de la especificidad, valor predictivo positivo y negativo con 73%, 37% y 96% respectivamente en relación al punto de corte anterior, siendo mucho más útiles desde el punto de vista clínico en el diagnóstico de glaucoma lo que le confiere utilidad para su aplicación rutinaria. Posteriormente al distribuir a los pacientes tomando en cuenta un punto de corte de 2.9 encontramos en esta

ocasión una caída del valor de la sensibilidad, del valor predictivo positivo y negativo hasta 67%, 33% y 92% respectivamente, en tanto que únicamente la especificidad asciende solo a 75%, encontrando una inversión en los valores de estos parámetros respecto a la primera distribución estudiada, que sin embargo no expresan un valor de utilidad para este punto de corte; pudiendo concluir tras este análisis que desde el punto de vista clínico y estadístico el referente de 2.8 es el que ofrece mayor valor en el diagnóstico de glaucoma; pues le corresponde el perfil de valores más uniforme y homogéneo entre los 3 valores analizados.

Habría que precisar que incluso los valores obtenidos por la perimetría de Flicker tomando en cuenta su mejor punto de corte en relación a su capacidad en el diagnóstico de glaucoma no se corresponden con una prueba que ofrezca certeza diagnóstica; pero si más bien utilidad predictora esto se debe a que la mayoría de los valores están por debajo de 95% lo que es incompatible con una evaluación que pueda satisfacer los requerimientos diagnósticos de un test en cualquier campo clínico; tal es así que el nivel al que se podría aspirar por medio de su empleo más que en el diagnóstico es la predicción de glaucoma a manera de un test de despistaje que permita seleccionar a aquel grupo de individuos con factores de riesgo en quienes existirá más posibilidad de llegar al diagnóstico definitivo por medio de la aplicación de la tomografía de la cabeza del nervio óptico, para de este modo mejorar la rentabilidad de la indicación de esta valoración imagenológica.

Luego se procedió a calcular el área debajo de la curva para el marcador analítico en estudio, el cual es una representación gráfica y cálculos aritmética

sobre la exactitud en el diagnóstico de una determinada variable respecto a una determinada enfermedad ; la misma que es realizada teniendo como referencia los valores de las sensibilidades y los complementos de los valores de la especificidad presentados en los diversos puntos de corte, los cuales son tomados en cuenta para la variable independiente ejecutados en el eje de “x” y “y”; igualmente se incluyen aquellos valores extremos que prácticamente no tendrían valor en la evaluación clínica diaria; pero para este análisis estadístico ayuda al diseño de una gráfica en forma de curva que delimita un área cuyos valores oscilan desde el “0” hasta la “1” y que mientras más elevado se presenta; mayor las posibilidades que ofrece que una persona en un muestreo simple del grupo de pacientes con glaucoma tenga valores en la perimetría de Flicker mayores que una persona seleccionado del grupo de pacientes sin glaucoma. La posibilidad que suceda en nuestro estudio es 83%, esto es una exactitud predictiva intermedia.

Nuestros hallazgos son compatibles con los resultados expresados por **Matsumoto C, et al.** en el 2006, quienes desarrollaron una investigación con la finalidad de valorar la utilidad de la perimetría Flicker en relación al diagnóstico de glaucoma usando también como gold standard en el diagnóstico la tomografía óptica de coherencia en un total de 139 globo oculares de los cuales 52 tuvieron el diagnóstico definitivo de glaucoma en donde se reconoce la exactitud diagnóstica de este método al verificar un área bajo la curva de 96%; Similar tendencia es expresada por **Nomoto H, et al.** en el 2009 en Japón quienes valoraron de manera precoz el daño glaucomatoso por medio de la perimetría Flicker tomando como referencia los hallazgos proporcionados por la tomografía de coherencia óptica en

159 globos oculares de los cuales se confirmó el diagnóstico de glaucoma en 95 de ellos asignando para esta técnica una exactitud diagnóstica de 89%<sup>27,28</sup>.

