



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **JAUMANDREU URQUIJO, LAIA**
D.N.I./PASAPORTE: ****5218Z

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D421-CIENCIAS DE LA VISIÓN**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 3/3/2017, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ NEGRETE // GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ**.

Sobre el siguiente tema: *ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN FUNCIÓN-ESTRUCTURA DETERMINADAS MEDIANTE PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL (HUMPHREY) Y ESPESOR RETINIANO MEDIDO CON OCT SPRECTRALIS EN PACIENTES CON GLAUCOMA Y SANOS*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 3 de MARZO de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.:
**JOSE MAMIEL RAMIREZ
SEBASTIAN**

EL SECRETARIO

Fdo.:
**FRANCISCO ARALUCA
ROMAN**

EL VOCAL

Fdo.:
**JULIO GONZALEZ
MARTIN-MERO**

Con fecha 29 de marzo de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

LAIA JAUMANDREU URQUIJO

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

El presente informe tiene como objetivo informar a la Comisión de Seguimiento de la Gestión de la Unidad Ejecutiva de la Universidad de Cuenca sobre el avance de los trabajos realizados durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 31 de mayo de 2024.

En el presente informe se detallan los avances de los trabajos realizados durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 31 de mayo de 2024.

Se han realizado los siguientes trabajos:

- Se ha realizado el diagnóstico de la situación actual de la Unidad Ejecutiva.
- Se ha elaborado el plan de trabajo para el periodo comprendido entre el 1 de mayo y el 31 de mayo de 2024.

Se adjuntan a este informe los documentos que sustentan los trabajos realizados.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por JAUMANDREU URQUIJO, LAIA, el día 3 de marzo de 2017, titulada *ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN FUNCIÓN-ESTRUCTURA DETERMINADAS MEDIANTE PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL (HUMPHREY) Y ESPESOR RETINIANO MEDIDO CON OCT SPRECTRALIS EN PACIENTES CON GLAUCOMA Y SANOS*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 31 de marzo de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: JAUMANDREU URQUIJO, LAIA

Secretario del Tribunal: FRANCISCO ARNALICH MONTIEL

Directores de Tesis: FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ NEGRETE // GEMA REBOLLEDA FERNÁNDEZ



Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

**ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN FUNCIÓN – ESTRUCTURA
DETERMINADAS MEDIANTE PERIMETRÍA AUTOMATIZADA
CONVENCIONAL (HUMPHREY) Y ESPESOR RETINIANO
MEDIDO CON OCT SPECTRALIS EN PACIENTES CON
GLAUCOMA Y SANOS.**

Tesis Doctoral presentada por

LAIA JAUMANDREU URQUIJO

Madrid, 2016



Universidad de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

**ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN FUNCIÓN – ESTRUCTURA
DETERMINADAS MEDIANTE PERIMETRÍA AUTOMATIZADA
CONVENCIONAL (HUMPHREY) Y ESPESOR RETINIANO
MEDIDO CON OCT SPECTRALIS EN PACIENTES CON
GLAUCOMA Y SANOS.**

Tesis Doctoral presentada por

LAIA JAUMANDREU URQUIJO

Directores:

Dr. Francisco José Muñoz-Negrete, Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

Dra. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid

Madrid, 2016.



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN FUNCIÓN-ESTRUCTURA DETERMINADAS MEDIANTE PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL (HUMPHREY) Y ESPESOR RETINIANO MEDIDO CON OCT SPECTRALIS EN PACIENTES CON GLAUCOMA Y SANOS**, presentada por Dña. **LAIA JAUMANDREU URQUIJO**, bajo la dirección del Dr. D. Francisco José Muñoz Negrete y de la Dra. Dña. Gema Rebolleda Fernández, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 13 de diciembre de 2016.



Pedro de la Villa Polo

Edo.: Pedro de la Villa Polo



D. Francisco J. Muñoz Negrete, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal, y

Dña. Gema Rebolleda Fernández, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Sección de Glaucoma y Neuro-oftalmología del Hospital Ramón y Cajal.

como Directores de la presente Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “*Estudio de la correlación función – estructura determinadas mediante perimetría automatizada convencional (Humphrey) y espesor retiniano medido con OCT Spectralis en pacientes con glaucoma y sanos*” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Laia Jaumandreu Urquijo desde el año 2015 en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y que dicho trabajo reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a 21 de Noviembre de 2016



Francisco J. Muñoz Negrete



Gema Rebolleda Fernández

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a que este trabajo se llevara a término, y a los que de una forma u otra han intervenido y hecho posible esta tesis.

A Paco y Gema, que me han guiado desde mis primeros pasos en la oftalmología, por su orientación y confianza, y cuya amplia experiencia en el campo de la investigación y práctica oftalmológica ha sido para mí un incentivo en todo momento en la realización de esta tesis.

A Noelia por su colaboración y haber mostrado siempre la mejor predisposición a ayudar.

A mis compañeros residentes, médicos adjuntos, ópticos, enfermeras y auxiliares del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, por la ayuda y comprensión prestada en tantas ocasiones.

A mi padre por estar muy cerca aun estando lejos, por no faltar nunca, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo, por su dedicación, por sus sabios consejos y estímulos constantes. Porque sin él esta tesis no hubiera salido adelante.

A mi madre por el apoyo incondicional, comprensión, por haberme ayudado en todos los pasos dados a lo largo de estos años y estar siempre a mi lado.

A Carlos por ser mi apoyo, mi compañero, mi amigo, por su paciencia infinita, por no dejar pasar un día sin hacerme reír, por estar siempre ahí, porque ha sido mucho más fácil teniéndole a mi lado.

A Olivia y su futura hermana por ser el motor que me impulsa cada día.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABLAS	12
RESUMEN / ABSTRACT	15
DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	19
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE GLAUCOMA	23
1.2. CLASIFICACIÓN	24
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	25
1.3.1. Prevalencia	25
1.3.2. Factores de riesgo	26
1.4. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ	33
1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	34
1.5.1. Tonometría	34
1.5.2. Gonioscopia	38
1.5.3. Pruebas funcionales	39
1.5.3.1. Perimetría.....	39
1.5.3.2. Pruebas electrofisiológicas	52
1.5.3.2.1. Electrorretinograma	53
1.5.3.2.2. Potenciales evocados	55

1.5.4.	Pruebas estructurales.....	57
1.5.4.1.	Exploración oftalmoscópica del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina.....	58
1.5.4.2.	Tomografía de coherencia óptica.....	61
1.5.4.3.	Laser confocal de barrido o tomografía retiniana de Heidelberg (HRT).....	72
1.5.4.4.	Polarimetría laser.....	77
2.	JUSTIFICACIÓN.....	83
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	91
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
4.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	97
4.1.1.	Diseño del estudio.....	97
4.1.2.	Consentimiento informado y protección de datos.....	97
4.1.3.	Selección de la muestra.....	98
4.2.	CLASIFICACIÓN EN GRUPOS.....	100
4.2.1.	Grupo control o no glaucomas.....	100
4.2.2.	Grupo de casos o glaucomas.....	100
4.3.	PROTOCOLO EXPLORATORIO.....	101
4.4.	METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	102
4.4.1.	Perimetría automatizada convencional (campímetro Humphrey).....	102
4.4.2.	Tomografía de coherencia óptica (OCT Spectralis).....	102
4.5.	CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS.....	104
4.5.1.	Datos demográficos.....	104
4.5.2.	Historia clínica y exploración oftalmológica.....	105
4.5.3.	Datos obtenidos de la perimetría automatizada.....	105
4.5.4.	Datos obtenidos del protocolo de análisis de la rejilla macular de la tomografía de coherencia óptica (OCT Spectralis).....	106
4.6.	ESTADÍSTICA.....	107
4.6.1.	Tamaño muestral.....	107
4.6.2.	Estadística descriptiva.....	108
4.6.3.	Estadística analítica.....	109
4.6.3.1.	Comparación de variables descriptivas entre el grupo de glaucomas y no glaucomas.....	109
4.6.3.2.	Estudios de la normalidad de las variables.....	109

4.6.3.3.	Análisis factorial, agrupación en regiones.....	110
4.6.3.4.	Correlación estructura–función utilizando las regiones obtenidas en el análisis factorial: estadístico de Pearson	113
4.6.3.5.	Análisis de regresión no paramétrica	113
5.	RESULTADOS	121
5.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	123
5.1.1.	Datos demográficos.....	123
5.1.2.	Perimetría automatizada (campímetro Humphrey).....	124
5.1.3.	Tomografía de coherencia óptica, mapa de espesor macular (OCT Spectralis).....	130
5.2.	ESTADÍSTICA ANALÍTICA	136
5.2.1.	Estudio de la normalidad de las variables	136
5.2.2.	Análisis factorial.....	144
5.2.2.1.	Análisis factorial de la perimetría automatizada	145
5.2.2.2.	Análisis factorial del mapa de espesor macular.....	156
5.2.3.	Correlación estructura-función utilizando las regresiones obtenidas en el análisis factorial.....	169
5.2.3.1.	Correlación estructura-función en el grupo de los casos o glaucomas	170
5.2.3.2.	Correlación estructura-función en el grupo de los controles o no glaucomas.....	174
5.2.4.	Regresión no paramétrica en las regiones obtenidas con el análisis factorial en el grupo de los glaucomas	175
5.2.5.	Regresión espacial no paramétrica.....	187
6.	DISCUSIÓN	199
6.1.	JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO	207
6.2.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA	209
6.3.	ANÁLISIS DE LOS VALORES DE LOS PARÁMETROS PERIMÉTRICOS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	212
6.3.1.	Índices globales	213
6.3.2.	Descriptivos de los puntos de la perimetría automatizada.....	213
6.3.3.	Normalidad de las variables.....	214
6.3.4.	Regiones del campo visual obtenidas mediante análisis factorial	216

6.4. ANÁLISIS DE LOS VALORES DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR OBTENIDO CON OCT SPECTRALIS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	221
6.4.1. Índices globales	222
6.4.2. Descriptivos de los puntos del mapa de espesor macular	223
6.4.3. Normalidad de las variables	225
6.4.4. Regiones del mapa de espesor macular obtenidas mediante análisis factorial	225
6.5. ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL	227
6.6. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA EN LAS REGIONES OBTENIDAS CON EL ANÁLISIS FACTORIAL CORRELACIONADAS ENTRE SÍ	232
6.7. ANÁLISIS DE LA REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA	237
6.7.1. Primer modelo de regresión espacial no paramétrica	242
6.7.2. Segundo modelo de regresión espacial no paramétrica.....	244
6.7.3. Tercer modelo de regresión espacial no paramétrica.....	245
6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	247
6.9. NUEVAS PERSPECTIVAS	248
7. CONCLUSIONES	251
8. BIBLIOGRAFÍA	255
ANEXO I: Certificado de aprobación por parte del comité ético de investigación clínica	

ABREVIATURAS:

PIO:	Presión intraocular
CGR:	Células ganglionares retinianas
CFNR:	Capa de fibras nerviosas de la retina
GPAA:	Glaucoma primario de ángulo abierto
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OHTS:	Ocular Hypertension Treatment Study
CCT:	Corneal central thickness
HTO:	Hipertensión ocular
mmHg:	Milímetros de mercurio
µm:	Micras
TAG:	Tonómetro de aplanación de Goldmann
BMU:	Biomicroscopía ultrasónica anterior
OCT:	Optical Coherence Tomography
CV:	Campo visual
Asb:	Apostilbios
dB:	Decibelios
SITA:	Swedish Interactive Thresholding Algorithm
DM:	Desviación media
DSM:	Desviación estandar del patrón o modelo
VFI:	Índice de función visual
ERG:	Electrorretinograma
PEV:	Potenciales evocados

AVMC:	Agudeza visual mejor corregida
ANR:	Anillo neuroretiniano
EPR:	Epitelio pigmentario de la retina
TD-OCT:	Time Domain Optical Coherence Tomography
SD-OCT:	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
CCG:	Complejo de células ganglionares
GPS:	Glaucoma Probability Score
MRA:	Moorfields Regression Analysis
TCA:	Topographic Change Analysis
TA:	Trend Analysis
SIM:	Statistic Imaging Mapping
NFA:	Nerve Fiber Analyzer
GDX:	Polarimetría laser
VCC:	Variable Corneal Compensator
NFI:	Nerve Fiber Indicator
SVM:	Support Vector Machine
HRT:	Tomógrafo retiniano de Heidelberg
LOCS:	Lens Opacities Classification System
GHT:	Glaucoma Hemifield Test
ATT:	Average thickness total
ATS:	Average thickness superior
ATI:	Average thickness inferior
KMO:	Kaiser Meyer-Olkin

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1.1: Perímetro automatizado Humphrey	42
Figura 1.2: Análisis de campo único, perímetro automático Humphrey	47
Figura 1.3: OCT Spectralis® (Heidelberg Instruments)	64
Figura 4.1: Pantalla de captura de imágenes tomográficas de la OCT Spectralis.....	103
Figura 4.2: Formato de impresión del Examen de Asimetría de Polo Posterior. En las imágenes superiores en color se observa el mapa de espesor para una trama de 8 x 8 centrada en la fóvea, con cuadrados de 3° x 3° donde se visualiza el valor medio del espesor total de la retina para cada uno de ellos	104
Figura 4.3: Representación gráfica de los puntos de la perimetría automatizada	106
Figura 4.4: Representación gráfica de la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3° x 3° en la trama de 8 x 8 del mapa de espesor macular	107
Figura 4.5: Correspondencia espacial de los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada (Humphrey, estrategia 24-2) y el mapa de espesor macular (OCT Spectralis).....	116
Figura 4.6: Esquema gráfico del primer modelo de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas maculares circundantes a cada punto.....	117
Figura 4.7: Esquema gráfico del segundo modelo de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto en el caso de los 18 puntos más excéntricos	118
Figura 4.8: Esquema gráfico del tercer modelo de regresión utilizado. Se realizaron de manera separada: una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto (ROJO) y otra de los 30 puntos restantes (VERDE) sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición)	119
Figura 5.1: Representación gráfica de los puntos de la perimetría automatizada	126
Figura 5.2: Representación gráfica de la sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los glaucomas	128

Figura 5.3: Representación gráfica de la sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los no glaucomas	130
Figura 5.4: Representación gráfica de la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3°x3° en la trama de 8x8 del mapa de espesor macular	132
Figura 5.5: Representación gráfica del valor del espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° del mapa de espesor macular para el grupo de glaucomas	136
Figura 5.6: Representación gráfica del valor del espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3°x3° del mapa de espesor macular para el grupo de no glaucomas	136
Figura 5.7: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el campo visual en el grupo de los glaucomas. 4 regiones para el hemiscampo superior (1, 2, 3 y 4) y 4 regiones para el hemiscampo inferior (1, 2, 3 y 4).....	150
Figura 5.8: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el campo visual en el grupo del grupo control. Tres regiones para el hemiscampo superior (1, 2 y 3) y cinco regiones para el hemiscampo inferior (1, 2, 3, 4 y 5).....	155
Figura 5.9: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas. 5 regiones para la hemirrejilla superior (1, 2, 3, 4 y 5) y 7 regiones para la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7)	162
Figura 5.10: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas. 3 regiones para la hemirrejilla superior (1, 2 y 3) y 5 regiones para la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4 y 5)	169
Figura 5.11: representación gráfica de la correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemiscampo superior (1, 2, 3 y 4) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7) en el grupo de los glaucomas. Las regiones correlacionadas de manera significativa se representan en los mismos colores	171
Figura 5.12: Representación gráfica de la correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemiscampo inferior (1, 2, 3 y 4) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1, 2, 3, 4 y 5) en el grupo de los glaucomas. Las regiones correlacionadas de manera significativa se representan en los mismos colores. Las correlaciones con $p < 0,05$ están representadas por rayas de color finas	173

Figura 5.13: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 1 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	177
Figura 5.14: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 2 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	177
Figura 5.15: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 3 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	178
Figura 5.16: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	178
Figura 5.17: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	179
Figura 5.18: Regresión no paramétrica entre las regiones 5 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	179
Figura 5.19: Regresión no paramétrica entre las regiones 7 de la hemirrejilla inferior y 3 del hemicampo superior en el grupo de los glaucomas	180
Figura 5.20: Regresiones no paramétricas entre la región 1 de la hemirrejilla inferior y las regiones 1, 2, 3 y 4 del hemicampo superior de izquierda a derecha y de arriba abajo respectivamente. Sirve como ejemplo de regresión no paramétrica entre áreas no correlacionadas entre sí	181
Figura 5.21: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 1 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	182
Figura 5.22: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	183
Figura 5.23: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo visual inferior en el grupo de los glaucomas	183
Figura 5.24: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 4 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	184
Figura 5.25: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 1 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	184
Figura 5.26: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	185
Figura 5.27: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	185
Figura 5.28: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 4 del hemicampo visual inferior en el grupo de los glaucomas	186

Figura 5.29: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior en el grupo de los glaucomas	186
Figura 5.30: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo visual inferior en el grupo de los glaucomas	187
Figura 5.31: Correspondencia espacial de los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada (Humphrey, estrategia 24-2) y el mapa de espesor macular (OCT Spectralis).....	188
Figura 5.32: Esquema gráfico del primer modelo de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas maculares circundantes a cada punto, cada uno con una misma ponderación de 0,25.....	189
Figura 5.33: Regresión en el grupo de los glaucomas de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) de las cuatro áreas circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	190
Figura 5.34: Regresión en el grupo control de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores maculares (micras) de las cuatro áreas circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	190
Figura 5.35: Esquema gráfico del segundo modelo de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto en el caso de los 18 puntos más excéntricos, con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente.....	192
Figura 5.36: Aplicación del segundo modelo de regresión en el grupo de los glaucomas. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 34 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	193
Figura 5.37: Aplicación del segundo modelo de regresión en el grupo control. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 34 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	193
Figura 5.38: Esquema gráfico del tercer modelo de regresión utilizado. Se realizaron de manera separada: una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto (ROJO) y otra de los 30 puntos restantes (VERDE) sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1	

áreas circundantes a cada punto (según su posición), con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente	195
Figura 5.39: Regresión espacial periférica según el tercer modelo de regresión en el grupo de los glaucomas. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 30 puntos excéntricos de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	196
Figura 5.40: Regresión espacial central según el tercer modelo de regresión en el grupo de los glaucomas. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	196
Figura 5.41: Regresión espacial periférica según el tercer modelo de regresión en el grupo control. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 30 puntos excentricos de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	197
Figura 5.42: Regresión espacial central según el tercer modelo de regresión en el grupo control. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%	197

LISTA DE TABLAS

Tabla 5.1: Distribución de las edades (años) en ambos grupos.....	123
Tabla 5.2: Distribución de los ojos en ambos grupos en función del género.....	124
Tabla 5.3: Duración media (minutos) de la prueba en ambos grupos	124
Tabla 5.4: Índice de función visual medio (%) en ambos grupos	125
Tabla 5.5: Desviación media (dB) en ambos grupos.....	125
Tabla 5.6: Sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los glaucomas. Aparecen sombreados en verde los puntos de mayor sensibilidad umbral media (> 24 dB)	127
Tabla 5.7: Sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los no glaucomas. Aparecen sombreados en verde los puntos de mayor sensibilidad umbral media (> 30 dB)	129
Tabla 5.8: Espesor macular total (ATT), espesor macular de la hemirrejilla superior (ATS) y espesor macular hemirrejilla inferior (ATI) en el grupo de glaucomas	131
Tabla 5.9: Espesor macular total (ATT), espesor macular de la hemirrejilla superior (ATS) y espesor macular hemirrejilla inferior (ATI) en el grupo de los no glaucomas	131
Tabla 5.10: Espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3°x3° en el grupo de Glaucomas. Aparecen sombreados en verde los cuadrados con mayor espesor medio (>325 micras)	133
Tabla 5.11: Espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° en el grupo de los no Glaucomas. Aparecen sombreados en verde los cuadrados con mayor espesor medio (>325 micras).....	135
Tabla 5.12: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los glaucomas.....	137
Tabla 5.13: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas	139
Tabla 5.14: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los no glaucomas.....	141
Tabla 5.15: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas	143
Tabla 5.16: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo superior del grupo de los glaucomas. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 4 componentes seleccionados del hemicampo superior	146

Tabla 5.17: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo inferior del grupo de los glaucomas. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 4 componentes seleccionados del hemicampo inferior.....	147
Tabla 5.18: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo superior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor coeficiente de carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita	148
Tabla 5.19: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo inferior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	149
Tabla 5.20: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo superior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 3 componentes seleccionados del hemicampo superior	152
Tabla 5.21: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo inferior del grupo del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados del hemicampo inferior.....	153
Tabla 5.22: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo superior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	154
Tabla 5.23: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo inferior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	155
Tabla 5.24: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla superior del grupo de los glaucomas. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados de la hemirrejilla superior.....	157
Tabla 5.25: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla inferior del grupo de los glaucomas. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 7 componentes seleccionados de la hemirrejilla inferior.....	158
Tabla 5.26: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla superior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	160
Tabla 5.27: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla inferior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	161
Tabla 5.28: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla superior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 3 componentes seleccionados de la hemirrejilla superior	164

Tabla 5.29: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla inferior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados de la hemirrejilla inferior.....	165
Tabla 5.30: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla superior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	167
Tabla 5.31: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla inferior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.....	168
Tabla 5.32: correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo superior (1CVS, 2CVS, 3CVS y 4CVS) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1RI, 2RI, 3RI, 4RI). Señaladas en verde se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,01$ y en amarillo las que tienen significación $p < 0,05$. El recuadro rojo señala las correlaciones más fuertes ($r > 0,4$)	171
Tabla 5.33: correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo inferior (1CVI, 2CVI, 3CVI y 4CVI) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1RS, 2RS, 3RS, 4RS y 5RS). Señaladas en verde se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,01$ y en amarillo las que tienen significación $p < 0,05$. El recuadro rojo señala las correlaciones más fuertes ($r > 0,4$)	173
Tabla 5.34: Correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo superior (1CVS, 2CVS y 3CVS) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1RI, 2RI, 3RI, 4RI y 5RI)	174
Tabla 5.35: Correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo inferior (1CVI, 2CVI, 3CVI, 4CVI y 5CVI) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1RS, 2RS y 3RS). Señaladas en amarillo se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,05$	175

RESUMEN

OBJETIVO:

Estudio de la relación función-estructura en el glaucoma y pacientes sanos con nuevos abordajes estadísticos, utilizando perimetría Humphrey y el protocolo de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se seleccionaron de manera prospectiva 85 ojos, clasificados en 2 grupos: glaucoma (44 ojos) y pacientes sanos (41 ojos) de las consultas del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Se llevaron a cabo 3 tipos de análisis estadísticos: 1. Un análisis factorial de los puntos de sensibilidad umbral medios (dB) de la perimetría y los espesores maculares medios (micras) dados para cada cuadrado de 3° x 3° de la rejilla macular correlacionando posteriormente las regiones obtenidas con el estadístico de Pearson. 2. Regresiones no paramétricas para cada par de regiones, obtenidas mediante el análisis factorial, que resultaron correlacionadas de manera significativa en el grupo de los glaucomas. 3. Regresiones espaciales no paramétricas utilizando tres modelos creados por nosotros para el objetivo de esta tesis.