Como se puede apreciar, existen referentes relativamente recientes que tomando en cuenta un diseño idéntico al nuestro correspondiente a un estudio de pruebas diagnósticas, con un tamaño muestral bastante cercano también y que empleando la misma prueba de oro para el diagnóstico de glaucoma; logra reconocer la utilidad de la perimetria Pflicker como elemento inicial de valoración en pacientes con sospecha de esta patología. Esto evidencia la vigencia de esta técnica y la pertinencia de su aplicación en la práctica clínica rutinaria de nuestra especialidad <sup>29 30 31</sup>.

## VI. CONCLUSIONES

1. La prueba de Flicker tiene un valor diagnóstico intermedio con una sensibilidad de 83% y una especificidad 73%.
2. La Prueba de Flicker tiene alto valor predictivo negativo de 95% y bajo valor predictivo positivo 37%.
3. El área bajo la curva ROC fue de 83% muestra una exactitud predictiva intermedia.
4. El Índice de Youden muestra una eficiencia diagnóstica intermedia con valores de 0.57 (IC 95% 0.33- 0.80)

## **VII. RECOMENDACIONES**

Este trabajo permite recomendar el empleo rutinario para el despistaje del glaucoma mediante la Prueba de Flicker.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996: 717.
2. Wong Carlos F. "El Glaucoma". Archivos Peruanos de Oftalmología. Opeluca 2007; 8:1.
3. Dielemans I, Virgerling JR, Wolfs RC. The prevalence of primary open angle glaucoma in a population -based study in the Netherlands. Ophthalmology 1994; 101: 1851- 1855.
4. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco G, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution on a defined population. The Egna-Neumarkt study. Ophthalmology 1998 ; 105 :209-215
5. Costa V, Laudade-Pimentel R, Fonesca R, Oliveira H, Gonçalves D, Silva L. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with functional and structural parameters (ARVO ABSTRACT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41: S90.
6. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escano MF, Nakamura M, Negi A. Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005; 26: 1-11.

7. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107: 453.
8. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III: quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:135-146.
9. Hass AL, Leblanc RP. The significance of the peripheral visual field in detecting early visual field changes in glaucoma. In Wall M y Wild J (ed). *Perimetry Update 1994/1995.* Amsterdam: Kugler Publ; 1995; 269-270.
10. Heijl A, Drance SM. Changes in differential threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:512-516.
11. Duggan C, Sommer A, Auer C, Burkhard K. Automated differential threshold perimetry for detecting glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:420- 423.
12. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:812-819.
13. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109: 77-83.

14. Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields: Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology*. 1993; 100: 587-598.
15. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Hemifield association between blue-on-yellow visual field and optic nerve head topographic measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236: 339-345.
16. Colen TP, Tjon-Fo-Sang MJ, Mulder PG, Lemij HG. Reproducibility of measurements with the nerve fiber analyzer (NFA/GDx). *J Glaucoma*. 2000; 9: 363-370.
17. Kook MS, Sung K, Park RH, Kim KR, Kim ST, Kang W. Reproducibility of scanning laser polarimetry (GDx) of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in normal subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239: 118-121.
18. Mendez Hernandez C, Garcia Feijoo J, Fernandez Vidal A, Gonzalez de la Rosa M, Martinez de la Casa JM, Garcia Sanchez J. "Laser Polarimetry and White-White, Pulsar, FDT, and Flicker Perimetries in Ocular Hipertensión." 16th International Perimetric Society (IPS) Meeting. Barcelona 2004; 5: 45 - 67
19. Brusini P, Busatto P. Frequency doubling perimetry in glaucoma early diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 1998; 227:23-24.
20. Merigan WH, Byrne CE, Maunsell JH. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway? *J Neurosci*. 1991;11: 3422-9.
21. Sample PA. What does functional testing tell us about optic nerve damage? *Surv Ophthalmol*. 2001;3 :45-55

22. Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:303-10.
23. Lachenmayr BJ, Gleissner M. Flicker perimetry resists retinal image degradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:3539-2.
24. Matusumoto C, Okuyama S, Iwagaki A, Otsuki T, Uyama K, Otori T. The influence of target blur on perimetric threshold values in automated lightsensitive perimetry and flicker perimetry. In: Wall M, Heijl A, editors. *Perimetry Update 1996/97*. Amsterdam: Kugler 1997; 4: 191-200.
25. Matsumoto C, Uyama K, Okuyama R, Otori T. Automated flicker perimetry using the Octopus 1-2-3. In: Mills RP, editor. *Perimetry Update 1992/1993*. Amsterdam: New York: Kugler 1993; 2:435-40.
26. Matsumoto C, Okuyama S, Uyama K, Iwagaki A, Otori T. Automated flicker perimetry in glaucoma. In: Mills RP, Wall M, editors. *Perimetry Update 1994/1995*. Amsterdam Kugler; 1995; 3:141-6.
27. Matsumoto C, Takada S, Okuyama S. Automated flicker perimetry using 311: a comparative study with the Humphrey Matrix. *Acta Ophthalmol Scand* 2006 Apr; 84(2): 210-5.
28. Nomoto H, Matsumoto C, Takada S. Detectability of glaucomatous changes using SAP, FDT, flicker perimetry, and OCT. *J Glaucoma*. 2009 Feb;18(2):165-71.
29. Horn FK, Kremers J, Mardin CY, Jünemann AG, Adler W, Tornow RP. Flicker-defined form perimetry in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Mar;253(3):447-55

30.Reznicek L, Muth D, Vogel M, Hirneiß C. Structure-Function relationship between flicker-defined form perimetry and spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma suspects. *Curr Eye Res.* 2017 Mar;42(3):418-423.

31.Fidalgo BR, Jindal A, Tyler CW, Ctori I, Lawrenson JG. Development and validation of a new glaucoma screening test using temporally modulated flicker. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018 Nov;38(6):617-628

## **IX. ANEXOS**

### **ANEXO N° 1**

#### **VALOR DIAGNOSTICO DE LA PRUEBA DE FLICKER EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE GLAUCOMA**

#### **FICHA DE DATOS**

##### **A) DATOS GENERALES:**

✓ Nombre:

✓ Edad:

i. Sexo: (M) (F)

✓ Dirección:

Teléfono:

✓ Historia Clínica N°:

**B) EVALUACIÓN DIAGNOSTICA:**

PRESION INTRAOCULAR :

OD : .....      OI .....

FONDO DE OJO : .....

OD : .....      OI .....

CAMPIMETRIA DE FLICKER : .....

OD : .....      OI .....

TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA.....

OD : .....      OI .....

## DIAGNOSTICO FINAL

### RESULTADOS

**Población basal de pacientes.** Durante el periodo comprendido entre el .... de ..... al .....se estudiaron .....pacientes con diagnóstico de glaucoma los cuales fueron sometidos a la prueba de Flicker en servicio de Oftalmología del Hospital Belen de Trujillo durante ..... Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra final de..... pacientes.

**Características de la población de estudio general.** De los..... casos finalmente evaluados, hubo .....pacientes masculinos y .....de sexo femenino. La edad promedio de la serie total fue de..... años (rango: ..... años).

**Curva de ROC de la Prueba de Flicker en el diagnóstico de glaucoma.** En el presente trabajo el área bajo la curva ROC fue de 0.731. **(Fig. 1).**

**Validez diagnóstica de la prueba de Flicker en el diagnóstico glaucoma.** Se realizó el análisis de la prueba de Flicker en el diagnóstico **glaucoma. Bajo esta premisa se obtuvo que la sensibilidad y especificidad fue de 80% y 90% respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue 88.9% y 82%% respectivamente. (Cuadro 1).**