RESULTADOS:

En el grupo de los glaucomas fue posible crear un mapa que relaciona el daño estructural y el daño funcional, donde cada área de la rejilla macular se correlaciona con una o varias áreas del campo visual (CV). En ambas hemirrejillas maculares la región periférica nasal fue la que presentó correlaciones más fuertes con el CV. Las funciones estimadas obtenidas con las regresiones no paramétricas proporcionaron la sensibilidad

media que correspondería a cada espesor macular dado. Estas funciones permitieron confirmar, cuantificar y detectar de manera más precisa la forma de la relación estructura –función. No se encontró ninguna correlación entre estructura y función con ninguno de los distintos abordajes estadísticos en el grupo de los controles.

CONCLUSIÓN:

Los modelos estadísticos que se proponen en esta tesis intentan resolver muchos de los puntos débiles suscitados en trabajos anteriores. Hasta el momento presente ninguno de los utilizados explica perfectamente las características de la relación entre estructura–función en el glaucoma. La aplicación de regresiones no paramétricas en el estudio de la relación estructura-función en el glaucoma, hasta ahora no utilizadas en este campo, demuestra buenas cualidades y un gran potencial. Su mayor ventaja consiste en que no se impone ninguna forma funcional preestablecida.

ABSTRACT

PURPOSE:

To study the structure-function relationship in glaucoma and healthy patients, measured with OCT Spectralis and Humphrey perimetry, with new statistical approaches.

METHODS:

85 eyes were prospectively selected and divided into 2 groups: glaucoma (44) and healthy patients (41). Three different statistical analysis approaches were carried out: 1. Factorial analysis of the threshold sensitivities (dB) (automated perimetry) and the macular thickness grid (μm) of the posterior pole asymmetry analysis (OCT Spectralis), subsequently applying Pearson's correlation to the obtained regions. 2. Nonparametric regression analysis for the values in each pair of regions that showed significant correlation. 3. Nonparametric spatial regressions using three models designed for the purpose of this study.

RESULTS:

None of the statistical approaches revealed significant correlation between structure and function in the healthy patients group. In the glaucoma group was possible to draw a map linking structural and functional damage, in which each region of the macular grid, obtained with factorial analysis, was correlated with one or several regions of the visual field (VF). The strongest correlation with VF was observed in the peripheral nasal region of both hemigrids. The estimated functions obtained with the nonparametric regressions provided the mean sensitivity that corresponds to each given macular

thickness. These functions allowed for the confirmation, quantification and accurate detection of the characteristics of the structure-function relationship.

CONCLUSIONS:

The application of nonparametric regressions, which had not been employed previously in this field, suggests good results and a great potential. The greatest advantage is that no pre-established functional form is imposed on the data.

DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Aceptado dentro del programa científico del 12º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma, como comunicación libre titulada: "Estudio de la relación función-estructura en el glaucoma y pacientes sanos utilizando perimetría Humphrey y OCT Spectralis" para su exposición el viernes 24 de marzo de 2017.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE GLAUCOMA:

Durante las últimas décadas la definición de glaucoma ha ido cambiando progresivamente. En la época hipocrática aparece por primera vez el término “glaukosis” (verde-azulado) para referirse a un mal típico de los ancianos que se manifestaba con el cambio de color de la pupila que se volvía más azulada. Goldmann reconocía en 1954 como esencial la presencia de hipertensión ocular. En 1995 Hirvelä, Tuulonen y Laatikainen hablan ya de glaucoma como la presencia de daño en la cabeza del nervio óptico, independientemente del nivel de presión intraocular (PIO) observado.

Hoy en día el glaucoma se entiende como una neuropatía óptica multifactorial, crónica y progresiva que se caracteriza por la atrofia adquirida del nervio óptico debido a la muerte de células ganglionares retinianas (CGR) y sus respectivos axones. Se manifiesta clínicamente por el aumento de la excavación del nervio óptico y un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR). Inicialmente es asintomático pero termina produciendo una pérdida progresiva e irreversible del campo visual.

El diagnóstico del glaucoma se basa por tanto en la detección de defectos en los campos visuales y cambios típicos glaucomatosos en el disco óptico. Su detección precoz permite un tratamiento más sencillo y económico de la enfermedad que en estadios avanzados.

Aunque una PIO elevada no es condición necesaria ni suficiente para el diagnóstico del glaucoma, una elevación de ésta por encima de los límites estadísticamente normales es el principal factor de riesgo y, a día de hoy, el factor sobre el que se centra la estrategia antiglaucomatosa.

1.2. CLASIFICACIÓN:

El glaucoma puede clasificarse de muchas formas atendiendo a diferentes criterios.

Tradicionalmente, se ha clasificado los glaucomas en dos grandes grupos: glaucomas de ángulo abierto o de ángulo cerrado. Depende, como su propio nombre indica, de si el ángulo iridocorneal se encuentra abierto o cerrado, en cuyo caso el iris obstruye el trabéculum impidiendo la salida de humor acuoso. Esta diferenciación es importante sobre todo desde un punto de vista terapéutico.

Por otra parte, todas las formas de glaucoma pueden clasificarse en primarias o secundarias según se asocien o no a alguna causa identificable, como por ejemplo otras enfermedades oculares o sistémicas que aumenten la resistencia al drenaje del humor acuoso o que favorezcan el cierre angular.

Otra forma de clasificar los glaucomas ha sido tomando en consideración la edad del paciente en el momento de instauración del glaucoma. Según este criterio encontramos, glaucomas congénitos (aparición antes de los 3 años), infantiles o juveniles (desde los 3 a los 40 años) y del adulto (aparición posterior a los 40 años).

Con todo, en los últimos años han ido apareciendo nuevos conceptos que han completado la clasificación del glaucoma y que hacen referencia a la anatomía angular, aspectos bioquímicos y genéticos, así como al grado de alteración del campo visual y del nervio óptico. Además es importante determinar el comportamiento de la PIO en el paciente, atendiendo no sólo a su medida, sino también a las fluctuaciones diarias.

En muchos países, incluido el nuestro, el tipo de glaucoma más frecuente es el Glaucoma Primario de ángulo Abierto (GPAA). EL GPAA es una neuropatía óptica anterior crónica, progresiva que se acompaña de una atrofia de papila del nervio óptico

característica, una pérdida del campo visual y un ángulo amplio sin ninguna causa ocular o sistémica que favorezca el desarrollo de glaucoma. En una gran parte de los casos, aunque no en todos, la PIO está elevada por encima de un rango “normal” definido estadísticamente, reflejando una disminución del drenaje de humor acuoso.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1. PREVALENCIA:

El glaucoma es según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la primera causa de ceguera irreversible en el mundo, y la segunda de ceguera tras la catarata. Se estima que actualmente afecta a casi 70 millones de personas en el mundo ¹. Las consecuencias sociales y económicas de esta patología son muy relevantes ya que genera una importante carga asistencial y económica. Debido a que es asintomático hasta que se sufre un daño funcional severo, en muchos casos se diagnostica tardíamente.

Como ya se ha mencionado, en muchos países incluida España, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el tipo de glaucoma más frecuente. En Estados Unidos representa entre el 60 y 70% de los casos ². Se estima que en 2020 habrá alrededor de 80 millones de personas afectadas por glaucoma en el mundo, de las cuales alrededor de 58 millones padecerán GPAA. En Europa las estimaciones para el 2020 año son de alrededor de 14 millones de personas afectadas por glaucoma, de las cuales unos 12 millones padecerán GPAA ³.

La prevalencia global del GPAA se ha estimado en 2,1% ⁴.

1.3.2. FACTORES DE RIESGO:

En el desarrollo del glaucoma primario de ángulo abierto influyen varios factores. Desgraciadamente, muchos de ellos no son modificables puesto que son características del propio sujeto como la raza, sexo, refracción, edad, genética, etc. Dentro del grupo de los modificables, el más importante es la PIO seguida de los factores vasculares que en los últimos tiempos han demostrado desempeñar un papel relevante en la enfermedad.

1.3.2.1. RAZA:

La incidencia del glaucoma es mayor en razas de pigmentación densa. Aunque no hay evidencia de que estas razas presenten valores de presiones intraoculares más altos que los sujetos caucásicos, parecen tener una mayor vulnerabilidad en la cabeza del nervio óptico y un mayor cociente excavación/papila. Estas conclusiones se basan, sobre todo, en estudios comparativos entre población negra y caucásica. En la raza negra el riesgo de padecer glaucoma es aproximadamente 3-4 veces mayor, se desarrolla en edades más tempranas y su curso es más severo ⁵. Estudios en población latina estadounidense muestran que la prevalencia de GPAA en este grupo se encuentra entre la de los pacientes de raza blanca y los pacientes de raza negra ⁶.

Por otro lado, se ha visto que existen otros grupos étnicos con menor riesgo que los caucásicos como son los esquimales de Alaska, la población china de la zona de Shunyi o los indios de Nuevo Méjico ^{7,8}.

1.3.2.2. SEXO:

Aunque existen discrepancias, la mayor parte de estudios parecen coincidir en que el GPAA no presenta una predilección por sexo. Globalmente, existe mayor número de

mujeres con glaucoma que de hombres, pero este hecho parece estar relacionado con la mayor longevidad de las primeras ^{9, 10}.

No obstante, recientemente algunos autores han descrito que los estrógenos podrían ser un factor protector contra la enfermedad ¹¹.

1.3.2.3. EDAD:

La prevalencia del glaucoma aumenta con la edad ¹²⁻¹⁵ sobre todo después de los 40 años, pero no es una patología exclusiva de personas de edad avanzada, pudiendo ocurrir también en niños y adultos jóvenes. Con los años se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en la función del cuerpo humano aunque hasta hoy se desconoce cuál de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad glaucomatosa. Se ha demostrado que la PIO aumenta con la edad, pero esto no explica por sí solo el aumento de la incidencia. La edad es un factor de riesgo independiente para la aparición y desarrollo del glaucoma ¹⁶. Las últimas teorías apuntan a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad.

1.3.2.4. PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO):

La presión intraocular elevada es el factor de riesgo modificable más importante en el desarrollo y la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa.

Leydhecker, en un estudio clásico de 1958 en el que realizó tonometría de indentación a 10000 individuos, encontró que la PIO media era de $15,5 \pm 2,6$ mmHg . De esta manera, aplicando las leyes de la estadística se fijó el límite superior para la PIO normal en 21 mmHg, ya que la media más dos desviaciones estándar era de 20,7. Más tarde, se ha demostrado que este límite no es del todo correcto, dado que la PIO no sigue una distribución normal y no es el único factor de riesgo para el glaucoma. Existen pacientes

Introducción

con valores de PIO por encima de 21 mmHg que nunca presentarán daños glaucomatosos y pacientes con cifra entre 10 y 21 mmHg que si lo harán. Es decir, la PIO “normal” es un término estadístico que hace referencia al rango de PIO esperable en la población general y que no es aplicable en un sujeto concreto. Para cada paciente existe un nivel de PIO seguro en función de sus diferentes factores de riesgo. A este concepto se le denomina PIO objetivo o diana (máximo nivel de PIO que puede soportar un nervio óptico sin presentar daño) ¹⁷.

En general, la PIO es similar en ambos ojos de un mismo paciente. En personas sanas sólo se observan diferencias entre ambos ojos mayores del 4 mmHg en 4 % de la población siendo estas diferencias más frecuentes en personas con glaucoma ¹⁸.

Recientemente se ha descrito que además de una elevación de la PIO, su fluctuación a lo largo del día podría ser también un factor de riesgo para la progresión del daño glaucomatoso ¹⁹. La PIO sigue un ritmo circadiano, teniendo un máximo entre las 8 y las 11 de la mañana, y un mínimo entre medianoche y los dos de la madrugada. Se han visto variaciones circadianas de 3-6 mmHg en ojos sanos e incluso mayores en ojos con glaucoma ²⁰. Por tanto, el concepto de hipertensión ocular no ha de ser tomado como elemento aislado sino que ha de situarse en el contexto de la variabilidad-fluctuación de la PIO así como de su interacción con la presión de perfusión ocular.

Existe evidencia también de que la PIO aumenta cerca de 1mmHg por cada década a partir de los 40 años de edad en la mayoría de las poblaciones occidentales ²¹, aunque no parece que ocurra lo mismo en todas las poblaciones del mundo.

Existen otros factores que también pueden afectar a la PIO. De entre ellos, los más importantes son: sexo ²², raza ⁵, factores cardiovasculares ²³, ejercicio físico ²⁴, consumo de tabaco ²⁵, obesidad ²⁶, cambios posturales ²⁷ y factores hormonales ²⁸.

La PIO es el factor de riesgo que presenta una relación causa- efecto más directa en el desarrollo del glaucoma. Se ha demostrado claramente un aumento de la prevalencia del glaucoma con valores elevados de PIO. En comparación con sujetos normotensos, una PIO mayor de 25 mmHg multiplicaría el riesgo relativo de desarrollar glaucoma por 25 y si fuese mayor de 35 mmHg por 40, estimándose que por cada mmHg de incremento de PIO, el riesgo de desarrollar glaucoma aumenta un 10% ^{29,30}.

La importancia de la PIO como factor de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma viene confirmada, no sólo por la evidencia de que una reducción en sus niveles protege frente a la aparición de daño glaucomatoso ³¹ sino además por existir un mecanismo patogénico por el cual la PIO elevada induciría el daño celular de las neuronas del nervio óptico ³².

1.3.2.5. MIOPÍA:

Existen datos que sugieren que el GPAA es más frecuente en miopes ^{30,33}. Establecer una relación clara es difícil ya que la propia miopía puede causar defectos campimétricos similares a los glaucomatosos en el contexto de un nervio óptico y capa de fibras nerviosas de muy difícil evaluación. Además estos pacientes siguen controles oftalmológicos más rigurosos lo cual permite un diagnóstico más temprano de la enfermedad. Algunos autores han encontrado una relación entre longitud axial y el GPAA ³⁴, aunque la dificultad del diagnóstico de glaucoma en la miopía elevada hace que estos datos no se hayan podido confirmar. Otros encuentran un incremento de la PIO en estos pacientes ³⁵.

Introducción

1.3.2.6. DIABETES:

No existe una evidencia definitiva sobre el papel de la diabetes mellitus en el riesgo de desarrollo del glaucoma. Se ha encontrado una relación directa entre diabetes y elevación de PIO ³⁶, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo de glaucoma es aún un tema controvertido.

En los pacientes diabéticos existen alteraciones en la microcirculación de la cabeza del nervio óptico que pueden jugar un papel importante en el desarrollo del glaucoma. Por lo tanto, resulta tentador afirmar la existencia de una relación directa entre ambas enfermedades. Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso que en el resto de la población y esto puede resultar en un diagnóstico precoz que puede ser interpretado como asociación directa.

1.3.2.7. PRESIÓN ARTERIAL:

Son muchos los autores que han encontrado evidencia de que el daño glaucomatoso está asociado a alteraciones en la circulación sanguínea, tanto en los vasos oculares como en los capilares de la cabeza del nervio óptico ³⁷.

Varios autores han encontrado correlación positiva entre la presión arterial sistémica y la PIO, así como una asociación entre la presión diastólica baja y un aumento en la frecuencia del glaucoma. Se sabe que presiones diastólicas inferiores a 55 mmHg multiplican por 3 el riesgo relativo de padecer glaucoma ^{38,39}.

La hipotensión nocturna puede jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del glaucoma en muchos casos, independientemente de la PIO. Parece que produce una reducción del flujo arterial a nivel del nervio óptico, lo cual se puede ver agravado por

una presión intraocular alta, lo que da lugar al daño glaucomatoso. El flujo vascular baja por las noches, produciéndose el nivel más bajo a las 2-3 de la madrugada, coincidiendo con el pico de PIO. Esto puede conducir a una crisis en los procesos hemodinámicos del nervio óptico.

1.3.2.8. HISTORIA FAMILIAR:

No hay duda de que la existencia de factores familiares juega un papel importante en el glaucoma. Aproximadamente el 15-25% de los pacientes con glaucoma tiene antecedentes familiares conocidos de esta enfermedad. Aun así, el riesgo exacto es difícil de estimar. El papel de la carga genética es fundamental en el desarrollo y progresión y cada vez se encuentran más datos que avalan la importancia genética en la patogenia del glaucoma confirmando la historia familiar como factor de riesgo ^{40, 41}. El glaucoma presenta una herencia poligénica con penetrancia variable, en función de factores ambientales exógenos que favorecen o frenan su desarrollo. Se ha visto que el riesgo de desarrollar GPAA en familiares de primer orden es entre un 4-16% ⁴².

El primer gen identificado relacionado con el glaucoma fue el denominado MYOC ⁴³. Se ha demostrado que las mutaciones de este gen producen glaucoma juvenil de herencia autosómica dominante y, además, está alterado en aproximadamente el 4% de los casos de glaucoma primario de ángulo abierto.

Desde la identificación del primer gen se han localizado 4 más. Las alteraciones de dos de ellos (OPTN y WDR36) causan algunos casos de glaucoma autosómico dominante, principalmente normotensivo, y mutaciones en los dos restantes (CYP1B1 y LTBP2) producen glaucoma congénito primario. Las mutaciones del gen CYP1B1 originan del 20 al 80% de los casos de glaucoma congénito primario en distintas poblaciones. En

Introducción

conjunto, los estudios genéticos muestran la existencia de al menos 20 genes implicados en formas monogénicas de glaucoma, la mayor parte de ellos aún por identificar ⁴⁴.

Los estudios genéticos de asociación indican que puede haber un mínimo de 15 genes relacionados con el GPAA. Los resultados más consistentes se han obtenido con los genes MYOC ⁴⁵ y CYP1B1 ⁴⁶. Las mutaciones del primero de ellos están presentes aproximadamente en el 2-4% de los pacientes y las del segundo en el 5-7% en distintas poblaciones. Por tanto, las mutaciones del gen CYP1B1 constituyen uno de los principales factores de riesgo genético conocido hasta el momento en GPAA. En conjunto, las mutaciones de estos 2 genes podrían desempeñar un papel en el 7%-11% de los GPAA ⁴⁴. Resulta interesante que los dos genes mencionados están implicados tanto en formas monogénicas de glaucoma, como de herencia compleja

Es indudable que si se pudieran entender completamente estos mecanismos, sería mucho más fácil detectar la enfermedad durante las fases iniciales, antes de que se produjeran defectos visuales irrecuperables.

1.3.2.9. GROSOR CORNEAL

Varios autores han propuesto que el grosor corneal podría ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma. Además de su efecto de error en los distintos sistemas de tonometría, el menor grosor corneal supondría un incremento de riesgo de glaucoma y de su progresión ⁴⁷. El Ocular Hypertension treatment study (OHTS) y posteriormente en otros estudios han demostrado una importante relación entre el espesor corneal central (Corneal Central Thickness, CCT) y el desarrollo del glaucoma en pacientes con hipertensión ocular (HTO) ⁴⁸⁻⁵⁰. Se ha visto que pacientes con HTO con un CCT más delgado, presentan mayor riesgo de desarrollar glaucoma que los pacientes con CCT más grueso, siendo esta relación independiente de la PIO. También se piensa

que la biomecánica corneal puede tener su influencia. Se ha sugerido que la histéresis corneal reducida podría ser otro factor de riesgo independiente ^{51,52}.

1.3.2.10. MIGRAÑA Y ESPASMO VASCULAR:

La isquemia secundaria a constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso. Por lo tanto, se ha sugerido que las migrañas, que han sido asociadas a alteraciones transitorias de la circulación en la cabeza del nervio óptico y vasoespasmio periférico, pueden ser factores de riesgo ⁵³.

Estos factores parecen estar más asociados al glaucoma normotensivo que al de ángulo abierto asociado a hipertensión ocular. La evidencia de esta relación no es muy grande, pero es muy posible que algunos problemas en la perfusión vascular de la papila contribuyan al desarrollo de algunos casos de glaucoma en estos pacientes.

1.4. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL GLAUCOMA:

El diagnóstico precoz de glaucoma se puede definir como la identificación de los enfermos en la fase más incipiente de la enfermedad, cuando todavía no han aparecido las alteraciones típicas del daño glaucomatoso en el nervio óptico ni se ha producido aún una pérdida de campo visual.

El diagnóstico del glaucoma en sus fases más incipientes es uno de los retos más importantes en la clínica oftalmológica ya que permite un tratamiento más sencillo y económico de esta enfermedad que en estadios avanzados. Se ha demostrado que una identificación e instauración de tratamiento antiglaucomatoso tempranas son factores favorables en la evolución de la enfermedad, reduciendo la probabilidad de ceguera por glaucoma en éstos pacientes ⁵⁴⁻⁵⁶.

Introducción

A pesar de que la perimetría automatizada tiene gran especificidad y hoy en día se considera el “gold standard” para el diagnóstico de esta patología, se pueden perder un gran número de células ganglionares, entre un 25-30%, antes de que detecten defectos típicos glaucomatosos . Esto puede explicarse por la redundancia del sistema visual (cuando una célula ganglionar muere otras responsables del mismo área pueden señalar un estímulo proyectado en punto determinado de la retina) y por la variabilidad de respuesta que existe entre personas sanas, que hace que una respuesta anormal en un sujeto con glaucoma pueda ser enmascarada hasta que resulte significativa ⁵⁷ .

Por éste motivo, desde hace tiempo son numerosas la investigaciones dedicadas al estudio del diagnóstico precoz del glaucoma. Hasta el momento, los métodos dedicados al diagnóstico precoz del glaucoma pueden agruparse en dos tendencias. Por un lado, aquellos que tratan de detectar más precozmente el daño funcional, entre ellos, por ejemplo, estudios campimétricos cada vez más sensibles. Por otro, los métodos de diagnóstico que tratan de estudiar el daño estructural, como los basados en el estudio de la capa de fibras nerviosas, del nervio óptico y de la excavación papilar.

Hasta el momento la mayoría de estudios realizados sugieren que las alteraciones estructurales en el nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina se producen antes de que se detecten las pérdidas funcionales en los pacientes con glaucoma ^{58, 59} .

1.5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

1.5.1. TONOMETRÍA:

Como ya se ha dicho, la PIO elevada es el factor de riesgo modificable más importante en el glaucoma y por tanto, la medición exacta y precisa de ésta es de gran importancia clínica.

Los instrumentos que utilizamos para tomar la PIO se conocen con el nombre de tonómetros. Existen múltiples tipos en el mercado. Entender su funcionamiento y las fuentes de error de cada uno facilita la interpretación de las medidas obtenidas en la clínica.