**Teorema de Bayes e Índice de Youden :**

$$\mathcal{P}[E|T^+] = \frac{\mathcal{P}[T^+|E] \cdot \mathcal{P}[E]}{\mathcal{P}[T^+|E] \cdot \mathcal{P}[E] + \underbrace{\mathcal{P}[T^+|\bar{E}]}_{1-\mathcal{P}[T^+|\bar{E}]} \cdot \underbrace{\mathcal{P}[\bar{E}]}_{1-\mathcal{P}[E]}} = \frac{0,91 \cdot 0,2}{0,91 \cdot 0,2 + 0,02 \cdot 0,8} = 0,9192$$

$$\mathcal{P}[\bar{E}|T^-] = \frac{\mathcal{P}[T^-|\bar{E}] \cdot \mathcal{P}[\bar{E}]}{\mathcal{P}[T^-|\bar{E}] \cdot \mathcal{P}[\bar{E}] + \underbrace{\mathcal{P}[T^-|E]}_{1-\mathcal{P}[T^+|E]} \cdot \mathcal{P}[E]} = \frac{0,98 \cdot 0,8}{0,98 \cdot 0,8 + 0,09 \cdot 0,2} = 0,9775$$

**Índice de Youden :**  $IJ = S+E-1 = S-(1-E) : 0.7$

**Cuadro 1. Valor diagnóstico de la perimetría Flicker en el diagnóstico precoz de glaucoma.**

		Glaucoma		
		Enfermo E+	Sano E-	
Prueba de Flicker	Positivo T+	8	1	9
	Negativo T-	2	9	11
		10	10	20

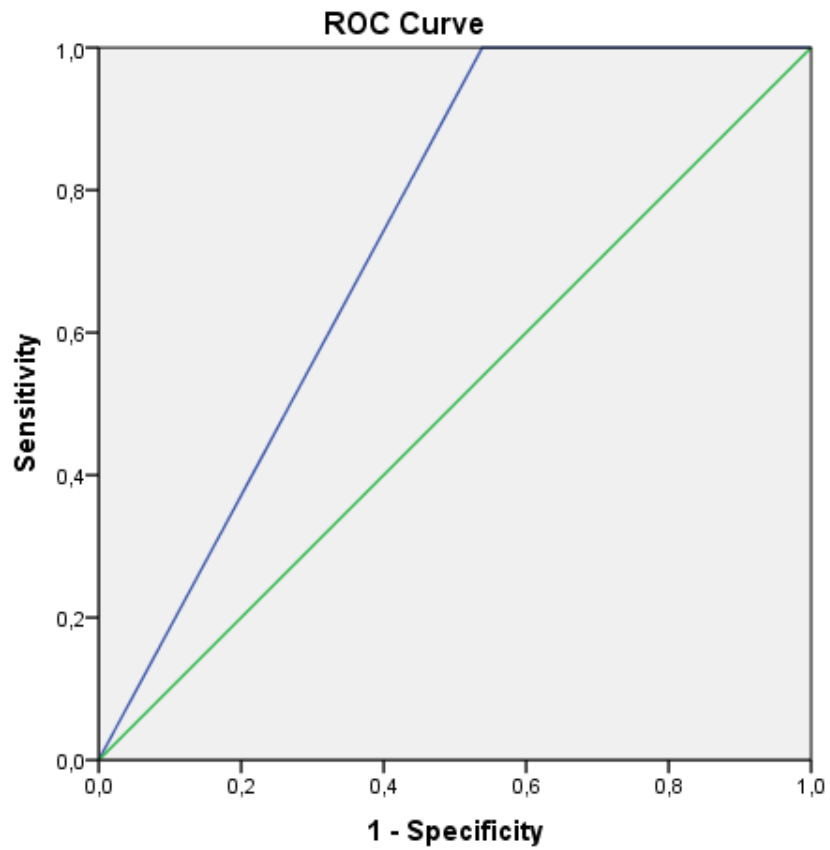
S: 80%

E: 90%

VPP 88.90%

VPN 82%

**Figura 1. Curva de ROC de la prueba de Flicker en pacientes con diagnóstico de glaucoma precoz**



Diagonal segments are produced by ties.