Clásicamente se distinguen dos tipos de tonometría: de indentación (que mide la cantidad de deformación que se produce en el globo como respuesta a un peso estándar aplicado sobre la córnea) y de aplanación (en la que se mide la fuerza necesaria para aplanar un área de la córnea determinada)

1.5.1.1. TONOMETRÍA DE INDENTACIÓN:

El ejemplo clásico de tonómetro de indentación es el tonómetro de Schiøtz, actualmente en desuso. Después de instilar anestesia tópica, el examinador coloca el tonómetro en la córnea del paciente en posición supina. Un émbolo pesado indenta la córnea y el examinador mide la distancia de indentación en una escala. Posteriormente, localiza la lectura de la escala en una tabla de conversión y convierte la PIO en milímetros de mercurio (mmHg). Para dar mayor amplitud al tonómetro pueden utilizarse varios pesos diferentes. La PIO se expresa con la lectura de la escala, el peso, la PIO calculada y el año de la tabla de conversión utilizada. Esta forma de tomar la tensión está afectada por variaciones en la rigidez ocular y es menos precisa que la tonometría de aplanación.

1.5.1.2. TONOMETRÍA DE APLANACIÓN:

La tonometría de aplanación, en concreto el tonómetro de aplanación de Goldmann (TAG), es el método considerado como “gold estándar” y el más usado por la mayor parte de oftalmólogos. Consiste en iluminar la cabeza del biprisma del tonómetro con

Introducción

una luz azul obtenida con filtro de cobalto, y aplanar la córnea (tras haber instilado anestesia tópica y fluoresceína previas). El mando redondeado con una escala graduada situada a un lado del instrumento debe girarse hasta que se superpongan los hemicírculos del menisco lagrimal fluorescente.

Se basa en el principio de Imbert-Flick que postula que en una esfera ideal, seca y de paredes delgadas, la presión dentro de la esfera (P) es igual a la fuerza necesaria para aplanar la superficie (F) , dividida por el área de aplanación (A) (es decir, $P=F/A$). Goldmann determinó que la aplanación podría realizarse mejor sobre la córnea con un instrumento que aplanase una zona de 3,06 mm ya que en un diámetro de este tamaño, la resistencia de la córnea a la aplanación está equilibrada por la atracción capilar de la película lagrimal del tonómetro en el ojo. La ecuación original de Goldmann presenta algunas limitaciones ya que asumía que: la córnea tenía un radio de curvatura constante, la rigidez era igual en todos los ojos, el globo era esférico y el humor acuoso no se movería de la cámara anterior durante la medida.

Está ampliamente demostrado que éste tipo de tonometría se ve afectado por el grosor de la córnea. Sobreestima la PIO en ojos con córneas muy gruesas y la infraestima en ojos con córneas delgadas. Se han desarrollado distintas fórmulas y nomogramas para intentar corregir este factor de confusión, pero ninguna de ellas ha sido claramente satisfactoria para su aplicación en la práctica clínica diaria ⁶⁰. También se ve influenciada por otras propiedades biomecánicas de la córnea como son: la histéresis y rigidez corneal, aunque la relación todavía no está totalmente clara.

Existen otros factores que afectan al valor de la tonometría de Goldmann ⁶¹:

- Sobreestiman: excesiva cantidad de lágrima, astigmatismo < 3 dioptrías en contra de la regla, córneas muy curvas, maniobras de valsalva o corbatas apretadas, desviación

de la mirada de posición primaria de la mirada (principalmente en supraducción), apertura excesiva de la hendidura palpebral y presión ejercida sobre el párpado por parte del examinador.

- Infraestiman: cantidad insuficiente de lágrima, ausencia de fluoresceína, astigmatismo > 3 dioptrías a favor de la regla, edema corneal epitelial o estromal, acomodación sostenida, cirugía refractiva (queratotomías radial, PRK miópica y LASIK miópico).

El tonómetro de aplanación de Goldmann presenta baja variabilidad inter e intraobservador⁶².

Existe una versión modificada portátil (tonómetro de Perkins) que puede utilizarse en pacientes en posición supina o en aquellos incapaces de ser acercados a la lámpara. La exactitud de sus medidas es equiparable a las del tonómetro de aplanación de Goldmann.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tonómetros que tratan de minimizar las limitaciones de este tipo de tonometría, mejorar la precisión de las medidas de la PIO y permitir la participación activa del paciente en su propio control tensional. Entre ellos: pneumotonómetro, Tono-Pen, autotonómetro de aplanación Ocuton, tonometría de contorno dinámico de Pascal, analizador de respuesta ocular, tonometría de rebote (ICare), tonometría transpalpebral (Proview y Diaton), tonometría de no contacto Corvis ST y el tonómetro Sensimed Triggerfish. Hasta ahora ninguno ha conseguido sustituir al TAG pero suponen una alternativa válida para las situaciones en las que no es posible utilizar la tonometría convencional de aplanación o ésta no permite obtener mediciones con calidad suficiente.

1.5.2. GONIOSCOPIA:

La gonioscopia es una parte fundamental del estudio de los pacientes con sospecha o diagnosticados de glaucoma. Nos permite la visualización de las estructuras del ángulo iridocorneal de manera directa o indirecta, según el tipo de lente utilizada. Es una exploración necesaria porque el ángulo de un ojo normal no se ve sólo con la exploración en la lámpara de hendidura. En condiciones normales, los rayos de luz que provienen del ángulo no pueden ser observados desde el exterior porque sufren un proceso de “reflexión interna” en la córnea. Esta técnica se basa en identificar las estructuras anatómicas del ángulo, debiendo evaluar al menos las siguientes: nivel de inserción del iris, forma del perfil del iris periférico, amplitud del ángulo, grado de pigmentación trabecular y existencia de áreas de aposición iridotrabecular o sinequias.

La amplitud del ángulo puede clasificarse de varias maneras. Una de las clasificaciones más frecuentemente utilizada es la de Shaffer, que se basa en la visualización de las estructuras angulares como medida indirecta de la amplitud angular.

La estructura guía del ángulo es el espolón escleral, anterior a éste encontramos la malla trabecular y posterior a él la banda ciliar. Si podemos visualizar todas las estructuras angulares hasta la banda ciliar, estamos ante un ángulo grado 4. Si la estructura más posterior que se puede distinguir es el espolón, estamos ante un ángulo de grado 3. Los ángulos 3 y 4 son ángulos amplios en los que, en principio, el cierre angular no es posible.

Si sólo se visualiza hasta la malla trabecular, es un ángulo grado 2 (cierre angular posible), mientras que si la única estructura que podemos ver es la línea de Shwalbe, estamos ante un ángulo de grado 1 (cierre angular probable). No visualizar ninguna de las estructuras iridocorneales significa que el ángulo está completamente cerrado y se clasifica como grado cero.

Existen otras técnicas que permiten la valoración del ángulo iridocorneal que pueden ser útiles en algunas circunstancias, como son la biomicroscopía ultrasónica anterior (BMU), la OCT de segmento anterior y las cámaras scheimplug. Como complemento a la gonioscopia, estas técnicas ayudan a esclarecer el mecanismo de cierre angular, si existe.

1.5.3. PRUEBAS FUNCIONALES:

1.5.3.1. PERIMETRÍA:

1.5.3.1.1. Generalidades:

La prueba funcional por excelencia en diagnóstico del glaucoma y que además resulta ser el “gold estandar” es la perimetría. Es una prueba que cuantifica el campo visual (CV) del paciente, muy útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con glaucoma.

El campo visual se define como el área de visión que es percibida por un ojo inmóvil mirando hacia el infinito. La amplitud normal máxima del campo visual de una persona es de: 60° en superior, entre 70° y 75° en inferior, 60° en nasal y entre 100° y 110° en temporal. La mancha ciega (defecto absoluto del campo visual provocado por la papila óptica) está aproximadamente a 15° temporal desde el punto de fijación.

Diferentes patologías oculares, entre las que se encuentra el glaucoma, pueden producir una pérdida uniforme o localizada de la sensibilidad que estudiamos en el campo visual. El objetivo de la perimetría en el glaucoma es poder detectar esta disminución de la sensibilidad en una etapa temprana de la enfermedad y seguir este defecto a largo plazo.

Existen multitud de técnicas perimétricas, desde pruebas muy sencillas que no precisan ningún aparato especial como la campimetría por confrontación hasta las más modernas

Introducción

que utilizan ordenadores potentes capaces de realizar pruebas de gran fiabilidad en un periodo relativamente corto de tiempo. Clásicamente se distinguen 2 grandes tipos de perimetría: cinética y estática. La perimetría cinética consiste en la determinación de líneas de isosensibilidad (isópteras) mediante un estímulo móvil. En la perimetría estática se trata de determinar cuantitativamente el umbral diferencial punto a punto. Esto se consigue manteniendo un estímulo inmóvil en una posición del CV y aumentándolo o disminuyéndolo progresivamente hasta que desaparezca.

Para ser útil en el glaucoma es importante que la técnica perimétrica elegida sea además de sensible, reproducible. En el momento actual la técnica que predomina en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma es la perimetría estática automatizada de umbral.

1.5.3.1.2. Perimetría cinética manual:

Esta técnica, muy utilizada hasta hace unos años, se encuentra en desuso actualmente. En ella se presenta un estímulo de intensidad constante al paciente desde la periferia hacia la zona de fijación a una velocidad de 2° por segundo señalando el punto donde lo percibe la persona examinada. Esta maniobra se repite en los diferentes meridianos separados por 15° aproximadamente hasta completar los 360° del campo visual. El explorador debe trazar una línea que una a todos los puntos explorados con el mismo estímulo durante la prueba. A esta línea se la denomina isóptera. El perímetro más utilizado de este tipo era el Perímetro de Goldmann.

Con respecto a la perimetría estática automatizada, la perimetría cinética es más agradable para el paciente y presenta una menor curva de aprendizaje, examina todo el campo visual y es mejor para trazar el mapa de la forma de los defectos. Sin embargo, requiere de perimetristas altamente especializados, no es reproducible entre centros, no

proporciona datos cuantitativos que permitan la comparación del paciente con datos normativos o entre un examen y el siguiente y no es adecuada para detectar la pérdida en el campo glaucomatoso inicial o defectos pequeños. Por todo esto, actualmente se desaconseja esta técnica para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Una excepción en la que la perimetría cinética manual podría ser útil actualmente es el daño grave del campo visual, donde los resultados de la campimetría computerizada estática ordinaria es una impresión casi negra.

1.5.3.1.3. Perimetría estática automatizada:

La perimetría estática automatizada se ha convertido actualmente en la técnica más empleada en la clínica para la exploración del CV. Es estandarizable, reproducible y requiere menos entrenamiento y habilidad por parte del perimetrista. Los resultados que se obtienen a partir de ella son cuantitativos y existen herramientas informáticas disponibles para su interpretación asistida por ordenador. Como desventajas, podríamos decir que para el paciente resulta más desafiante y presenta una curva de aprendizaje prolongada que hace que los primeros CV muchas veces no sean valorables.

La perimetría automática convencional explora la sensibilidad al contraste en todo el CV, midiendo la capacidad de detectar una fuente luminosa contra un fondo más oscuro a través del estímulo de las células ganglionares sobre un área conocida. En la práctica clínica diaria es el método de exploración más importante para estudiar la situación de función visual en los pacientes con glaucoma.

La iluminación de fondo se expresa en Apostilbios (asb), que en el caso del perímetro de Humphrey es de 31,5 asb. La intensidad del estímulo presentado se cuantifica en decibelios (dB) de atenuación de la luz estímulo, es decir, la cantidad que el máximo estímulo luminoso posible (10.000 asb en el perímetro de Humphrey) se ha atenuado

Introducción

utilizando filtros. Una atenuación de luz de 10 dB es equivalente a 1 unidad log, que significa que la intensidad de luz es 1/10 brillante de la máxima intensidad posible. La sensibilidad retiniana medida por medio de la perimetría, por tanto, se expresa también en valores de decibelio (dB).

Existen varios tipos de perímetros automatizados de los que dos más utilizados son el Humphrey y el Octopus. La equivalencia de los valores de luminosidad (asb) respecto a los de sensibilidad (dB) es diferente entre ambos. En esta Tesis Doctoral nos referiremos siempre al perímetro automatizado Humphrey, que es el que se empleó para la realización de los CV incluidos (figura 1.1).



Figura 1.1: Perímetro automatizado Humphrey

Estrategias:

A la hora de realizar una prueba se pueden elegir 2 tipos de estrategias:

- Estrategias de detección o despistaje:

Discriminan entre puntos normales y patológicos. Son estrategias de corta duración.

No pueden diagnosticar el daño glaucomatoso en estadios iniciales, por lo que en caso de sospechar glaucoma es preferible utilizar estrategias umbral desde el comienzo.

- Estrategias de umbral:

Determinan la sensibilidad luminosa de un punto en concreto. Para ello buscan el umbral de sensibilidad de cada punto, que se define como la intensidad del estímulo que es percibido un 50% de las veces que es presentado. Se supone entonces, que los estímulos más brillantes que el valor del umbral se verán y que aquellos más bajos que dicho valor no. Un aumento del umbral, es decir, una disminución de la sensibilidad, indicaría una pérdida de función visual que suele obedecer a algún cambio patológico.

Este tipo de estrategias son las adecuadas para el seguimiento de patologías crónicas como el glaucoma o procesos neurológicos. Aportan gran cantidad de información pero duran más tiempo y exigen más colaboración por parte del paciente.

El campímetro dispone de una base de datos normalizada, recogida a partir de muchos individuos normales de distintas edades. Cada punto retiniano tiene una sensibilidad normal asignada, determinada estadísticamente y expresada en dB para un tamaño de estímulo, una intensidad de luz de fondo y una edad concreta. Los valores de umbral se determinan presentando una serie de estímulos más o menos luminosos mientras el ordenador recoge la información y la almacena como punto visto o no visto. En

Introducción

cualquier punto del examen comienza presentando un estímulo ligeramente más brillante que el umbral esperado. Para cada estimulación la luz se presenta durante 0,2 segundos. La sensibilidad se determina primero con saltos de 4 dB, posteriormente con saltos de 2 dB y finalmente con saltos de 1 dB para llegar a tener una precisión de ± 1 . Durante la prueba no se examina continuamente el mismo punto sino que existe alternancia para evitar cambios de fijación hacia la zona estudiada.

Algoritmos del test

Existen varios algoritmos de estudio diseñados para esta estrategia de tipo umbral. Actualmente el más utilizado es el SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) con sus variantes estándar y “fast”. Este tipo de algoritmo analiza la información que se va obteniendo a lo largo de la prueba y calcula la sensibilidad probable de los puntos pendientes de explorar. Basándose en esta estimación, presenta los estímulos luminosos con una intensidad prevista para este punto. También analiza las respuestas del paciente y si estas son consistentes y fiables deja de presentar estímulos para confirmar la sensibilidad de los puntos ya explorados. Todo esto disminuye la duración de la prueba. Además, este programa adapta la velocidad de presentación de estímulos a la velocidad de respuesta del paciente. Se ha demostrado que las estrategias SITA tienen una reproducibilidad al menos tan buena como las demás, y presentan una sensibilidad y especificidad similar a la estrategia umbral completo, por los que son útiles para detectar defectos glaucomatosos con exploraciones de menor duración^{63,64}. Es por ésto que actualmente han desplazado a las de umbral completo y “FASTPAC”.

En el seguimiento, es preferible usar siempre la misma estrategia para cada paciente.

Patrones de puntos:

Existen también diferentes tipos de patrones o disposición de los puntos en los que se presenta el estímulo luminoso. En las estrategias umbral los más usados son:

- 30-2: explora los 30 grados centrales mediante una rejilla de 76 puntos situados a intervalos regulares de 6°. Las dos filas centrales se ubican a 3° de los meridianos vertical y horizontal, y a partir de estas filas se sitúan el resto de los puntos.
- 24-2: la disposición de los puntos es igual que en el patrón 30-2 salvo que sólo se extiende hasta los 24 grados centrales desde la fóvea salvo en el meridiano horizontal nasal donde llega hasta los 30°. Este patrón tiene 54 puntos, 22 menos que el 30-2, y por tanto, es ligeramente más rápido.
- 10-2: explora los 10 grados centrales, mediante 68 puntos situados cada 2°. Muy útil en glaucomas avanzados, permite detectar islotes de visión centrales residuales.

Los patrones tipo 1 (30-1, 24-1, 10-1) son similares pero empiezan a examinar los puntos directamente sobre los puntos de los meridianos vertical y horizontal y a partir de ahí cada 6° (en 30 y 24) y cada 2° en 10. El inconveniente de esta disposición, es que los puntos explorados a lo largo de ambos meridianos aportan poca información tanto en el glaucoma como en las patologías neuroftalmológicas.

Tamaño del estímulo:

El tamaño del estímulo empleado habitualmente es el tamaño III de Goldmann, de 0,43 grados de diámetro, suficientemente pequeño como para obtener información detallada del campo visual y suficientemente grande como para poder ser identificado fácilmente por el paciente. En casos de glaucomas muy avanzados puede ser útil utilizar un estímulo tamaño V (cuatro veces mayor que el III).

Campimetrías no convencionales:

Existen otras modalidades de campimetría computerizada en la que el estímulo presentado no es un punto blanco sobre un fondo blanco iluminado. Algunos ejemplos serían la perimetría azul-amarillo o SWAP (Short-Wavelength Automated Perimetry), FDT (tecnología de duplicación de frecuencia) y HRP (High Pass Resolution Perimetry o campimetría de alta resolución) y la campimetría “flicker” o de destellos. Estas técnicas se desarrollaron con la esperanza de que con la estimulación de una subpoblación de células ganglionares retinianas serían capaces de identificar la pérdida glaucomatosa en el CV antes que con la perimetría estática automatizada convencional. Ésto no ha sido así. Las revisiones sistemáticas en la literatura existente muestran que ninguna técnica campimétrica es capaz de mostrar consistentemente defectos en el campo antes que la perimetría estática automatizada convencional, es decir, los test de campimetría no convencionales nunca deberían ser realizados sustituyendo a ésta⁶⁵⁻⁶⁷.

Análisis de la impresión del campo único en el perímetro humphrey:

El análisis de campo único en los perímetros Humphrey se realiza mediante el programa STATPAC. La información procesada aparece detallada en el informe de campo único (figura 1.2). Este informe además de los diferentes índices y representaciones gráficas de datos procesados incluye: la fecha de realización de la prueba, datos de filiación del paciente, edad, tipo de estrategia y estímulos empleados, corrección óptica empleada y tamaño pupilar.

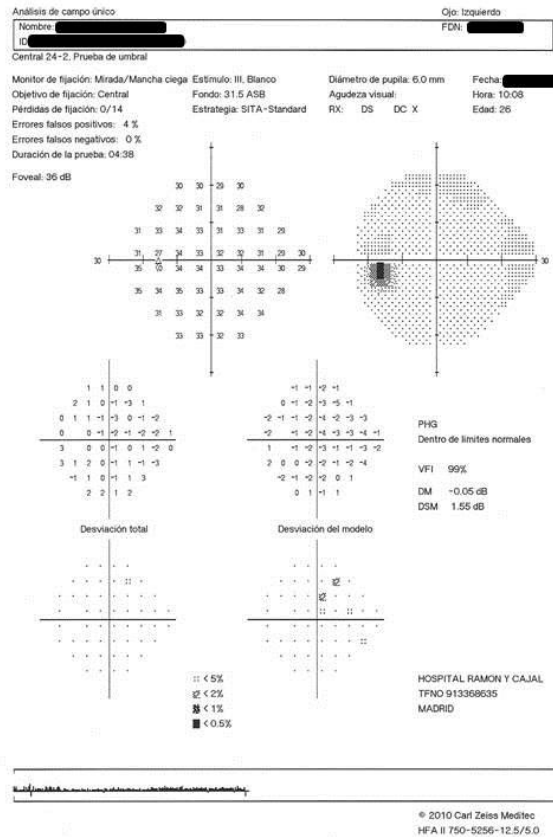


Figura 1.2: Análisis de campo único, perímetro automático Humphrey

Índices de fiabilidad:

Para evaluar la fiabilidad del CV realizado, el campímetro de Humphrey ofrece las siguientes herramientas que ayudan a valorar la exactitud y consistencia de la prueba:

- **FALSOS POSITIVOS:** son estímulos falsos (el perímetro simula un estímulo sin llegar a proyectarlo en realidad) o de intensidad excesivamente baja como para que el paciente pueda verlos, pero que son registrados como vistos. Indican siempre mala colaboración. Valores superiores a 10-15% indican baja fiabilidad.
- **FALSOS NEGATIVOS:** son estímulos a los que el paciente no responde a pesar de que su intensidad luminosa es lo suficientemente alta como para que debieran haber sido vistos. Normalmente son debidos a cambios de posición del ojo o cansancio y

Introducción

pérdida de atención por parte del paciente. Sin embargo debe tenerse en cuenta que este índice puede estar aumentado en situaciones patológicas como el glaucoma, debido a las fluctuaciones de sensibilidad a corto plazo que pueden existir en las zonas alteradas. Valores por encima de 15-20% suelen indicar baja fiabilidad aunque como hemos dicho en algunos casos puede tratarse de una patología real. Para decidir si un índice de falsos negativos elevado se debe a la una mala colaboración o a una alteración real con aumento de la fluctuación son decisivas la opinión del perimetrista y el registro de seguimiento de la mirada.

- PÉRDIDAS DE FIJACIÓN: son estímulos proyectados sobre la mancha ciega, que por lo tanto no se deberían ver, y a los que el paciente responde como vistos. Habitualmente se debe a movimientos oculares, aunque también pueden deberse a una mala localización de la mancha ciega al inicio. Más de un 20% de pérdidas de fijación indican un resultado poco fiable.

Índices globales:

Los índices globales son parámetros numéricos que resumen los resultados del CV.

- DESVIACIÓN MEDIA (DM): es la media de la diferencia entre la sensibilidad media y el valor normal para la edad del paciente en cada punto. Indica, de forma global, cuanto se aleja el CV de la normalidad. Al dar este resultado, si se aleja de la normalidad, se indica la probabilidad de que fuera normal (p).
- DESVIACIÓN ESTANDAR DEL PATRÓN O DEL MODELO (DSM): refleja las irregularidades en el CV realizado cuando se compara con un campo normal corregido por la edad. Al dar este resultado, si se aleja de la normalidad, se indica la probabilidad de que fuera normal (p).
- ÍNDICE DE FUNCIÓN VISUAL (VFI): Es un índice que se calcula a partir de los mapas de probabilidad de la desviación patrón. Se expresa en forma de porcentaje, siendo

100% el máximo (normal) y 0% el mínimo (ceguera total). Para calcularlo, a aquellos puntos con una sensibilidad normal se les cuantifica con un 100%, y los defectos absolutos con un 0%. El valor asignado a los puntos con una sensibilidad disminuida pero no de manera absoluta se calcula con la fórmula: $100 - [(desviación\ total / umbral\ normal\ para\ la\ edad\ corregida) \times 100]$. Posteriormente, para obtener el VFI, se hace una media de los puntos ponderados otorgando más peso a los puntos centrales que a los periféricos. De manera intuitiva el VFI nos indica el porcentaje de CV que es normal en relación con la edad del paciente. Es resistente a los cambios que produce la catarata u otras patologías que produzcan una disminución general de la sensibilidad ⁶⁸.

- PRUEBA DE HEMICAMPO GLAUCOMA: Es una prueba muy específica diseñada exclusivamente para el diagnóstico de glaucoma. Es también muy sensible si se toma “caso dudoso” y “fuera de límites normales” como anormales ⁶⁹. Compara cinco zonas de localización equivalente en el hemicampo superior respecto al inferior. El resultado puede ser:

- FUERA DE LÍMITES NORMALES: si la diferencia de sensibilidad en al menos una zona es significativa con una $p < 0,1\%$.
- CASO DUDOSO: si existe diferencia pero es significativa con una $p < 0,3\%$.
- DEPRESIÓN GENERALIZADA DE LA SENSIBILIDAD: si ambos hemicampos presentan un déficit de sensibilidad normal solo para el 0,5% de la población.
- SENSIBILIDAD ANORMALMENTE ALTA: si ambos hemicampos presentan un aumento de sensibilidad normal sólo para el 0,5% de la población.
- NORMAL: si no cumple ninguna de las condiciones anteriores.

Gráficas de datos:

En el análisis de campo único existen varias representaciones numéricas y gráficas de símbolos que facilitan la interpretación de los resultados:

- GRÁFICA DE SENSIBILIDAD ABSOLUTA: muestra la sensibilidad absoluta de cada punto explorado en forma numérica.
- ESCALA DE GRISES: representación gráfica de la anterior, asignando una trama más o menos densa a cada punto en función de su sensibilidad.
- GRÁFICA NUMÉRICA DE DESVIACIÓN TOTAL: muestra el déficit de sensibilidad de cada punto respecto a la normal en ese punto para la edad del paciente.
- GRÁFICA NUMÉRICA DE DESVIACIÓN RESPECTO AL PATRÓN: corrige los datos de la gráfica anterior teniendo en cuenta la sensibilidad global de ese ojo, es decir, destaca escotomas frente a los defectos difusos.
- MAPAS DE PROBABILIDAD DE LA DESVIACIÓN TOTAL Y PATRÓN: son la representación mediante símbolos de las gráficas numéricas de desviación total y patrón, según la probabilidad de que el déficit hallado en cada punto sea normal. El símbolo es tanto más oscuro cuanto menor es la probabilidad de normalidad, variando entre una trama mínima para una probabilidad inferior al 5% hasta un cuadrado totalmente negro si la probabilidad es inferior al 0,5%

Lesiones perimétricas relacionadas con el glaucoma ^{70,71}:

En las lesiones perimétricas asociadas al glaucoma podemos encontrar tanto pérdidas difusas como localizadas de los valores de sensibilidad. Se piensa que en los campos en los que encontramos una pérdida difusa, ésta está causada por un daño difuso de los axones de las células ganglionares. Los defectos localizados o escotomas se definen como un grupo de 3 o más puntos en el mapa de desviación del patrón, en un mismo hemisferio, con valores de probabilidad de normalidad inferiores a 5% y al menos uno

de ellos con una p de normalidad inferior al 1%, excluyendo la hilera peri-cecal y periférica ⁶⁴. Estos defectos localizados se correlacionan con la distribución anatómica de las fibras nerviosas dañadas característicamente en esta patología y en el glaucoma inicial aparecen con más frecuencia en el hemicampo superior y nasal, en el 70% de los casos como escotomas paracentrales o escalones nasales ⁷².

- **DEPRESIÓN GENERALIZADA:** Aunque puede ser un signo temprano de glaucoma, es un hallazgo muy inespecífico. Podemos encontrarlo también en otras patologías como por ejemplo: ambliopía, defectos refractivos o catarata y otras patologías que produzcan opacidad de medios.
- **ESCALÓN NASAL:** Es una depresión relativa de la sensibilidad de un hemicampo comparado con el otro a nivel del rafe horizontal por la afectación asimétrica de las fibras nerviosas temporales. La porción nasal del CV es frecuentemente la primera que se ve afectada en el glaucoma
- **ESCALÓN TEMPORAL:** defecto en forma de cuña que se extiende desde la mancha ciega hacia el cuadrante temporal. Representa la lesión de las fibras nasales y no respeta el meridiano horizontal.
- **AUMENTO DE LA MANCHA CIEGA:** es un hallazgo inespecífico que puede aparecer en muchas patologías tanto coriorretinianas como de papila. Cuando el aumento es debido a glaucoma suele presentarse como una extensión en forma de coma de la mancha ciega y se denomina escotoma de Seidel. Este defecto suele aparecer en etapas tempranas del glaucoma. No se considera útil para el diagnóstico precoz por darse poco de forma aislada y ser difícil de diferenciar del disco normal, que muestra un amplio rango de tamaños y formas.
- **ESCOTOMA PARACENTRAL:** Se trata de defectos pequeños, que no contactan con la mancha ciega. Estos defectos suelen seguir el curso de las fibras nerviosas y

Introducción

muestran cambios abruptos cuando llegan al meridiano horizontal. Si el glaucoma progresa, los defectos aumentan, se profundizan y pueden juntarse para formar un defecto arciforme o arqueado.

- ESCOTOMA ARCIFORME O DE BJERRUM. Representa un defecto completo de un haz de fibras nerviosas. El escotoma se inicia en la mancha ciega, rodea de forma arqueada la fijación y termina en el rafe horizontal en el lado nasal. Este tipo de defectos representan un estado más avanzado del glaucoma. En las últimas etapas, puede completarse ocasionando un defecto verdaderamente altitudinal.
- ISLOTE CENTRAL Y TEMPORAL: En casos de glaucomas muy avanzados, la mayor parte de fibras nerviosas superiores e inferiores han desaparecido, quedando sólo el haz papilo-macular y las fibras nasales. Esta lesión provoca la característica apariencia del glaucoma terminal donde encontramos un islote de visión central con una zona de campo visual temporal conservada.

1.5.3.2. PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS^{73, 74}

Las pruebas electrofisiológicas más frecuentemente utilizadas son el electrorretinograma (ERG) y los potenciales evocados (PEV). Son pruebas que no dependen de la subjetividad de las respuestas del paciente, y se utilizan tanto para diagnóstico como para la investigación en glaucoma. Ambas representan potenciales de acción eléctricos compuestos recogidos en respuesta a estímulos visuales, ya sea una luz de flash o un damero (patrón de tablero de ajedrez) reversible. Requieren equipos especiales para la sincronización entre los eventos de estimulación y las respuestas que se obtienen.

1.5.3.2.1. Electrorretinograma (ERG)

Electrorretinograma flash:

El ERG flash es el registro de la respuesta eléctrica en masa de los fotorreceptores y células no neuronales de la retina inducida por estímulos luminosos difusos. La respuesta eléctrica retiniana se manifiesta como una onda cuyos principales componentes por orden de aparición son: en primer lugar una onda a (negativa), que se origina en los fotorreceptores seguida de unas ondas b1 y b2 (positivas) con origen en las células de Müller y las células bipolares. Las células ganglionares no participan en el ERG flash. Las lesiones del nervio óptico y células ganglionares, como por ejemplo sucede en el glaucoma, no afectan generalmente al ERG flash, salvo en estadios muy avanzados de la enfermedad^{75, 76}.

Electrorretinograma multifocal: (mfERG)

Introducido por Sutter y Tran en 1992, consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina. El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos, que alternan blanco y negro de forma pseudorandomizada. Los trazados del mfERG no son respuestas directas de cada región de la retina sino inferencias matemáticas a través de una función de correlación cruzada entre la señal obtenida y el patrón que aparece en la pantalla.

La respuesta de primer orden (Kernel 1) del mfERG es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1). A veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2). La onda N1 está producida por los fotorreceptores mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares.

Introducción

Existen unos componentes de segundo y tercer orden (Kernel K2 y K3) no lineales, producidos principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares.

Los resultados se pueden presentar de varias maneras: como un mapa de ondas en el que cada onda representa la actividad de un área del polo posterior; por grupos, que pueden ser anillos concéntricos alrededor de la fóvea o cuadrantes; o bien, como una figura tridimensional. Ésta última es de utilidad descriptiva pero no puede ser usada como único método de análisis.

Se han realizado múltiples estudios para valorar la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del glaucoma basados en el componente de segundo orden ⁷⁷. En algunos casos se ha observado la alteración electrofisiológica previa a la afectación campimétrica, sin embargo, los estudios más recientes no han confirmado esta utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del glaucoma ⁷⁸.

Electrorretinograma pattern (pERG)

El pERG consiste en la medición de la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna blanco y negro. Dependiendo de la frecuencia de alternancia del estímulo obtendremos el pERG transitorio o “transient” (menos de 6 cambios por segundo, 3Hz), o bien, el pERG regular o “steady- state” (proceso de inversión superior a 10 veces por segundo, 5 Hz). A diferencia del ERG convencional, que evalúa la respuesta retiniana en masa, el pERG evalúa la función macular. En la práctica clínica habitual el más utilizado es el pERG transitorio.

La respuesta que se obtiene mediante el pERG transitorio consiste en una onda negativa inicial (N35) que habitualmente no se estudia, una onda positiva alrededor de los 50

milisegundos (P50) y una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos (N95). Se cree que la onda N95 se genera en las células ganglionares. Hasta un 70 % de la onda P50 procede de las células ganglionares y además intervienen capas más externas de la retina con participación de los fotorreceptores maculares, por lo que esta onda se considera índice de función macular. Habitualmente se valora la amplitud y latencia de las ondas P50 y N95.

Se recomienda realizar la prueba binocularmente, sin midriasis y con la refracción adecuada. Se colocan 2 electrodos en la córnea o conjuntiva bulbar inferior de manera que no interfieran con el eje visual, se fijan 2 electrodos de referencia en el canto externo de cada ojo y un electrodo más en la frente. La duración de la prueba es de 30 minutos aproximadamente.

El pERG se ha estudiado como método para el diagnóstico precoz del glaucoma ya que es un indicador de la actividad de las células ganglionares. Se ha observado que el pERG es útil en éste sentido y que su sensibilidad es alta en la detección de esta patología, incluso en fases precoces de la misma ⁷⁹⁻⁸¹.

1.5.3.2.2. Potenciales evocados (PEV)

Consisten en la respuesta eléctrica provocada por las estimulaciones visuales de la corteza occipital. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital, valorando la función de los fotorreceptores (especialmente del área central) hasta el cortex occipital, pasando por las células bipolares y células ganglionares.

La duración estimada de la prueba es de unos 45 minutos. El estudio se realiza sin midriasis y, generalmente, con estimulación monocular. Se coloca un electrodo activo

Introducción

en la región occipital, un electrodo de masa en la frente y un electrodo indiferente en los lóbulos de las orejas

PEV tipo flash:

En los PEV tipo “flash” el estímulo es una fuente de luz. Presentan gran variabilidad interindividual pero en un mismo sujeto son muy simétricos. No dependen de la agudeza visual (AV) con lo que son de utilidad en pacientes poco colaboradores o en casos de opacidad de medios. Consisten en una serie de picos positivos y negativos de los cuales el más importante es el P2, situado alrededor de los 120 ms.

Aunque los PEV tipo flash se han utilizado para el estudio del glaucoma, dado que la información que dan es de tipo cualitativa, sólo tendrían interés práctico en el diagnóstico objetivo de una amaurosis en un paciente afecto de glaucoma.

PEV tipo pattern:

Los PEV estructurados reversibles o “pattern reversal” utilizan como estímulo un damero que alterna blanco y negro con luminancia constante. Se obtiene una onda trifásica con 3 componentes: N75, P100 y N135. El tiempo de latencia del componente positivo es el que presenta menos variación tanto en un mismo individuo como interpoblacional. Se consideran patológicas diferencias superiores a 10 ms. La amplitud es más variable aunque suele ser bastante similar entre los 2 ojos del mismo sujeto.

En algunos ojos hipertensos oculares y glaucomatosos el alargamiento del tiempo de culminación de la onda P100 es de unos 15-20 ms⁸², no tan marcado como en las neuropatías ópticas desmielinizantes, aunque algunos autores han llegado a obtener diferencias de casi 30 ms^{83, 84}. Los PEVE no son capaces de discriminar entre hipertensos oculares y glaucomatosos.

PEV multifocales:

Los PEV multifocales registran múltiples zonas espaciales simultáneamente, permitiendo hacer un estudio topográfico de la función del nervio óptico dentro de los grados centrales. Utilizan como estímulo estructurado un patrón de 60 elementos cada uno de los cuales consta de un damero de 4x4 cuadros blancos y negros que cambian su polaridad según una secuencia pseudoaleatoria.

Los PEV multifocales, en general, muestran tiempos de culminación de la onda P100 menores de 10 ms en hipertensos oculares y glaucomatosos frente a los ojos controles⁸⁵. Poseen mayor resolución espacial en los 10° centrales y en caso de pequeños defectos centrales son más sensibles que el campo visual⁸⁶.

No obstante, aún son una técnica reciente que precisa la elaboración de estándares internacionales y el perfeccionamiento de determinados aspectos para poder llegar a ser útil en la detección y estudio del glaucoma.

Las pruebas electrofisiológicas, si bien tienen limitaciones técnicas, son objetivas y pueden desempeñar un papel importante en las fases precoces de la enfermedad. Actualmente deben considerarse como pruebas de apoyo diagnóstico y han de evaluarse a la luz de otras pruebas funcionales y estructurales que pudieran combinarse para aumentar su rentabilidad diagnóstica.

1.5.4. PRUEBAS ESTRUCTURALES:

Numerosos estudios han demostrado que los defectos estructurales preceden a las alteraciones en el campo visual⁸⁷⁻⁸⁹.

Introducción

A la hora de valorar el daño estructural producido por el glaucoma existen dos grandes vertientes. Una se centra en el estudio de la morfología de la cabeza del nervio óptico y otra valora el estado de la CFNR.

La valoración tanto de los parámetros morfológicos de la cabeza del nervio óptico como de la CFNR constituye un pilar básico en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Clásicamente esta exploración dependía exclusivamente de la observación funduscópica y de la descripción clínica. Las fotografías de papila permitieron documentar el estado del nervio óptico para su control evolutivo, y posteriormente las estereofotografías permitieron la valoración tridimensional de las papilas. En los últimos años se ha puesto gran interés en la búsqueda de técnicas más precisas y con menor dependencia del explorador que proporcionen mayor reproducibilidad.

1.5.4.1. EXPLORACIÓN OFTALMOSCÓPICA DEL NERVIO ÓPTICO Y LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA:

A pesar de la aparición de nuevas técnicas de imagen computerizadas para la evaluación del nervio óptico, la observación directa del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas continúa siendo un método esencial en la rutina clínica del que dispone todo oftalmólogo tanto para el diagnóstico como el seguimiento del glaucoma. Su principal desventaja es la subjetividad del explorador en la observación del daño ⁹⁰.

Idealmente, el examen de la papila óptica debería realizarse con magnificación y visión estereoscópica. Lo más frecuente es realizarlo en la lámpara de hendidura con una lente indirecta. En la lámpara también pueden utilizarse la lente de Hruby o lentes de contacto. El oftalmoscopio directo no es adecuado para la evaluación del nervio óptico ya que no permite ver imágenes estereoscópicas y proporciona una visión demasiado

aumentada. Con el oftalmoscopio indirecto obtenemos una visión estereoscópica pero la imagen es demasiado pequeña.

Este examen se puede registrar en imágenes haciendo fotografías obtenidas de manera estereoscópica. Las fotografías del nervio óptico son un método muy útil en la documentación de cambios en el nervio a lo largo del tiempo.

En la exploración del disco debemos prestar especial atención a las siguientes características:

1. ANILLO NEURORRETINIANO (ANR): El anillo neurorretiniano sigue una configuración que se conoce como “ISNT”: es más grueso a nivel del polo inferior del disco, seguido del polo superior, nasal y por último temporal. Cualquier alteración de esta gradación es sospechosa de glaucoma ^{91,92}. Además, se deben descartar la existencia de muescas sobre todo a nivel de las zonas temporal superior e inferior del ANR.
2. TAMAÑO DEL DISCO ÓPTICO: la medida del tamaño del disco en la raza caucásica es de 2,1-2,8 mm² ⁹³, siendo mayor en individuos de raza negra ⁹⁴. Es independiente de la edad desde la primera década de la vida. El tamaño es importante, puesto que existe una correlación directa entre el tamaño del disco óptico y el anillo neurorretiniano, presentándose un anillo neurorretiniano mayor en disco ópticos más grandes. Existen situaciones como la alta miopía o las papilas de inserción oblicua en las que es difícil evaluar el tamaño papilar debido a la imprecisión de los márgenes del anillo escleral y la papila.
3. FORMA DEL DISCO ÓPTICO: la forma del disco óptico normal presenta un tamaño vertical aproximadamente 7-10% mayor que el tamaño horizontal ⁹⁵. La forma del disco óptico sólo se correlaciona con el grado de astigmatismo corneal. En

pacientes con miopías altas se encuentran discos ópticos más ovales. Existe un gran componente genético en la forma y tamaño del nervio óptico ^{96,97}.

4. **ÍNDICE EXCAVACIÓN / PAPILA:** El nervio puede describirse por la relación excavación/papila, que define cuanta amplitud horizontal del nervio está ocupada por la excavación. Si la excavación es ovalada, el examinador deberá describir la relación excavación/papila mediante la cuantificación vertical y horizontal. La forma de la excavación normal es un óvalo con el diámetro horizontal ligeramente mayor. Un aumento generalizado de la excavación es el cambio más frecuente pero menos específico de la papila óptica glaucomatosa. Este ratio es muy variable encontrando ojos sin glaucoma en pacientes que presentan hasta un índice de 0,8 ⁹⁸.
5. **COLOR:** distinguiendo entre palidez y excavación. Cuando la palidez supere a la excavación es posible que estemos ante una neuropatía óptica no glaucomatosa ⁹¹. El glaucoma es prácticamente la única neuropatía en la que la muerte de células ganglionares provoca no sólo palidez del nervio óptico, sino también un aumento en la excavación.
6. **SIMETRÍA:** por lo general los nervios ópticos son bastante simétricos; cualquier diferencia en la relación excavación/disco mayor de 0,2 debería considerarse un posible indicador de glaucoma.
7. **CURSO DE VASOS SANGUÍNEOS:** Observar el curso de los vasos papilares nos ayuda a la evaluación de la excavación papilar, vasos denudados (que han perdido su sostén neuronal) o “en bayoneta” hacen sospechar una excavación patológica.
8. **HEMORRAGIAS PERIPAPILARES:** generalmente significan una enfermedad en curso y progresión. Habitualmente se encuentran localizadas en la capa de fibras

nerviosas extendiéndose desde el borde de la papila a la retina, con aspecto lineal o en llama y es habitual que se asocien a zonas de “muescas” del ANR o defectos de la CFNR. Estas hemorragias son transitorias y suelen permanecer un periodo medio de 1-2 meses⁹⁹.

9. ATROFIA COROIDEA PERIPAPILAR: es el adelgazamiento y degeneración del tejido coriorretiniano adyacente al nervio óptico. Aunque es un hallazgo relativamente frecuente, se ha observado un aumento de la prevalencia de atrofia coroidea peripapilar en pacientes con glaucoma en comparación con la población normal. Es más sugestiva si aparece en el sector nasal dado que esta localización es infrecuente en sujetos sanos¹⁰⁰. Clásicamente se han descrito dos tipos de atrofia: alfa (áreas hipo o hiperpigmentadas irregulares del epitelio pigmentario de la retina, EPR) y beta (causada por la atrofia del EPR y coriocapilar). La atrofia tipo beta es la más importante en relación con el glaucoma, siendo más frecuente y más extensa en ojos glaucomatosos que sanos^{100, 101}.
10. DEFECTOS DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS: Este tipo de defectos se pueden observar mediante oftalmoscopia y se pueden apreciar en cualquier tipo de atrofia del nervio óptico. Existen tres tipos de patrón de pérdida de la capa de fibras nerviosas: localizada, difusa o mixta. La pérdida localizada es menos frecuente, pero más fácilmente diagnosticable.

1.5.4.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT):

Es la técnica de estudio estructural del glaucoma más utilizada en el momento actual. Es una técnica no invasiva e interferométrica que permite adquirir imágenes de cortes transversales con resolución axial y lateral micrométrica mediante la incisión de luz sobre un tejido a estudiar.

Introducción

La primera tomografía de coherencia óptica (OCT) de la retina fue realizada en 1989 por David Huang en el laboratorio de James Fujimoto ¹⁰². Estos autores analizaron muestras de retina y de arterias coronarias “ex vivo” mediante OCT, consiguiendo resoluciones de 15 μm , resultados que publicaron en 1991.

La OCT es una tecnología análoga al ultrasonido B. Ambas se basan en la medición de la latencia y la intensidad de una onda que se refleja tras hacerla incidir sobre un tejido. La diferencia radica en que la primera utiliza una onda lumínica y la segunda emplea una onda acústica. Ésto hace que la OCT permita obtener una resolución de imágenes 10 veces superior a las ecografías. Las variaciones que se van produciendo sobre esta radiación a medida que penetra en profundidad en el tejido nos permiten obtener un registro axial, conocido como A-scan. Si obtenemos múltiples A-scans desplazando el haz incidente sobre una línea recta, conseguimos un corte transversal, que se denomina B-scan. De la misma forma, muchos B-scans en paralelo generan un cubo tridimensional.

La OCT es especialmente útil en oftalmología por la facilidad con que la luz alcanza las estructuras oculares tanto del segmento anterior como posterior. Se basa en el principio de interferometría de coherencia baja y la habilidad de diferenciar las diferentes capas de la retina en función de su reflectividad y el diferente tiempo de retraso. Para obtener las imágenes se dirige un haz de láser de entre 820 y 850 nm hacia el tejido que se desea estudiar. Esta fuente de luz pasa previamente por un divisor de haz que lo divide en dos, uno es dirigido hacia otro espejo que se encuentra a una distancia conocida (brazo de referencia) y el otro se dirige hacia el tejido estudiado que lo reflejará de vuelta (brazo de prueba). Gracias al interferómetro óptico las ondas de referencia y la del brazo de prueba se hacen coincidir de nuevo en el mismo punto, se suman y el rayo resultante llega a un detector que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de

referencia, podemos medir los ecos de luz que vienen de las diferentes estructuras oculares a estudio. Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar la distancia a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo y que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia.

Dentro de la tecnología de la OCT existen 2 tipos de sistemas: OCT de dominio temporal (TD-OCT) y OCT de dominio espectral (SD-OCT). Los inicios de la OCT se basaron en el dominio temporal. El dispositivo de este tipo más ampliamente utilizado ha sido el OCT Stratus (Carl Zeiss Mediatec). En este tipo, el espejo de referencia se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal de la muestra en las diferentes capas de la retina y el detector es un receptor único. Por lo tanto, en el dominio temporal, la velocidad de obtención de las imágenes está limitada por la velocidad de oscilación del espejo del brazo de referencia. Para poder salvar este inconveniente, surgió la idea de la OCT de dominio espectral u OCT de dominio Fourier. En ésta, el espejo de referencia se mantiene fijo. La ausencia de elementos mecánicos permite un gran aumento en la velocidad. En este tipo, el detector es un espectrómetro.

La OCT de dominio espectral permite entre 18000 y 50000 barridos por segundo en contraposición a los 400 barridos por segundo del TD-OCT. Otra ventaja del dominio espectral es la mayor resolución axial, alrededor de 5 micras, lo cual implica una mejor visualización de las diferentes capas de la retina. Sin embargo, hasta el momento la mayor parte de autores coinciden en señalar que la capacidad de diagnóstico de glaucoma de ambos tipos de OCT es estadísticamente similar ^{103, 104}, aunque algunos estudios indican que la sensibilidad para glaucomas iniciales y pre-perimétricos es algo mejor con el SD-OCT.

Introducción

Cabe destacar que la colocación automática del anillo en los SD-OCT reduce la variabilidad y facilita la monitorización longitudinal. Los SD-OCT son más reproducibles que los TD-OCT favoreciendo el análisis de progresión del daño.

Todos los OCT comercializados han ido actualizando su software e incorporando nuevos programas y bases de normalidad. Actualmente, estos equipos incluyen herramientas de análisis macular, así como protocolos de evaluación de la CFNR peripapilar. Además, la mayoría ya incluye algún programa que segmenta el complejo de células ganglionares.

OCT SPECTRALIS® (Heidelberg Instruments)

El SD-OCT Spectralis de la casa comercial Heidelberg es uno de los modelos de OCT de dominio espectral disponibles hasta ahora y el utilizado a la hora de examinar a los pacientes de este estudio por lo que nos detendremos más en su explicación (figura 1.3).



Figura 1.3: OCT Spectralis® (Heidelberg Instruments)

Presenta una velocidad de escaneado de 40.000 A-scans/segundo, una resolución axial de 7 μm y de 4 μm tras el tratamiento digital de las imágenes, y una resolución transversal de

14 micras. Además cuenta con un sistema de Eye Tracking con el que se ha mejorado tanto la precisión como la reproducibilidad de las medidas, dado que incluso en ojos sanos, se producen aproximadamente 5 movimientos microsacádicos por segundo.

Dispone de una base de datos normalizada de grosor macular y capa de fibras nerviosas para pacientes sanos, así como de distintos protocolos predefinidos para la adquisición de imágenes y para el análisis macular y de la CFNR. Además, el software es capaz de realizar un análisis de asimetría del espesor de la retina a nivel macular, tanto entre los dos ojos de un paciente como entre hemisferio superior e inferior de un mismo ojo, basado en la naturaleza asimétrica del glaucoma.

Esta OCT incorpora un nuevo sistema denominado EDI (Enhanced Depth Imaging) que permite enfocar áreas posteriores, pudiendo así visualizar la lámina cribosa y medir el espesor coroideo.

También existe la opción de adquirir imágenes del polo anterior añadiendo una lente específica.

OCT de la capa de fibras nerviosas de la retina en el glaucoma:

En 1995 se publicó el primer trabajo que probaba la reproducibilidad en la medición de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en sujetos normales y con glaucoma ¹⁰⁵.

En el momento actual, la evaluación de la CFNR es el procedimiento más utilizado con la tecnología OCT para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma.

La mayor parte de estudios realizados en este sentido con SD-OCT están hechos con el protocolo de estudio de CFNR y papila del Cirrus HD-OCT.

Se ha visto que la capacidad del SD-OCT para discriminar entre ojos glaucomatosos y sanos usando el espesor medio de la CFNR presenta un área bajo la curva de 0,9 ¹⁰⁶. Sin

Introducción

embargo, esta capacidad de discriminación depende de la severidad del glaucoma, siendo mejor a la hora de diagnosticar glaucoma en estadios más avanzados de la enfermedad que en estadios precoces.

Los valores normales de espesor medio de la CFNR con SD-OCT oscilan entre 89,8 y 113 μ según el dispositivo estudiado¹⁰⁷. Es importante tener en cuenta que los valores que nos proporcionan los diferentes dispositivos no son intercambiables entre sí.

Con Cirrus, los parámetros más discriminativos entre sujetos normales y glaucomatosos son el grosor medio, el cuadrante inferior y el sector horario temporal inferior (7 horas en ojo derecho y 5 horas en ojo izquierdo). El cuadrante superior y sector horario superotemporal también presentan un poder discriminativo bueno aunque ligeramente inferior que los anteriores. Con OCT Spectralis los parámetros más discriminativos a la hora del diagnóstico del glaucoma son el espesor del cuadrante superior y el espesor medio. En todos los SD-OCT los cuadrantes nasal y temporal se afectan de forma más tardía¹⁰⁷.

Otro parámetro importante a la hora del diagnóstico de glaucoma es la asimetría interocular. Se ha descrito que una diferencia en el espesor medio de la CFNR mayor de 9 micras con OCT cirrus entre ambos ojos puede considerarse una asimetría estadísticamente significativa y es muy sugestiva de daño glaucomatoso precoz¹⁰⁸.

Las SD OCT también son capaces de hacer medidas de la cabeza del nervio óptico, precisas y reproducibles, tales como: área del anillo neuroretiniano, área del disco, relación excavación/papila media, relación excavación /papila vertical o el volumen de la excavación. Varios autores han visto que algunos de estos parámetros tienen la misma capacidad discriminatoria entre ojos sanos y glaucomatosos que el grosor medio

de CFNR ¹⁰⁹. Sin embargo, otros encuentran que en glaucomas preperimétricos el espesor de CFNR es mejor parámetro que cualquiera de la cabeza del nervio óptico ¹⁰⁶.

Se ha descrito que un adelgazamiento de al menos 4 micras en el espesor medio de CFNR medido con SD-OCT puede ser considerado sospechoso de progresión ¹⁰⁷.

Muchos SD-OCT proporcionan además mapas de desviación de la CFNR donde pueden desenmascarse defectos que en ocasiones pasan desapercibidos en el análisis global y por sectores. Leung ha establecido un sistema de puntuación que tiene en cuenta el tamaño, la forma, profundidad y localización del defecto y su distancia al disco óptico y encontró que una puntuación máxima de 5 obtuvo muy buena especificidad (95,1%) y sensibilidad (95%) en el diagnóstico del glaucoma preperimétrico ¹¹⁰.

Comparado con las TD-OCT, los estudios realizados con los diferentes SD-OCT muestran una mejor repetibilidad intra e intervisitas, gracias a la mayor velocidad de captura, mejor resolución y los algoritmos para localización y centrado del círculo peripapilar.

No existen grandes diferencias entre los equipos de SD-OCT comercializados. Sin embargo, algunas características propias de cada aparato pueden hacerlos más adecuados para un uso en particular. Spectralis, aunque es algo más lento en su manejo que otros, ofrece imágenes de altísima calidad y además incorpora el sistema de seguimiento de mirada.

OCT macular en el diagnóstico de glaucoma:

Existe una amplia variabilidad fisiológica de la morfología de la cabeza del nervio óptico y la orientación de las fibras alrededor de ella. Entre sujetos sanos, la papila varía mucho su tamaño, forma, inserción, aspecto peripapilar, etc. Se ha visto que esto puede afectar a la fiabilidad de medida de la CFNR peripapilar a la hora de discriminar entre ojos sanos y

Introducción

glaucomatosos. En 1998 Zeimer *et al.* sugirieron por primera vez la observación de la mácula como potencial estructura para el diagnóstico del glaucoma ¹¹¹.

La mácula presenta varias características fisiológicas y anatómicas que la hacen una diana potencial para el estudio del glaucoma:

- Mientras que la CFNR peripapilar está formada por axones, en la mácula se miden directamente las células ganglionares. Sería, por tanto, un método más directo de evaluar la posible muerte de estas células en el glaucoma y podría mejorar la habilidad para detectar el daño de estas células ya que los cuerpos celulares son sustancialmente más grandes que el soma ¹¹¹⁻¹¹⁴.
- En la mácula se encuentran más del 50% de las células ganglionares de toda la retina dispuestas en 5 capas (con un espesor mínimo de 30 micras cada una) que junto con sus axones suponen el 40% del grosor retiniano ¹¹⁵. Un escaner de la mácula permitiría una valoración de la mayor parte de las células ganglionares, haciéndola, teóricamente, un lugar ideal para la detección precoz de la pérdida de éstas ¹¹⁵.
- La forma de la mácula y más específicamente la de sus capas más internas generalmente presenta menos variabilidad a través de ojos sanos que otras estructuras importantes utilizadas para el diagnóstico de glaucoma como son la cabeza del nervio óptico o la capa de CFNR. Se ha propuesto que la medición tanto del grosor macular como de la capa de células ganglionares podría potencialmente tener una sensibilidad mayor para el diagnóstico del glaucoma ya que se ve menos influida por las variaciones normales de las estructuras ¹¹⁶.

Los cambios glaucomatosos producidos a nivel macular son difícilmente detectables clínicamente. Sin embargo, la tecnología OCT permite medidas cuantitativas muy precisas a este nivel.

Los primeros estudios realizados en este sentido utilizaron TD-OCT y medían todo el espesor macular. Giovannini *et al.*, usando una versión temprana de TD-OCT, encontraron que el análisis volumétrico de la mácula se correlacionaba significativamente con el glaucoma ¹¹⁷. Greenfield *et al.* publicaron que los cambios en el espesor macular se correlacionaban con cambios en los CV y CFNR en el glaucoma, entendiéndolo como un indicador de pérdidas de CGR ¹¹⁸. Wollstein *et al.* publicaron que el espesor macular medido con OCT era capaz de detectar glaucoma, sin embargo, encontraron que el espesor medio de la CFNR tenía una sensibilidad y especificidad mayor para la detección de defectos en el campo visual ¹¹⁹. Leung *et al.* y Medeiros también encontraron que el espesor medio peripapilar CFNR superaba en términos de detección de glaucoma al espesor macular total ^{120, 121}. Por tanto, en estos primeros trabajos, aunque se evidenció que el espesor macular tiene buenas capacidades para el diagnóstico de glaucoma, encontraron que al compararlo con la medida del espesor de la CFNR peripapilar este último tenía mayor valor diagnóstico. Una posible explicación dada es que al coger todo el espesor macular se estaban incluyendo capas no implicadas en el proceso glaucomatoso y esto podía reducir tanto la sensibilidad como la especificidad. Esto ha hecho que muchos de los esfuerzos se hayan puesto en la segmentación de la mácula para permitir la cuantificación de las capas retinianas individualmente.

Los nuevos SD-OCT tienen mejor resolución y consiguen realizar un mayor número de cortes a nivel macular en menos tiempo, con lo que se amplía de forma considerable el área macular analizada, se reduce la necesidad de interpolación y se consiguen medidas más precisas y reproducibles.

Segmentación de las capas retinianas maculares:

La retina está formada por varias capas, que son de dentro a fuera: membrana limitante interna, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares de la retina (CGR),

Introducción

plexiforme interna, nuclear interna, plexiforme externa, nuclear externa y epitelio pigmentario de la retina (EPR). Como ya se ha comentado, el glaucoma afecta de forma primaria a los axones y cuerpos celulares de las células ganglionares. Las células ganglionares se distribuyen en 3 de estas capas retinianas. Los axones constituyen la capa de fibras nerviosas, el cuerpo neuronal forma la propia capa de células ganglionares y las dendritas de éstas, la capa plexiforme interna. Al conjunto de estas 3 capas se le conoce como complejo de células ganglionares (CCG), un concepto introducido por Tan *et al.* ¹¹³.

En el glaucoma se reducen la capa de células ganglionares y plexiforme interna, sobre todo la primera. Sin embargo, incluso en casos muy avanzados, siempre queda un espesor residual principalmente formado por la plexiforme interna ¹²².

Para poder separar las diferentes capas de la retina mediante pruebas de imagen se requiere un alto nivel de resolución y algoritmos de segmentación avanzados. Ishikawa *et al.* desarrollaron en 2005 un algoritmo de segmentación con TD OCT ¹¹⁴ y demostraron que la capacidad diagnóstica del glaucoma de las capas internas de la retina era comparable con la de la CFNR peripapilar. Además, publicaron que el espesor de las capas retinianas internas fue significativamente mejor discriminando entre ojos sanos y glaucomatosos que el espesor total de la mácula.

Los SD-OCT actualmente incorporan algoritmos de análisis de segmentación macular. Muchos algoritmos utilizan el concepto CCG (complejo de células ganglionares) y realizan las mediciones desde la membrana limitante interna hasta la capa nuclear interna. Otras casas comerciales utilizan otros algoritmos de segmentación. Varios autores han encontrado que el espesor de CCG y la CFNR peripapilar presentan similar capacidad diagnóstica en la detección de glaucoma ¹²³⁻¹²⁵. Kotera *et al.*, utilizando

Topcon 3D-OCT, encontraron un adelgazamiento de todos los grosores maculares analizados (total, CCG y CFNR) en pacientes con glaucoma. El mejor parámetro macular era el grosor de la CCG en el sector ínfero-temporal-externo, superando incluso a los índices de la CFNR peripapilar en capacidad discriminativa ¹²⁶. Con RTVue, algunos autores han encontrado que sus índices de desviación pérdida global de volumen (GLV), pérdida focal de volumen (FLV) y coeficiente de variación del patrón (RMS) tienen valores de ABC ROC altos, superiores a los del grosor del CCG, y equiparables a los parámetros de la CFNR o de la papila ¹²⁷.

En resumen, la mayor parte de estudios publicados hasta ahora encuentran que el espesor de las capas retinianas internas son mejores que el espesor macular total y similares (aunque no mejores) que el CFNR peripapilar en el diagnóstico del glaucoma.

La ventaja teórica del estudio de la capa de CGR sería mejorar el balance sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de glaucoma. Nakano *et al.*, utilizando el OCT Spectralis, obtuvieron cortes centrados en la fovea de alta calidad sobre los que realizaron una segmentación manual de la CFNR, de la capa de CGR y de la plexiforme interna de forma independiente. Evaluaron sospechosos de glaucoma (morfología papilar glaucomatosa y perimetría automatizada convencional normal) y controles sanos. Encontraron que la sensibilidad de la capa de CGR fue del 81%, frente al 49% de CFNR a nivel macular y 5% de la plexiforme interna ¹²⁸. Aun así, se necesitan más estudios en esta línea para poder conocer el lugar óptimo de estos análisis en los protocolos de pruebas diagnósticas para el glaucoma.

Algunos autores han sugerido que la combinación de los índices CFNR peripapilar y CCG podría mejorar el diagnóstico del glaucoma. Tan *et al.*, añadiendo los datos de CCG a los de CFNR aumentaron el porcentaje de detección de glaucomas de 78% a 87% ¹¹³.

Introducción

Se han descrito otros factores independientes asociados con el adelgazamiento conjunto de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna como el adelgazamiento global de la CFNR peripapilar, edad avanzada y mayor longitud del globo ocular^{129, 130}.

1.5.4.3. LASER CONFOCAL DE BARRIDO O TOMOGRAFÍA RETINIANA DE HEIDELBERG (HRT)

El HRT es un sistema de láser confocal de barrido diseñado para obtener y analizar imágenes tridimensionales del segmento posterior del ojo. Permite cuantificar diversos parámetros morfológicos de la papila obteniendo una reconstrucción tridimensional de la cabeza del nervio óptico a partir de cortes seriados enfocados en diferentes planos.

Una de las fuentes de error más importantes en el diagnóstico del glaucoma se debe a la gran variabilidad interindividual en los discos ópticos, por esto la posibilidad de realizar mediciones objetivas de los mismos puede aumentar la precisión diagnóstica.

El HRT tiene 3 generaciones de instrumentos para la toma de imágenes: HRT, HRT II y HRT III.

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de pequeños diafragmas (agujeros estenopeicos) conjugados. La retina se ilumina a través de un agujero estenopeico, y un segundo agujero estenopeico, situado en un plano óptimamente conjugado con el primero, permite pasar únicamente la luz que proviene del punto en que primero se concentra la luz. Cualquier otro punto que esté situado por delante o por detrás del foco queda atenuado, dando como resultado gran contraste y atenuación. De este modo, cada corte óptico va a recoger únicamente información procedente de un plano focal determinado al eliminar la luz difusa proveniente de otros planos focales situados por delante y por detrás del que nos interesa. El HRT utiliza un láser diodo rojo de 675 nm que recorre la retina iluminando cada punto en un corto espacio de tiempo.

La luz reflejada por la retina es almacenada y al repetir el proceso varias veces en toda la zona mediante barridos horizontales sucesivos, se logra construir una imagen de la superficie explorada. El aparato realiza automáticamente de 16 a 64 planos equidistantes. Una vez se ha realizado la primera toma de imágenes, se obtienen dos tomas más para mejorar la calidad y reducir los efectos de cualquier mínimo movimiento del ojo o la cabeza durante la adquisición de los cortes aumentando así la reproducibilidad, sin que existan mejoras significativas con mayor número de análisis ¹³¹.

A partir de estas tres series de imágenes, el programa informático que incorpora el aparato realiza una reconstrucción tridimensional de la estructura analizada, presentándola como un mapa de color donde los colores más oscuros representan las estructuras más superficiales y los más claros las más profundas. El área analizada corresponde a 15° de campo transversal y una profundidad de 0,5-0,4 mm, con una resolución transversal de 10 micras/pixel.

Una vez presentada la imagen topográfica en dos dimensiones, se debe definir manualmente el contorno papilar. Tras esto, el software del instrumento realiza una reconstrucción tridimensional analizando una serie de valores estereométricos del nervio óptico que compara con su base de datos normativa. Proporciona más de una decena de parámetros estereométricos estructurales del nervio óptico: área de disco, área del anillo, área de la excavación, área de la excavación/disco, volumen de la excavación/disco, volumen del anillo, volumen de la excavación, valor promedio y máximo de la profundidad de la excavación, variación de la altura del contorno y medida de la forma de la excavación.

La última versión, el HRT III, incluye un software que realiza de forma automatizada la marcación del contorno papilar, el programa denominado Glaucoma Probability Store (GPS).

Introducción

Para la determinación de todas estas medidas se debe establecer un plano de referencia. El plano de referencia es un plano imaginario en el interior de una imagen topográfica de HRT, situado por debajo del plano retiniano y paralelo a ella. El aparato utiliza por defecto el plano de referencia estándar que se coloca 50 micras por debajo de la línea de contorno en el borde temporal del disco entre 350° y 356° (a nivel del haz papilomacular) y se coloca paralelo al plano de la retina a partir de ese punto. De esta forma, todo lo que se encuentre por dentro de la línea de contorno y por encima del plano de referencia se considera anillo neuroretiniano y todo lo que se encuentra por dentro de la línea de contorno y por debajo del plano de referencia se considera excavación. La razón para llevar a cabo la determinación en este punto es que durante el desarrollo del glaucoma las fibras del haz papilomacular se mantienen intactas durante un mayor periodo de tiempo, y el grosor aproximado de la capa de fibras nerviosas en esta localización es de 50 fibras. La identificación de este plano supone una dificultad para el seguimiento de glaucoma ¹³².

El análisis de seguimiento en un mismo paciente no necesita una nueva definición del contorno papilar, ya que el programa superpone las imágenes y emplea el mismo contorno de la imagen original, por lo que esta fuente de variabilidad se minimiza.

La reproducibilidad del aparato en sus mediciones a pesar del trazado manual del contorno papilar se considera buena ¹³³⁻¹³⁵.

Varios estudios han demostrado la capacidad del HRT de distinguir entre ojos glaucomatosos y sanos ¹³⁶⁻¹³⁸. Sin embargo, no existen muchos estudios longitudinales en la bibliografía que estudien la progresión ¹³⁹.

Criterios diagnósticos:

Moorfields regression analysis (MRA):

Wollstein *et al.*¹⁴⁰ propusieron un programa que hacía una valoración de la papila comparando los valores del área del anillo neuroretiniano del sujeto evaluado con los valores de normalidad incluidos en una base normativa, corregida para la edad y tamaño papilar, realizando un análisis de regresión lineal. De esta manera, clasifica las papilas analizadas en normales, patológicas y sospechosas en función de que los valores del anillo neuroretiniano evaluado se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95%, por debajo del 95% o por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de la normalidad, y los presenta con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente. Este análisis lo lleva a cabo de manera global y para cada uno de los seis sectores (temporal, temporal superior, nasal superior, nasal, nasal inferior y temporal inferior).

La obtención de la información depende de la colocación correcta del contorno papilar por parte del examinador, lo que introduce un factor importante de variabilidad.

La base de datos normalizada que utiliza el HRT II está realizada a partir de 112 sujetos de raza blanca, con errores refractivos entre -6 y +6 dioptrías esféricas y tamaños de disco entre 1,7 y 2,8 mm de diámetro. Cualquier paciente estudiado que no se encuentre dentro de estos campos ha de ser interpretado de manera cautelosa. La versión HRT III cuenta con una base de datos más amplia con sujetos de otras razas y rango de tamaño papilar entre 0,9 y 4,1 mm de diámetro.

La sensibilidad del ARM varía según estudios: Wollstein encuentra una sensibilidad y especificidad de 84,3% y 96,3, y Miglior de 74% y 94% respectivamente^{136, 140}.

Se ha visto que la sensibilidad aumenta en discos de mayor tamaño y es menor en discos más pequeños¹⁴¹.

Glaucoma probability score (GPS)

Programa incluido en la versión HRTIII que proporciona un valor de probabilidad de patología, es decir, un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de su morfología papilar (profundidad y verticalidad de las paredes de la excavación) y de la retina peripapilar (perfil de la retina peripapilar horizontal y vertical). La principal ventaja del GPS respecto al MRA desde el punto de vista operativo es que este indicador no necesita el trazado de una línea de contorno, ya que realiza un análisis independiente del plano de referencia.

El software nos da un valor global de probabilidad de daño, un valor para cada uno de los seis sectores en que divide el disco y un valor final que combina ambos resultados.

La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de glaucoma con GPS son similares a las del MRA ¹⁴².

Parámetros estereométricos:

Varios autores han estudiado la capacidad diagnóstica de las mediciones cuantitativas de los parámetros de la cabeza del nervio óptico, tanto por separado como mediante unas funciones denominadas discriminantes (distintas combinaciones de variables que se analizan dando como resultado un valor que resultaría ser la probabilidad de daño de esa papila).

Medeiros encuentra que la variable aislada más útil es el cociente excavación/disco lineal ¹⁴³. Para Pueyo la función discriminante con mayor rentabilidad diagnóstica es la FSM descrita por Mikelberg ¹⁴⁴. Uchida publica que el índice de la morfología de la excavación y el coeficiente área/excavación son los parámetros más rentables ¹⁴⁵.

El HRT además de proporcionar un análisis cuantitativo de la topografía del nervio óptico permite la evaluación de cambios en la morfología de la papila a través del tiempo. Existen dos programas que lo permiten: el Análisis del Cambio Topográfico (Topographic Change Analysis, TCA), basado en la probabilidad de cambio tras analizar un conjunto de píxeles localizados a lo largo del anillo neuroretiniano ¹⁴⁶; y el análisis de tendencias de los parámetros estereométricos (Trend Analysis, TA), que informa sobre los cambios producidos en el tiempo sobre los parámetros topográficos, los datos obtenidos son objetivamente comparados pixel por pixel con los datos existentes del examen previo. Ambos programas están incluidos en el software del HRT III. EL TCA es independiente de la línea de contorno y del plano de referencia mientras que el TA no lo es. Además se ha visto que el área del ANR es el parámetro estereométrico más útil para estimar la progresión del glaucoma ¹³². La regresión lineal del área del anillo neuroretiniano y los análisis TCA y TA tienen un rendimiento casi similar en la detección de progresión del glaucoma. Sin embargo, el análisis de tendencias puede detectar y confirmar cambios en un solo seguimiento ^{147, 148}.

En 2005 Patterson *et al.* describieron un nuevo sistema de análisis de progresión que utiliza un modelo estadístico de permutaciones no paramétricas: Statistic Imaging Mapping (SIM). Analiza el cambio de altura topográfica pixel por pixel a lo largo del tiempo. Comparado con el análisis de TCA y la regresión lineal del RA ha mostrado mejor precisión diagnóstica en la detección de cambios de la papila ¹⁴⁹.

1.5.4.4. POLARIMETRÍA LÁSER:

La polarimetría laser permite obtener imágenes de la retina y medir de forma objetiva y reproducible el espesor de la CFNR basándose en las propiedades polarizantes de ésta. Se trata de una técnica de imagen moderna que fue diseñada específicamente para el

Introducción

estudio cuantitativo de la CFNR. Es un método diagnóstico fiable que requiere poca intervención por parte del explorador y posee baja variabilidad ^{150, 151}.

El primer polarímetro capaz de realizar medidas de la CFNR se desarrolló a finales de 1980. Sin embargo, hasta 1994 no apareció el primer polarímetro de uso clínico, el NFA (Nerve Fiber Analyzer). Desde entonces se han ido desarrollando nuevos instrumentos con mejor reproducibilidad y habilidad diagnóstica como el NFA II, GDX NFA, GDX Access o GDX-VCC. Éste último es el de referencia en la práctica clínica habitual a día de hoy. Es un instrumento capaz de realizar una medida objetiva de la CFNR y determinar la probabilidad de daño glaucomatoso, comparando automáticamente los resultados del test con los de una base de datos de controles normales.

La medida de la capa de fibras nerviosas mediante la polarimetría se basa en las propiedades polarizantes de las fibras nerviosas de la retina, fenómeno conocido como birrefringencia ¹⁵²⁻¹⁵⁵. La CFNR está formada por la unión de axones ordenados paralelamente unos a continuación de otros. Estos axones contienen microtúbulos y organelas cilíndricas intracelulares. El estricto orden y paralelismo de los microtúbulos es la fuente de la birrefringencia de la CFNR. La birrefringencia es la división de una onda de luz por un material polar (medio birrefringente) en dos componentes, que viajan a diferentes velocidades y que dan lugar a un cambio relativo de fase. Este cambio de fase se llama retardo o retraso, y existe una relación lineal entre el espesor de la CFNR y el cambio de polarización sufrido por el haz. Por lo tanto, conocido este último se puede estimar el espesor de la CFNR ¹⁵⁴. Cuanto mayor sea la homogeneidad de la capa de fibras nerviosas, más adecuadamente se producirá la polarización de la luz y, como consecuencia, mayor será la precisión de los resultados obtenidos. Se ha demostrado buena correlación entre la medida del retraso del haz de luz cuando atraviesa la CFNR medido por un polarímetro laser y las medidas histológicas del espesor de la CFNR ¹⁵⁶.

Un polarímetro láser es un oftalmoscopio láser de barrido con un elipsómetro integrado para medir el retardo. Es capaz de determinar el espesor de la CFNR, punto por punto, midiendo el total de los retardos de la luz reflejada por la retina.

En cada medición se obtienen dos imágenes, una a partir de la luz reflejada y devuelta por la superficie de la retina (presentada como imagen de fondo) y otra del retardo que se muestra como mapa de los valores de retardo y su conversión a espesor de la CFNR. Para transformar los valores de retardo (nanómetros) en valores de espesor retiniano (micras) se utiliza un factor de conversión, 0,67 nm/ μ m.

EL GDX VCC utiliza un láser diodo de baja intensidad (780nm) ¹⁵⁷. Captura, en 0,7 segundos, una imagen dentro de los 40° horizontales y 20° verticales del campo, incluyendo tanto el área peripapilar como macular. Cada imagen está formada por 256 (horizontal) x 128 (vertical) pixeles. Cada pixel corresponde a 0,156°. En un ojo emétrope 1 pixel equivaldría a 0,0465 mm de tamaño ¹⁵⁸.

Los primeros GDX (GDX NFA y GDX Acces), compensaban la birrefringencia del polo anterior con un “compensador corneal fijo”, basándose en la asunción de que la magnitud y eje de polarización corneal presentaban el mismo valor en todos los sujetos. Sin embargo, se vio que en aproximadamente el 30% de los ojos, el eje y la magnitud eran diferentes de estos valores estandar fijos, y en éstos, las medidas de la CFNR se veían afectadas ^{159, 160}.

El GDX-VCC incorpora un compensador corneal variable (VCC) que permite realizar una compensación individual para cada ojo de la birrefringencia del segmento anterior ¹⁵⁶, de tal manera que el eje específico y la magnitud de la birrefringencia son calculados en cada caso.

Introducción

Varios estudios han demostrado que éste modelo mejora significativamente, con respecto a los anteriores, la relación estructura función ¹⁶¹, la localización de los defectos locales de la CFNR ¹⁶² y la habilidad de discriminación entre ojos glaucomatosos y sanos ¹⁶³⁻¹⁶⁶.

El GDX VCC interpreta el perfil tridimensional del espesor de la CFNR en valor absoluto y lo valora según la base normalizada ajustada según la edad y grupo étnico. Los resultados de este análisis son presentados en diferentes mapas colorimétricos para facilitar su interpretación: imagen de fondo; mapa de espesor (que muestra el grosor de la CFNR representado por una escala colorimétrica); mapa de desviación patrón (que presenta la localización y magnitud de los defectos de la CFNR sobre el mapa completo de espesor); y mapa TSNIT o temporal, superior, nasal, inferior, temporal (que muestra los valores del espesor de la CFNR a lo largo del círculo de cálculo en cada uno de los sectores comenzando desde el sector temporal). Además se presentan seis parámetros, tanto globales como relativos, que han demostrado ser los que aportan mayor rentabilidad diagnóstica para el diagnóstico del glaucoma de la totalidad de las variables analizadas: Nerve Fiber Indicator (NFI), promedio TSNIT, promedio superior, promedio inferior y desviación estándar TSNIT. El NFI es un indicador global basado en el mapa de espesor total de la CFNR. Se calcula a partir de un sistema de redes denominado SVM (Support Vector Machine), que realiza un análisis de todo el espesor de la CFNR y proporciona un dato numérico entre 0 y 100 que representa la integridad de la misma. El NFI es el parámetro con mejor balance diagnóstico para la mayor parte de los autores ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Se considera que un valor NFI mayor de 30 es el punto de corte ideal para realizar un diagnóstico precoz. Entre 30 y 50 se considera sospechoso de glaucoma y mayor de 50, alta probabilidad de glaucoma.

La capacidad diagnóstica del GDX VCC en cuanto a su sensibilidad y especificidad en la detección de glaucoma ha sido evaluada, presentando buena capacidad discriminativa en la mayoría de estudios. Poinosawny *et al.* encontraron una sensibilidad y especificidad del 92% y 96% ¹⁷⁰ y Sinai *et al.* del 94 y 91% respectivamente ¹⁷¹.

A pesar de las claras mejoras que aporta el GDX –VCC, existe un 10-15% de sujetos explorados en los que se obtienen patrones de birrefringencia o de retraso atípicos, por interferencias de las estructuras subretiniana. Parece que están relacionados con una relación señal/ ruido insuficiente producida por un adelgazamiento del EPR. Son más frecuentes en edad avanzada y miopes ^{172, 173}. Para intentar solucionar esto, se ha creado un nuevo software basado en un método de compensación llamado Enhanced Corneal Compensation (GDX-ECC) que incrementa la relación señal/ruido y elimina así los artefactos asociados a los patrones de retraso atípicos ^{167, 174}.

2. JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial, crónica y progresiva que se caracteriza por la atrofia adquirida del nervio óptico debido a la muerte de células ganglionares retinianas (CGR). Inicialmente asintomático, termina produciendo una pérdida progresiva e irreversible del campo visual. Es una de las causas más importantes de morbilidad visual en el mundo. La ceguera es la consecuencia final, pero incluso los daños menos severos en el CV determinan alteraciones en la calidad de vida ¹⁷⁵. Además, más del 10% de pacientes diagnosticados de glaucoma, a pesar de ser tratados y seguidos adecuadamente seguirán presentando progresión en los defectos del CV a lo largo de su vida ¹⁷⁶. Dado que el daño producido por el glaucoma es irreversible, es clave su detección precoz para minimizar la afectación visual y morbilidad relacionada. Se ha demostrado que una identificación e instauración del tratamiento tempranas son factores favorables en la evolución, reduciendo la probabilidad de ceguera ⁵⁴⁻⁵⁶. Es por ello que el diagnóstico precoz es uno de los retos más importantes en la clínica oftalmológica.

El diagnóstico precoz y seguimiento del daño glaucomatoso dependen en buena medida, de la habilidad del clínico para reconocer las manifestaciones de la enfermedad mediante la exploración de la morfología de la cabeza del nervio óptico y la CFNR, el campo visual y otras exploraciones funcionales y estructurales. No existe todavía una prueba lo suficientemente sensible y específica para que se pueda usar como único método diagnóstico.

La prueba funcional por excelencia en el diagnóstico de ésta patología y que puede considerarse el “gold estandar” en la actualidad es la perimetría. A pesar de su gran especificidad presenta el inconveniente de que se pueden perder un gran número de células ganglionares, entre un 25-30%, antes de que detecten defectos típicos glaucomatosos ⁵⁷. La aparición hace dos décadas de la OCT y su constante desarrollo

Justificación

tecnológico, junto con otras técnicas como el láser confocal o la polarimetría laser, ha permitido el acceso a imágenes “in vivo” de las diferentes capas de la retina obtenidas de manera no invasiva permitiendo así realizar medidas estructurales cada vez más precisas que han demostrado enorme utilidad para el diagnóstico del glaucoma.

No hay acuerdo acerca de cuáles son las técnicas más sensibles para el diagnóstico del daño precoz en el glaucoma, pero diversos estudios sugieren que las alteraciones estructurales en el nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina se producen antes de que se detecten las pérdidas funcionales ^{58, 59, 87-89}.

En el momento actual, la prueba estructural más utilizada para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma es la evaluación de la CFNR peripapilar con la tecnología OCT, aunque presenta el inconveniente de que existe una amplia variabilidad fisiológica en la morfología de la cabeza del nervio óptico y la orientación de las fibras alrededor, lo que hace que no sea útil en todos los pacientes con glaucoma.

En la búsqueda de mejores herramientas para el diagnóstico precoz parece lógico evaluar la pérdida de tejido no sólo en el disco óptico sino también en la mácula. En 1998 Zeimer *et al.* ¹¹¹ sugirieron por primera vez el estudio de la mácula para el diagnóstico del glaucoma. En la mácula se encuentran el 50% de las GCR dispuestas en 5 capas (con un espesor mínimo de 30 micras cada una) que junto con sus axones suponen el 40% del grosor retiniano ¹¹⁵. Sin embargo, fuera del área macular las CGR constituyen una sola capa. Es por esto que los primeros daños glaucomatosos que se suelen detectar son escalones nasales y escotomas arqueados y no las pérdidas de campo visual central. Pero, probablemente las pérdidas de células ganglionares en el área macular y fuera de este área se producen simultáneamente. Además, se ha visto que el número de CGR maculares se mantiene relativamente constante entre personas con ojo

sanos, con una variabilidad celular menor del 10%, mientras que en el análisis del área papilar y peripapilar se ha demostrado gran variabilidad ¹⁷⁷. Todo esto hace de la medición del grosor retiniano un dato estructural potencialmente útil para el diagnóstico precoz del glaucoma.

A día de hoy se ha demostrado ampliamente ¹¹⁷⁻¹²¹ que en el glaucoma existe una disminución del espesor macular producido por la pérdida de CGR. Sin embargo, los resultados a la hora de comparar la capacidad diagnóstica de esta dato con la medición de la CFNR peripapilar son muy variables. Hasta ahora los protocolos utilizados para el análisis, solamente examinaban una zona de la macula de 6 x 6mm. Anatómicamente cada milímetro de la retina corresponde aproximadamente a 3,5° del campo visual. Por tanto, el área de la mácula analizada por un barrido de 6 x 6 mm es equivalente a 10° del CV ¹⁷⁷. La OCT Spectralis incorpora un nuevo protocolo que mide el espesor de retina en el polo posterior (protocolo de análisis de asimetría del polo posterior) utilizando 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20° centrales. Este protocolo cubre una zona más amplia y se corresponde mejor con el campo visual 24-2 que los métodos de imagen tradicionales. Se visualiza como un mapa de espesor con codificación de colores para una trama de 8 x 8 centrada en la fovea. La trama se alinea para cada ojo simétricamente al eje fovea-disco. El área está dividida en pequeños cuadrados de 3° x 3° y se visualiza el valor medio del espesor total de la retina para cada uno de estos cuadrados. Otra limitación encontrada hasta ahora se debe al hecho de que a pesar de la elevada velocidad del SD-OCT la reproducibilidad eficaz de las mediciones puede verse alterada por los movimientos microsacádicos. Incluso en ojos sanos se producen aproximadamente 5 movimientos microsacádicos por segundo. La OCT Spectralis incorpora además un sistema de “*eye tracking*” con el que se ha mejorado tanto la precisión como la reproducibilidad de estas medidas. Por tanto, la OCT

Justificación

Spectralis realiza mediciones rápidas, precisas, reproducibles y de alta resolución del grosor retiniano de un área macular que corresponde a los 20° centrales, permitiendo un nuevo acercamiento a la hora de evaluar y analizar la presencia y extensión del daño retiniano causado por el glaucoma.

Por otra parte, en los últimos años, se ha visto que la combinación de los datos obtenidos con pruebas estructurales y funcionales mejora la capacidad diagnóstica de estas pruebas por separado^{66, 178-181} y esto ha hecho que se aumenten los esfuerzos por estudiar a fondo la relación que existe entre estructura y función a nivel ocular en el glaucoma. Dado que en el glaucoma progresivo, se alteran tanto los parámetros estructurales como funcionales y ambos surgen de un proceso fisiopatológico común: pérdida de las CGR y sus axones, es de esperar que tanto estructura como función estén relacionadas a lo largo del curso de la enfermedad. Sin embargo, la naturaleza exacta de esta relación sigue siendo un tema a debate y objeto de continua investigación. Hasta la fecha, han sido varios los autores que han estudiado la correlación entre el espesor macular total medido con OCT y la perimetría^{114, 118, 121, 182-186} pero la mayor parte de éstos utilizan algoritmos de análisis macular de 6 x 6 mm y correlacionan principalmente los índices globales o por sectores de las pruebas estudiadas mediante correlaciones simples y regresiones lineales. Creemos que este tipo de abordaje no es suficiente para explicar de manera precisa la relación estructura-función.

Cualquier estudio que ayude a profundizar en el entendimiento de la relación entre estructura y función en el glaucoma puede aportar información valiosa que permita una utilización más eficiente de los recursos diagnósticos, un diagnóstico más precoz de la enfermedad, reducir los costes socio sanitarios facilitando un tratamiento más sencillo y económico de la enfermedad y en definitiva una mejor atención clínica del paciente.

En esta tesis se pretende ampliar nuestro conocimiento sobre la relación existente entre estructura y función en pacientes con glaucoma y sanos mediante la confirmación, cuantificación y descripción de manera precisa de esta asociación desde tres enfoques estadísticos diferentes utilizando para valorarlas el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis y daño funcional evaluado con el protocolo 24-2 SITA-standard del perímetro automático de Humphrey.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

En pacientes glaucomatosos existe una correlación entre el daño estructural evaluado con el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis y el daño funcional evaluado con el protocolo 24-2 SITA-standard del perímetro automático de Humphrey.

OBJETIVOS

Los objetivos concretos de esta tesis son los siguientes:

1. Estudio y descripción de las características demográficas y de los valores perimétricos y del mapa de espesor macular obtenidos mediante perimetría automática Humphrey estrategia SITA-standard 24-2 y el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis en un grupo de pacientes con glaucoma y uno control.
2. Estudio y representación de la relación existente entre los 52 puntos de sensibilidad umbral analizados de la perimetría, mediante la determinación de áreas o regiones obtenidas con un análisis factorial tipo “componentes principales” de los datos, en el grupo de glaucomas y control.
3. Estudio y representación de la relación existente entre los 64 cuadrados de 3° x 3° del protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis, mediante la determinación de áreas o regiones obtenidas con un análisis factorial tipo “componentes principales” de los datos, en el grupo de glaucomas y control.

Hipótesis y objetivos

4. Estudio de la intensidad de la correlación existente entre estructura y función tanto en el grupo de los glaucomas como en el de los controles mediante el estadístico de Pearson utilizando las regiones obtenidas en el análisis factorial.
5. Estudio de la forma de estas correlaciones mediante la realización de regresiones no paramétricas en las áreas correlacionadas con el estadístico de Pearson.
6. Estudio de la correlación y forma de asociación entre estructura y función mediante la aplicación de varios modelos de regresión espacial no paramétrica en el grupo de glaucomas y control.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se diseñó un estudio no experimental, descriptivo, prospectivo y transversal.

El protocolo del estudio se realizó siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki para la investigación biomédica y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

La metodología empleada viene desarrollada en los siguientes puntos.

4.1.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO Y PROTECCIÓN DE DATOS:

A todos los pacientes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado en el que se les informaba acerca de las exploraciones y pruebas complementarias a las que serían sometidos, así como de las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer.

Se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran precisar.

Todos los datos recogidos para el estudio fueron tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Sólo aquellos datos que estaban relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación fue realizada por el investigador principal, responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio.

Material y métodos

Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores pudo relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

4.1.3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Todos los sujetos de este estudio fueron seleccionados consecutivamente y de forma prospectiva de las consultas de oftalmología del Hospital Universitario Ramón y Cajal entre los meses enero y agosto del año 2013.

Se recogieron 2 muestras poblacionales representativas e independientes de sujetos con glaucoma y controles (no glaucoma). 85 ojos de 58 pacientes fueron incluidos en el estudio.

Con independencia del grupo en el que fueron incluidos, cada uno de ellos debía cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 80 años.
- Agudeza visual mejor corregida $> 20/40$ en la escala de Snellen en el ojo a estudiar.
- Defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
- Medios ópticos transparentes: opacificaciones del cristalino < 1 según la clasificación LOCS III (Lens Opacities Classification System).
- Ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante gonioscopia con lente de Goldman (grado \geq III).

- Disponibilidad y colaboración para la realización de las pruebas del protocolo exploratorio.
- Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

Criterios de exclusión:

- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Cirugías oculares previas, salvo facoemulsificación no complicada.
- Dificultades físicas o mentales para la realización de perimetrías fiables y reproducibles.
- Uso de medicación que pudiera influir en la sensibilidad del resultado del campo visual.
- Antecedentes de patología neurooftalmológica.
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- No cumplir algún criterio de inclusión.
- Retraso mental o cualquier otra limitación para obtener el consentimiento informado.
- Imposibilidad para cumplir las visitas programadas en el estudio.
- Participación en cualquier otro estudio de investigación durante los 6 meses previos al inicio del estudio.

4.2. CLASIFICACIÓN EN GRUPOS:

Todos los sujetos del estudio fueron clasificados en 2 grupos: casos o “glaucomas” y controles o “no glaucomas”, a fin de estudiar la correlación estructura función tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes con una capa de fibras nerviosas íntegra.

4.2.1. GRUPO CONTROL O NO GLAUCOMAS:

Los sujetos control constituyeron casos seleccionados a partir de pacientes que acudieron a las consultas de oftalmología o urgencias sin patología oftalmológica, con patologías oftalmológicas banales o por motivos de refracción y revisiones rutinarias de trabajadores del hospital que aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

Todos cumplían los criterios de inclusión, presentaron un nervio óptico de características normales y una perimetría automatizada normal y fiable (sin criterios perimétricos de glaucoma) y el resto de la exploración oftalmológica rigurosamente normal.

4.2.2. GRUPO DE CASOS O GLAUCOMA:

Constituido a partir de pacientes diagnosticados de glaucoma seleccionados de forma prospectiva y consecutiva en las consultas de glaucoma del Hospital Universitario Ramón y Cajal que cumplían tanto criterios de inclusión como de exclusión.

Los criterios diagnósticos de glaucoma fueron:

1. Apariencia glaucomatosa del disco óptico
2. Criterios perimétricos definitorios de glaucoma :
 - Glaucoma Hemifield Test (GHT): clasificado automáticamente como “fuera de límites normales”

- Grupo de tres puntos o más agrupados en el mapa de desviación patrón, en un mismo hemisferio, con valores de probabilidad inferiores al 5%, uno de ellos al menos con una p de normalidad inferior al 1%.
- Desviación estándar del patrón (DSM) con un valor p inferior al 5%

4.3. PROTOCOLO EXPLORATORIO:

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó:

- ANAMNESIS GENERAL: nombre, sexo, edad, enfermedades y cirugías previas (sistémicas y oftalmológicas), tratamientos y antecedentes familiares de glaucoma.
- EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA BÁSICA, realizada por un único explorador, incluyendo: refracción, agudeza visual mejor corregida, biomicroscopía anterior mediante lámpara de hendidura, gonioscopia con lente de Goldman, tonometría de aplanación con tonómetro de Goldman, oftalmoscopia del segmento posterior: fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta y lámpara de hendidura con lente + 78D (Volk), previa midriasis farmacológica con colirio tropicamida 0,5% (Alcon Cusi, Barcelona).
- PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL de ambos ojos: Campímetro Humphrey[®] utilizando una estrategia SITA-standard, 24-2, con estímulo III blanco.
- TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA: Spectralis SD-OCT[®] (Heidelberg Engineering, Alemania) utilizando el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior que utiliza 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20° centrales.

4.4. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

4.4.1. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL:

Esta prueba se realizó utilizando un campímetro Humphrey con una estrategia SITA-standard, 24-2, con estímulo III, blanco. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro.

Antes de realizar la prueba se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente, ofreciéndose la posibilidad de detener la exploración para descansar y continuar posteriormente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada.

Se aceptaron como criterios de fiabilidad: pérdidas de fijación, tasa de falsos positivos y de falsos negativos menores del 20%.

En el caso de que no se cumplieran los criterios de fiabilidad, la prueba se descartó y fue repetida. La última perimetría fiable realizada fue la incluida en el estudio.

4.4.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT):

La evaluación de los espesores maculares se realizó con la OCT de dominio espectral Spectralis. Previo a realización de la prueba se explicó a los pacientes el procedimiento y las ayudas de fijación.

Para la obtención de las imágenes se colocó a cada paciente frente al aparato con la barbilla y el mentón apoyados y se seleccionó el método de fijación interna (dado que la AV de los sujetos incluidos en el estudio lo permitía) en el que se debe mirar a un punto luminoso verde situado en el interior de la lente ocular del instrumento. Una vez activado el láser, se obtuvo una imagen clara del fondo de ojo, que se desplazó hasta

obtener un plano lo más brillante y uniforme posible. En este momento es necesario realizar también un ajuste del plano focal a la refracción de ojo examinado con el botón giratorio de enfoque. Entonces, una vez activado el modo OCT, se desplazó la cámara en dirección hacia el paciente hasta visualizar una sección transversal macular. Previo a la adquisición de las tomografías se realizó una optimización de la imagen (figura 4.1)

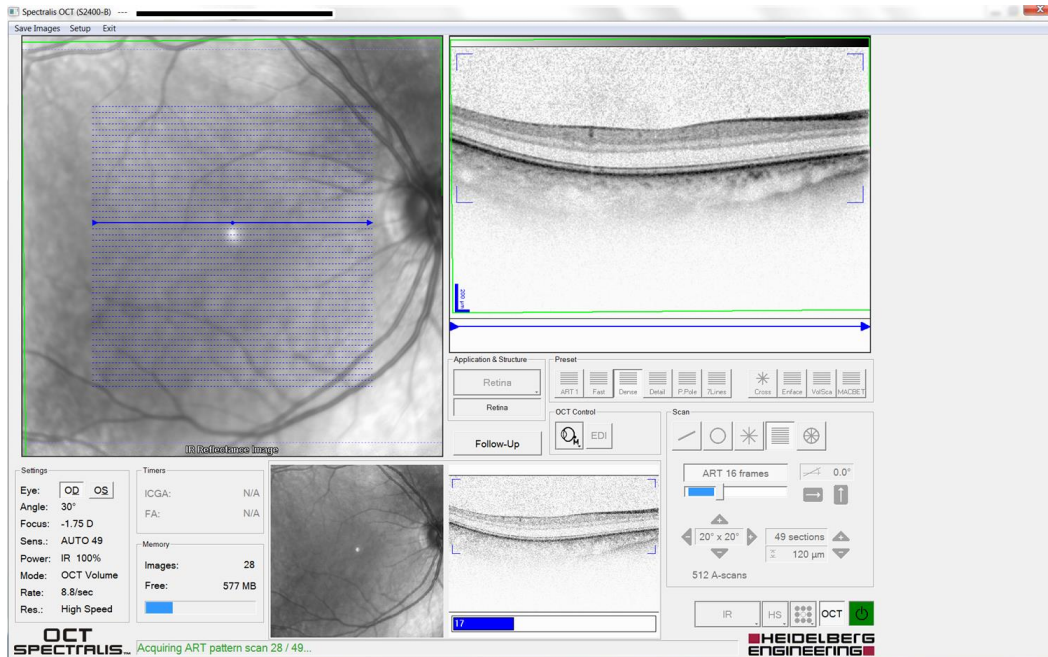


Figura 4.1: Pantalla de captura de imágenes tomográficas de la OCT Spectralis.

Se consideraron sólo las OCT con señal mayor o igual a 24, centradas adecuadamente en fovea, sin artefactos de movimiento o parpadeo.

El método de análisis seleccionado fue el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior que utiliza 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20° centrales. Se visualiza como un mapa de espesor con codificación de colores para una trama de 8 x 8 centrada en la fovea. La trama se alinea para cada ojo simétricamente al eje fovea-disco. El área está dividida en pequeños cuadrados de 3° x 3° y se visualiza el valor medio del espesor total de la retina para cada uno de estos cuadrados (figura 4.2).

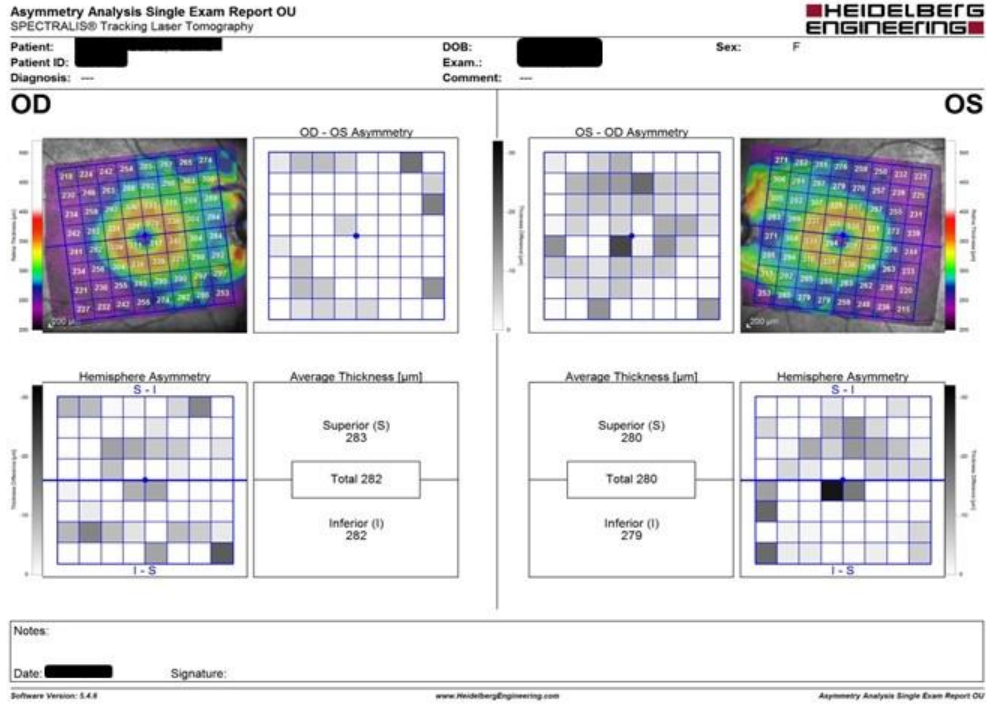


Figura 4.2: Formato de impresión del Examen de Asimetría de Polo Posterior. En las imágenes superiores en color se observa el mapa de espesor para una trama de 8 x 8 centrada en la fóvea, con cuadrados de 3° x 3° donde se visualiza el valor medio del espesor total de la retina para cada uno de ellos.

4.5. CREACIÓN DE LA BASE DE DATOS:

Los resultados obtenidos en las diferentes exploraciones y pruebas se recogieron en una base de datos creada con el programa SPSS versión 20,0 (SPSS Inc; Chicago, EEUU).

Para cada uno de los grupos (glaucoma / no glaucoma) se recogieron diversas variables distribuidas en varias categorías:

4.5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS:

Donde se recogieron número de caso asignado a ese paciente, sexo, edad y ojo derecho o izquierdo.

4.5.2. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMÓGICA:

Donde se recogieron:

- Fecha de la consulta
- Antecedentes familiares de glaucoma
- Agudeza visual mejor corregida (AVMC)
- PIO (Tonometría de aplanación con tonómetro de Goldmann)
- Excavación papilar

4.5.3. DATOS OBTENIDOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA:

Se recogieron los siguientes datos a partir de cada estudio de perimetría automatizada realizado:

- Índices de fiabilidad: falsos positivos, falsos negativos, pérdidas de fijación
- Duración de la prueba
- PHG (Prueba de hemicampo de glaucoma)
- VFI (Visual Field Index)
- DM (desviación media)
- Valor umbral en cada uno de los 59 puntos del campo visual en dB. Numerados de acuerdo con la figura 4.3 Para facilitar el análisis estadístico todos los datos de la perimetría automatizada fueron convertidos a datos de ojo izquierdo.

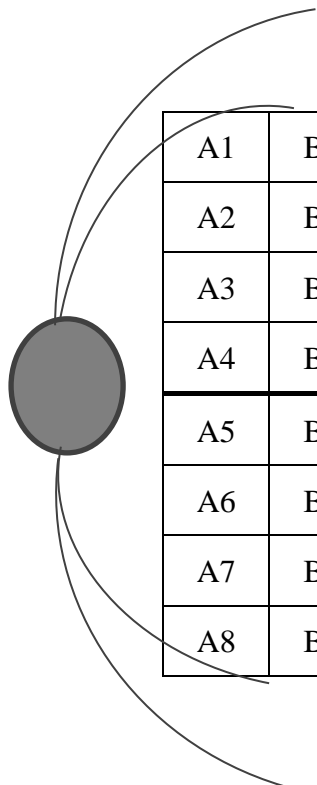
		G1	F1	E1	D1			
	H1	G2	F2	E2	D2	C1		
I1	H2	G3	F3	E3	D3	C2	B1	
I2		G4	F4	E4	D4	C3	B2	A1
I3		G5	F5	E5	D5	C4	B3	A2
I4	H5	G6	F6	E6	D6	C5	B4	
	H6	G7	F7	E7	D7	C6		
		G8	F8	E8	D8			

Figura 4.3: Representación gráfica de los puntos de la perimetría automatizada

4.5.4. DATOS OBTENIDOS DEL PROTOCOLO DE ANÁLISIS DE LA REJILLA MACULAR DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (SPECTRALIS SD-OCT):

Se recogieron los siguientes datos a partir de cada protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la tomografía de coherencia óptica (Spectralis SD-OCT) realizado:

- Average Thickness Total (ATT)
- Average Thickness Superior (ATS)
- Average Thickness Inferior (ATI)
- Valor del espesor macular medio en micras cada uno de los 64 cuadrados de 3° x 3° de la rejilla macular centrada en fovea. Numerados de acuerdo con la figura 4.4 Para facilitar el análisis estadístico todos los datos fueron convertidos a datos de ojo izquierdo al igual que en la perimetría automatizada.



A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2	H2
A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
A4	B4	C4	D4	E4	F4	G4	H4
A5	B5	C5	D5	E5	F5	G5	H5
A6	B6	C6	D6	E6	F6	G6	H6
A7	B7	C7	D7	E7	F7	G7	H7
A8	B8	C8	D8	E8	F8	G8	H8

Figura 4.4: Representación gráfica de la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3° x 3° en la trama de 8 x 8 del mapa de espesor macular

4.6. ESTADÍSTICA

Los análisis estadísticos descriptivos y de correlación se realizaron utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows (versión 20,0). Los análisis de regresión no paramétrica se llevaron a cabo mediante programas escritos con este propósito en el lenguaje matemático/estadístico GAUSS (versión 9,0 light). Esta versión es de libre acceso.

4.6.1. TAMAÑO MUESTRAL:

En el momento actual no existen estudios que evalúen la correlación estructura-función entre el grosor retiniano en los 20° centrales, medido con OCT Spectralis y perimetría automatizada, realizada con campímetro Humphrey 24-2 con los métodos estadísticos

Material y métodos

utilizados en esta tesis. Por este motivo este estudio se considera piloto y proporcionará una referencia para el cálculo muestral de posibles estudios futuros.

Al tratarse de un estudio piloto no es necesario estimar el tamaño muestral, tal y como se recomienda en la literatura. Lancaster *et al.* recomiendan en estos casos reclutar un mínimo de 30 pacientes ¹⁸⁷ aumentando la muestra hasta 60 pacientes si es posible con el objetivo de mejorar la fiabilidad de los resultados estadísticos del estudio.

El concepto de tamaño muestral se refiere a la estadística clásica utilizada en una parte del análisis de datos de nuestro estudio. El resto del análisis se realiza mediante regresiones no paramétricas. Dadas las propiedades asintóticas del análisis de regresión, no es necesario un número particular de observaciones (n), aunque se ha de tener en cuenta que los resultados estadísticos serán mejores cuanto mayor sea éste número. Nótese que en este caso, al hablar de observaciones, nos referimos a la sensibilidad umbral y espesor macular concreto para cada punto de la perimetría y de la rejilla macular de cada paciente, no a número de sujetos incluidos en el estudio. En uno de los tratados clásicos de análisis de regresión, Wand and Jones (1995) ¹⁸⁸ toman como n suficientemente grande (que tiende a infinito) simulaciones con 200 e incluso 100 observaciones. En esta tesis el modelo que menos observaciones utiliza, que es el primero, el número de observaciones total utilizado fue de 704 en el grupo de los glaucomas (16 puntos seleccionados, 44 ojos incluidos); y 656 en el grupo de los no glaucomas (16 puntos seleccionados, 41 ojos incluidos), tal y como se verá más adelante.

4.6.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como para evaluar los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se calcularon para todas las

variables cuantitativas la media, la desviación estándar, el máximo y el mínimo y para las variables cualitativas el número de casos y porcentajes.

4.6.3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

4.6.3.1. COMPARACIÓN DE VARIABLES DESCRIPTIVAS ENTRE GRUPO GLAUCOMA Y NO GLAUCOMAS:

Para ver las diferencias entre el grupo de sujetos con glaucoma y sin glaucoma se compararon sistemáticamente las variables cuantitativas y cualitativas, en su media y desviación estándar. En todos los contrastes estadísticos se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de “Chi cuadrado” y para las variables cuantitativas el test de la t de Student.

4.6.3.2. ESTUDIO DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES

Aunque la normalidad de las variables no es necesaria para aplicar los procedimientos estadísticos que se explican a continuación, su presencia determina importantes propiedades de los resultados. Por ejemplo, las combinaciones de variables normales son variables normales, si las variables no están correlacionadas son independientes y si están correlacionadas su relación es lineal.

Para estudiar la normalidad de la distribución de las variables utilizadas en el estudio se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Este test se considera un procedimiento de "bondad de ajuste", es decir, permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica. En el contraste se compara la distribución acumulada de las frecuencias observadas con la distribución acumulada de las frecuencias teóricas. En la práctica se encuentra el punto de divergencia máxima y se determina qué

Material y métodos

probabilidad existe de que una diferencia de esa magnitud se deba al azar. En nuestro caso se consideró como hipótesis nula (H_0) que la distribución de la variable era normal. Para rechazarla se exigió un nivel de significación de $p < 0,05$; es decir, que la probabilidad de obtener el valor dado para el estadístico en una muestra normal sea menor del 5%.

4.6.3.3. ANÁLISIS FACTORIAL, AGRUPACIÓN EN REGIONES:

El primer abordaje utilizado para estudiar la relación estructura–función fue un análisis factorial de los datos. El análisis estadístico se hizo de manera separada en el grupo de los glaucomas y en el de los no glaucomas, y para cada hemicampo y hemirrejilla macular individualmente (asumiendo el hemicampo y hemirrejilla superior e inferior como anatómicamente separados).

El análisis factorial es una técnica estadística de reducción de datos que reduce la información proporcionada por un grupo de variables a un conjunto de dimensión más pequeña de factores representativos. En nuestro caso utilizamos un tipo de análisis factorial conocido como “de componentes principales”, donde estos factores serán los llamados componentes principales.

En este estudio se toman como variables aleatorias cada uno de los 52 puntos de sensibilidad umbral (dB) analizados de la perimetría automática y los 64 puntos de espesor macular analizados de la rejilla macular. Nótese que para un punto existen tantas observaciones como ojos incluidos en cada grupo.

Tras proceder a aplicar esta técnica, se asignó cada variable a un componente principal obteniendo como resultado grupos de variables relacionadas entre sí y, de esta forma, se determinaron las regiones.

A continuación se explica el análisis factorial y el proceso de determinación de regiones con más detalle técnico.

Previo a realizar cualquier análisis factorial es necesario realizar una adecuación del muestreo, para contrastar que las correlaciones parciales entre las variables son lo suficientemente pequeñas (no es conveniente aplicar este análisis a variables que están muy correlacionadas). En este caso, se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), Para continuar con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60.

Componentes principales es una técnica desarrollada por Pearson (1901)¹⁸⁹ y Hotelling (1933)¹⁹⁰ para explicar la mayor cantidad de varianza de las variables originales a través del menor número de factores o componentes principales. Los componentes principales son combinaciones lineales de las variables originales, ortogonales entre sí (la covarianza entre cada dos componentes principales es cero). La suma de sus varianzas es igual a la suma de las varianzas de las variables y tienen la particularidad de que el primero explica la máxima varianza posible, el segundo la máxima varianza posible de la varianza restante y así sucesivamente. Por lo tanto, los primeros componentes principales explican un alto porcentaje de la suma de varianzas de las variables originales. Esto es muy útil ya que en la práctica sólo se desea un número limitado de componentes y de esta manera se puede centrar la atención en estos primeros como reflejo de la variación de la mayor parte de la variación que existe en las variables aleatorias. En general, se prescinde de los componentes principales cuya varianza es menor que 1, es decir, menor que la varianza de una variable original estandarizada.

Material y métodos

Para determinar los componentes principales no se necesita que las variables aleatorias tengan ninguna distribución particular, solo sus varianzas y covarianzas. Sin embargo, si las variables son normales, los componentes principales serán también normales y estadísticamente independientes.

En éste tipo de análisis factorial, se cumple que las variables originales pueden ser expresadas, o lo que es lo mismo, se pueden reproducir, por la multiplicación de la matriz de los llamados "factores de carga" por los "componentes principales". Se llama factor o coeficiente de carga al peso que tiene cada componente principal en una variable. Por lo tanto, los factores de carga indican cual es el componente principal más relacionado con cada una y constituyen una forma de agruparlas.

En la práctica, para facilitar la interpretación de los resultados y la agrupación de variables, se realiza una rotación ortogonal de los factores de carga y componentes, la llamada rotación varimax. Es una transformación ortogonal que maximiza la varianza de los coeficientes de carga. Cada variable se atribuye entonces al componente con el que está más relacionada, es decir, donde su coeficiente de carga es mayor. De esta manera, se determinan tantas regiones como componentes se han seleccionado.

En el análisis factorial de la perimetría automatizada se tomaron como variables aleatorias los puntos umbral medidos en dB. Se excluyeron de este análisis los puntos correspondientes a la mancha ciega (H3 y H4). En total suponen 26 variables analizadas en el análisis factorial del hemisferio superior y 26 en el del hemisferio inferior. Recordemos que para cada punto existen tantas observaciones como ojos incluidos.

El análisis factorial del mapa de espesor macular se tomaron como variables aleatorias los espesores maculares medios (micras) dados para cada cuadrado de 3° x 3° de la

rejilla de 8 x 8. En total 32 variables a las que se aplicó el análisis factorial en la hemirrejilla macular superior y 32 en la hemirrejilla macular inferior.

No se fijó un número de componentes principales máximo pero sí un requerimiento de mínima varianza total explicada del 80%.

4.6.3.4. CORRELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL: ESTADÍSTICO DE PEARSON

Para estudiar la relación entre estructura y función se correlacionaron utilizando el estadístico de Pearson, las medias de los valores umbral medidas en dB de los puntos incluidos en cada región del campo visual (obtenidas por el análisis factorial) con las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región del mapa de espesor macular (obtenidas por el análisis factorial).

Tanto en el grupo de los glaucomas como en el de los no glaucomas se correlacionaron hemicampo superior con hemirrejilla inferior y hemicampo inferior con hemirrejilla superior.

A pesar de que algunas de las variables del estudio no siguieron una distribución normal y por lo tanto los componentes que las incluían tampoco seguían dicha distribución, fue posible aplicar el estadístico de Pearson para realizar las correlaciones dado que el Teorema Central del Limite nos permite utilizar test paramétricos en distribuciones no normales si la muestra tiene $n > 30$.

4.6.3.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA

En esta parte se llevaron a cabo regresiones no paramétricas de los datos obtenidos para estudiar más a fondo, desde otra perspectiva y siguiendo las nuevas tendencias de la estadística moderna, la relación entre estructura y función.

Material y métodos

La regresión no paramétrica es una forma de estudiar la relación entre dos variables donde se determina una función desconocida de x más los errores de predicción u :

$$y=m(x) + u$$

Para realizar las distintas regresiones no paramétricas se utilizó el estimador Nadaraya-Watson con un Kernel normal ¹⁸⁸.

Las regresiones aplicadas fueron de dos tipos.

Regresión no paramétrica en las regiones obtenidas con el análisis factorial en el grupo de los glaucomas.

En primer lugar se realizaron regresiones no paramétricas para cada par de áreas o regiones, obtenidas mediante el análisis factorial, que resultaron correlacionadas de manera significativa según el coeficiente de Pearson en el grupo de los glaucomas.

En cada regresión se tomó como variable dependiente o respuesta (y) las medias de los valores umbral, medidos en dB, de los puntos incluidos en la región estudiada del campo visual y como variable independiente o predictora (x) las medias de los cuadrados de $3^\circ \times 3^\circ$ incluidos en la región estudiada del mapa de espesor macular.

Las regresiones muestran el valor medio de la sensibilidad umbral para cada valor de espesor del mapa de espesor macular. A efectos de comparabilidad de las regresiones, el valor de las medias de sensibilidad umbral se representa solo para los espesores para los que hay datos.

Como se muestra más adelante, la regresión no paramétrica confirmó, cuantificó y detectó la forma de la relación, completando la información proporcionada por los coeficientes de correlación de Pearson.

Regresión no paramétrica espacial

En segundo lugar se llevaron a cabo varias regresiones espaciales no paramétricas utilizando tres modelos creados por nosotros para el objetivo de esta tesis.

Los modelos parten de la correspondencia espacial existente entre los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada y el mapa de espesor macular (figura 4.5). Los puntos están regularmente distribuidos en una matriz pero sólo se encuentran parcialmente superpuestos. Este esquema de correspondencia se ha realizado teniendo en cuenta que: 1. la estrategia utilizada en la perimetría automatizada fue 24-2, donde los puntos se examinan 3° por encima y por debajo del meridiano horizontal y 3° a la izquierda y derecha del meridiano vertical y después cada 6°; 2. el mapa de espesor macular está formado por una trama de 8 x 8 centrada en la fovea que se alinea para cada ojo simétricamente al eje fovea-disco, donde el área está dividida en cuadrados de 3° x 3°.

Se tomó como variable dependiente o respuesta (y) la sensibilidad umbral (dB) y como variable independiente o predictora (x) el espesor macular (micras).

El análisis estadístico de regresión se realizó por separado en el grupo de los glaucomas y no glaucomas.

La función estimada proporciona la sensibilidad media que correspondería a cada espesor macular dado, tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes sin glaucoma.

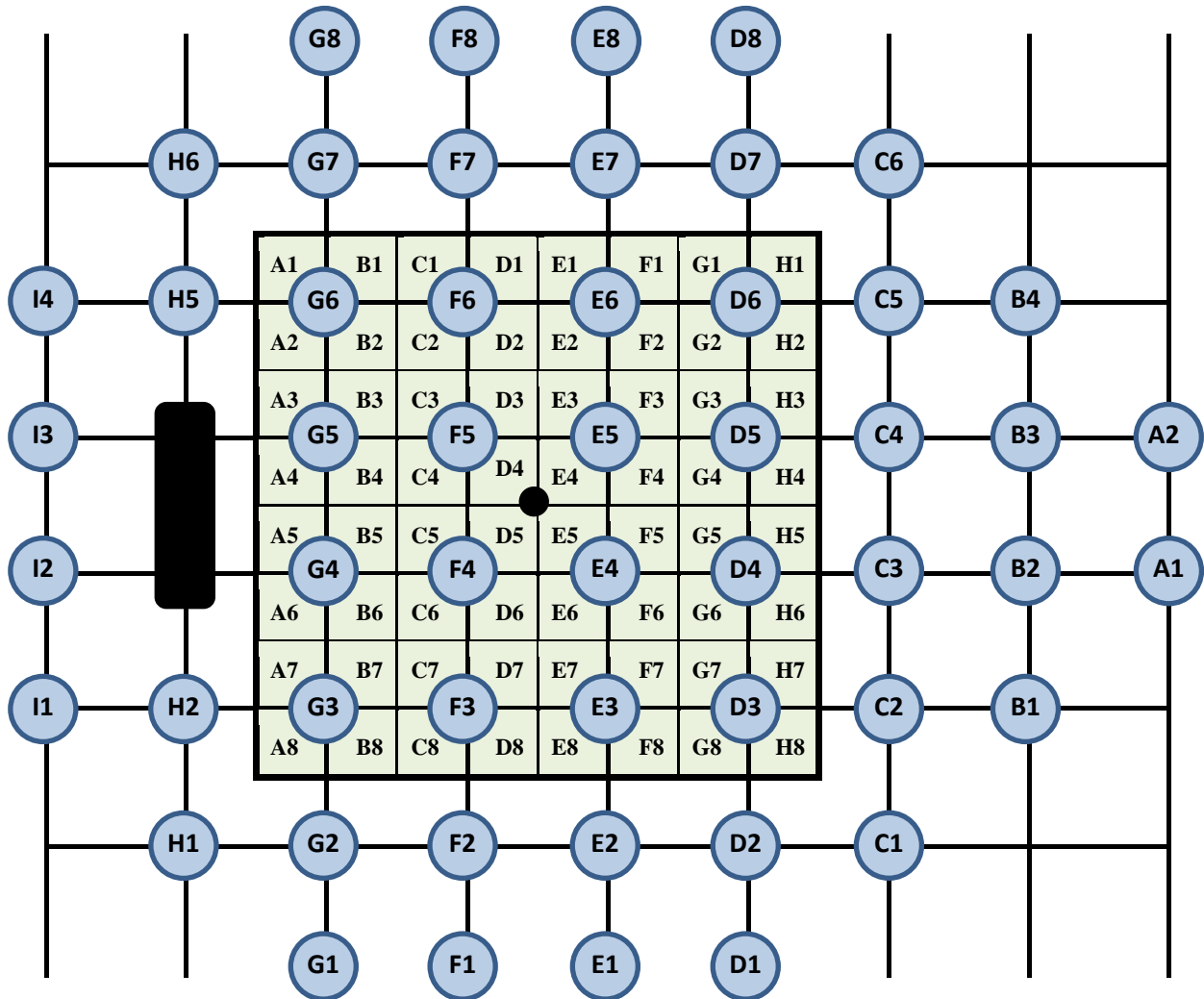


Figura 4.5: Correspondencia espacial de los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada (Humphrey, estrategia 24-2) y el mapa de espesor macular (OCT Spectralis).

A. Primer modelo de regresión espacial no paramétrica:

Regresión no paramétrica de 16 puntos de sensibilidad umbral centrales seleccionados de la matriz sobre los espesores maculares de las cuatro áreas circundantes a cada punto, cada uno con una misma ponderación de 0,25 (figura 4.6).

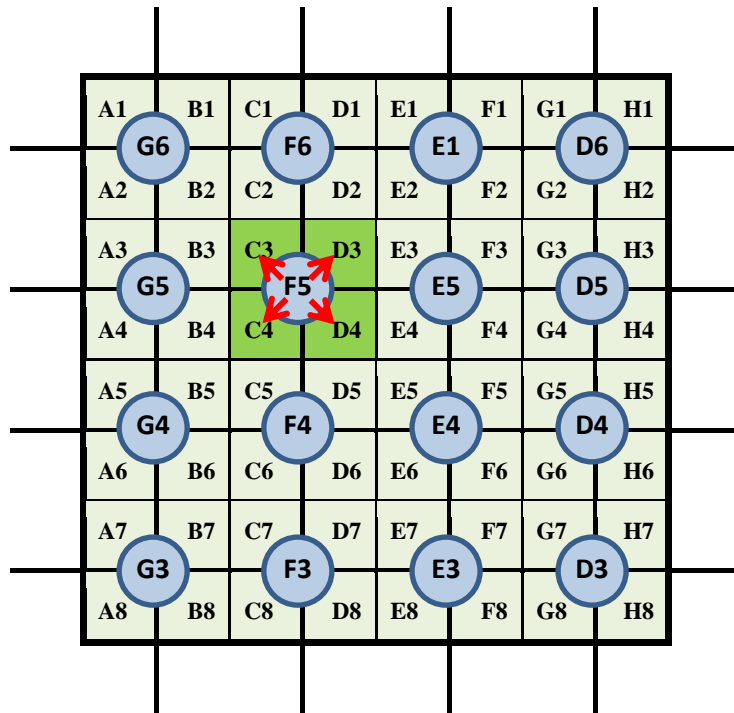


Figura 4.6: Esquema gráfico del primer modelo de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas maculares circundantes a cada punto.

B. Segundo modelo de regresión espacial no paramétrica:

En el segundo modelo de regresión espacial no paramétrica se añadieron a la regresión 18 puntos del campo visual circundantes a los ya analizados en el primer modelo. De tal manera que se realizó la regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto, en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto, en el caso de los 18 puntos más excéntricos, con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente (figura 4.7)

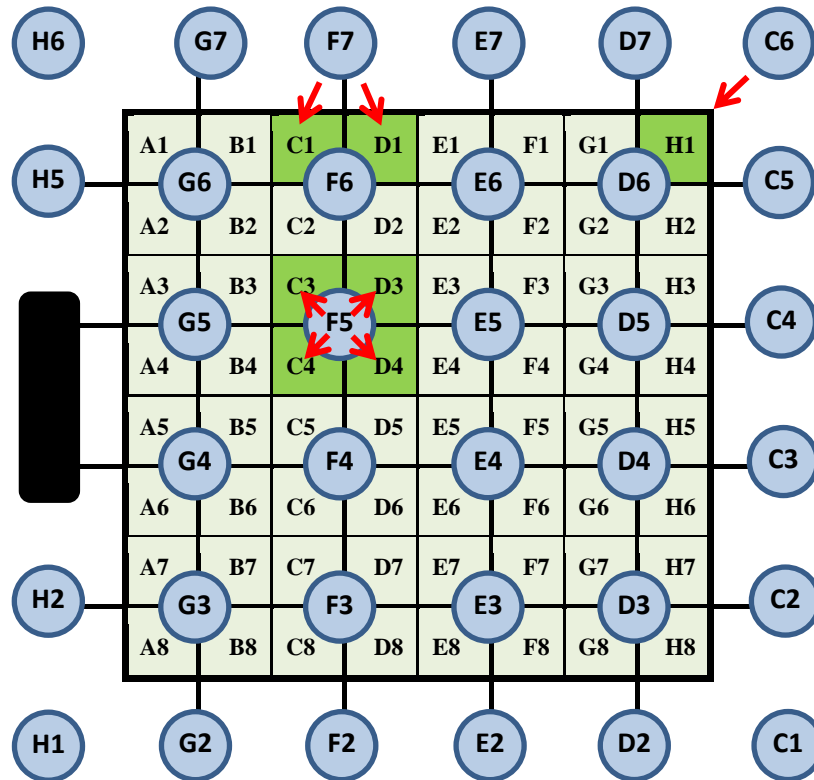


Figura 4.7: Esquema gráfico del **segundo modelo** de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto en el caso de los 18 puntos más excéntricos.

C. Tercer modelo de regresión espacial no paramétrica:

Siguiendo el mismo esquema del segundo modelo de regresión, se realizaron de manera separada una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto y otra de los 30 puntos restantes sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición), con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente (figura 4.8).

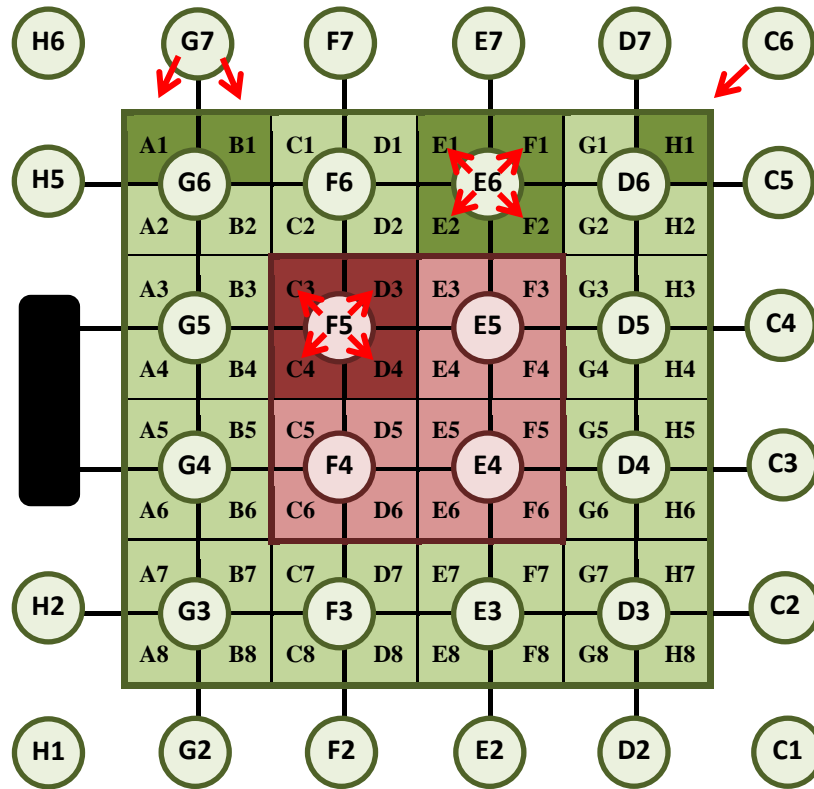


Figura 4.8: Esquema gráfico del **tercer modelo** de regresión utilizado. Se realizaron de manera separada: una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto (ROJO) y otra de los 30 puntos restantes (VERDE) sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición).

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Para realizar este estudio no experimental, descriptivo y transversal fueron incluidos de forma prospectiva y consecutiva 85 ojos de 58 pacientes de origen caucásico, seleccionados según los criterios de inclusión.

De los 85 ojos 44 cumplían los criterios perimétricos definitorios de glaucoma (previamente descritos) y se incluyeron en el grupo de los casos (glaucomas). Los otros 41, que se encontraban dentro del límite de la normalidad fueron incluidos como controles (no glaucomas).

La presencia de cualquier patología oftalmológica, aparte de una perimetría con criterios de glaucoma en el grupo de casos, fue considerado un criterio de exclusión para este estudio

5.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS:

5.1.1.1. EDAD:

La edad media de los pacientes en el momento de inclusión en el estudio fue de 58,54 años (rango de 24 a 85). La edad media en el grupo de los glaucomas fue de 68,43 años (de 35 a 85), mientras que en el grupo de los no glaucomas fue de 47,92 años (de 24 a 78 años) (Tabla 5.1). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,000$)

	GLAUCOMAS	NO GLAUCOMAS	MUESTRA TOTAL
MEDIA	68,43	47,93	58,54
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	10,93	19,24	18,54
MÁXIMO	85,00	78,00	85,00
MÍNIMO	35,00	24,00	24,00

Tabla 5.1: Distribución de las edades (años) en ambos grupos.

Resultados

5.1.1.2. SEXO:

De los ojos incluidos en esta serie 59 pertenecían a mujeres (69,41 %) y 26 hombres (30,59%). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p 0,036).

La distribución entre los grupos de glaucoma y no glaucoma se muestra en la tabla 5.2

	GLAUCOMAS	NO GLAUCOMAS
MUJERES	35	24
HOMBRES	9	17

Tabla 5.2: Distribución de los ojos en ambos grupos en función del género.

5.1.1.3. LATERALIDAD:

El 49,41% de los ojos (42) fueron derechos y el 50,59% (43) izquierdos. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (p 0,327).

5.1.2. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA (HUMPHREY):

5.1.2.1. DURACIÓN DE LA PRUEBA:

El tiempo medio de realización de la prueba fue de 6,28 minutos en el grupo de los glaucomas y de 4,7 minutos en el de los no glaucomas. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p 0,018) (tabla 5.3).

	GLAUCOMAS	NO GLAUCOMAS
MEDIA	6,28	4,7
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1,04	0,61
MÁXIMO	9,08	6,29
MÍNIMO	4,24	3,53

Tabla 5.3: Duración media (minutos) de la prueba en ambos grupos.

5.1.2.2. *ÍNDICE DE FUNCIÓN VISUAL:*

El VFI medio en el grupo de los glaucomas fue de 80,84 % mientras que el del grupo de los no glaucomas fue de 99 % (p 0,000) (tabla 5.4).

	GLAUCOMAS	NO GLAUCOMAS
MEDIA	80,84	99,0
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	16,24	0,95
MÁXIMO	98,00	100,00
MÍNIMO	27,00	96,00

Tabla 5.4: Índice de función visual medio (%) en ambos grupos.

5.1.2.3. *DESVIACIÓN MEDIA:*

La desviación media en el grupo de glaucomas y no glaucomas fue de -7,73 dB y -1,08 dB respectivamente (p 0,000) (tabla 5.5).

	GLAUCOMA	NO GLAUCOMA
MEDIA	-7,73	-1,083
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	5,58	1,32
MÁXIMO	-0,74	1,72
MÍNIMO	-23,28	-3,39

Tabla 5.5: Desviación media (dB) en ambos grupos.

5.1.2.4. *DESCRIPTIVOS DE LOS PUNTOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA:*

En la figura 5.1 se representa un gráfico con la numeración que se ha adjudicado a cada punto del campo visual en el estudio. Para facilitar el análisis estadístico todos los datos de la perimetría automatizada fueron convertidos a datos de ojo izquierdos.

Resultados

		G1	F1	E1	D1			
	H1	G2	F2	E2	D2	C1		
I1	H2	G3	F3	E3	D3	C2	B1	
I2		G4	F4	E4	D4	C3	B2	A1
I3		G5	F5	E5	D5	C4	B3	A2
I4	H5	G6	F6	E6	D6	C5	B4	
	H6	G7	F7	E7	D7	C6		
		G8	F8	E8	D8			

Figura 5.1: Representación gráfica de los puntos de la perimetría automatizada.

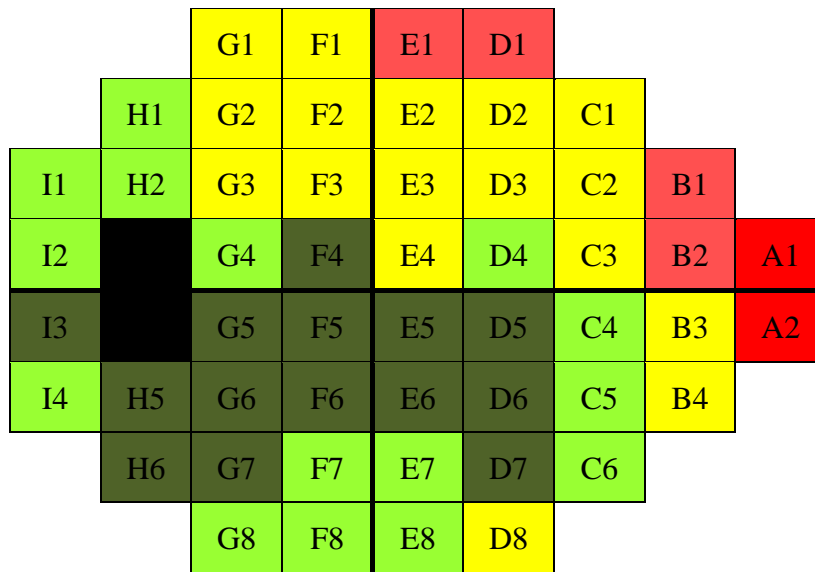
A. Puntos de la perimetría automatizada en el grupo de los Glaucomas:

En la tabla 5.6 se representa la sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual para el grupo de glaucomas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.		Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ
A1	,00	27,00	12,4545	9,68925	E8	,00	30,00	22,0455	7,15917
A2	,00	28,00	14,8409	9,72636	F1	,00	30,00	18,0909	8,35218
B1	,00	31,00	15,7045	10,78884	F2	,00	29,00	18,9545	9,05784
B2	,00	29,00	16,5000	10,93639	F3	,00	32,00	19,9773	10,25373
B3	,00	30,00	19,9545	9,07579	F4	,00	33,00	24,7273	9,59254
B4	,00	31,00	19,0682	9,51962	F5	4,00	34,00	28,0227	5,14211
C1	,00	30,00	18,1591	9,76216	F6	,00	33,00	25,6364	7,61605
C2	,00	32,00	20,4318	10,06813	F7	,00	32,00	23,8409	7,55428
C3	,00	30,00	19,1818	11,30604	F8	,00	32,00	22,8409	8,55337
C4	,00	32,00	23,2273	8,62356	G1	,00	28,00	18,4091	7,51841
C5	,00	31,00	23,0909	8,34661	G2	,00	31,00	21,7727	7,61841
C6	,00	31,00	22,4091	6,82444	G3	,00	31,00	20,3636	9,08126
D1	,00	31,00	17,5682	8,66535	G4	,00	33,00	22,8864	9,42341
D2	,00	32,00	20,0682	10,22855	G5	8,00	32,00	26,5227	4,85841
D3	,00	32,00	20,9318	10,34835	G6	,00	32,00	24,6591	7,30066
D4	,00	32,00	21,4773	10,28091	G7	,00	35,00	24,6591	7,18831
D5	,00	32,00	24,9318	8,10512	G8	,00	32,00	22,2273	8,40781
D6	,00	32,00	24,3409	8,61838	H1	,00	31,00	21,5455	6,18496
D7	2,00	31,00	24,2045	6,58603	H2	,00	32,00	22,7273	6,22584
D8	6,00	30,00	20,4091	6,88888	H3	,00	29,00	17,8409	8,63725
E1	,00	30,00	19,2955	8,27880	H4	,00	20,00	1,5000	4,09481
E2	,00	32,00	20,0455	9,55268	H5	,00	32,00	24,5909	6,60626
E3	,00	32,00	20,1818	10,68638	H6	,00	32,00	23,2273	7,21711
E4	,00	33,00	20,2273	12,06930	I1	8,00	32,00	22,7273	5,77631
E5	12,00	33,00	28,4773	3,82458	I2	7,00	33,00	24,1591	5,14417
E6	,00	32,00	25,7045	7,01686	I3	8,00	32,00	24,1591	5,75848
E7	,00	32,00	23,7727	7,32267	I4	,00	31,00	22,6818	6,98761

Tabla 5.6: Sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los glaucomas. Aparecen sombreados en verde los puntos de mayor sensibilidad umbral media (> 24 dB).

Resultados



- Pontos de maior sensibilidade média (>24 dB)
- Sensibilidade média entre 21 y 24 dB
- Sensibilidade média entre 18 y 21 dB
- Sensibilidade média entre 15 y 18 dB
- Pontos de sensibilidade média menor

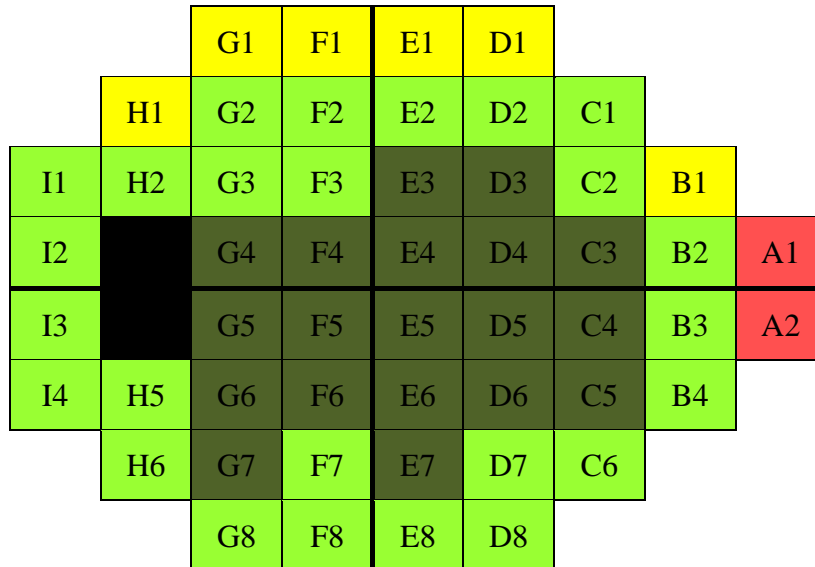
Figura 5.2: Representación gráfica de la sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los glaucomas.

B. Puntos de la perimetría automatizada en el grupo de los no Glaucomas:

En la tabla 5.7 se representa la sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual para el grupo de los no glaucomas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
A1	,00	34,00	25,9268	5,24114	E8	24,00	32,00	28,6829	2,18448
A2	,00	32,00	25,2927	5,92555	F1	19,00	31,00	26,7561	2,69054
B1	20,00	34,00	27,5854	3,64675	F2	23,00	33,00	28,0000	2,50998
B2	23,00	33,00	28,6585	2,45571	F3	24,00	35,00	29,9512	2,66412
B3	21,00	33,00	28,7073	2,56168	F4	27,00	36,00	32,1463	1,95654
B4	24,00	32,00	28,1951	2,36875	F5	27,00	36,00	32,4634	1,93775
C1	23,00	33,00	28,2195	2,78848	F6	26,00	35,00	31,2683	1,94967
C2	25,00	33,00	29,5610	2,20283	F7	26,00	32,00	29,7805	1,79600
C3	27,00	34,00	30,6098	2,17805	F8	24,00	33,00	29,3415	2,10487
C4	27,00	34,00	31,1707	2,02364	G1	16,00	32,00	26,1951	3,44398
C5	26,00	34,00	30,5854	1,78851	G2	24,00	33,00	28,8537	2,29740
C6	23,00	33,00	29,0244	2,41338	G3	22,00	33,00	29,5122	2,49120
D1	16,00	35,00	27,1707	3,87880	G4	25,00	34,00	30,5366	2,03835
D2	23,00	33,00	28,9756	2,44426	G5	26,00	35,00	31,0976	2,28916
D3	25,00	35,00	31,0732	2,45347	G6	25,00	35,00	30,9024	2,11902
D4	27,00	35,00	31,7805	1,95592	G7	25,00	33,00	30,1463	2,06834
D5	27,00	36,00	32,1707	2,12017	G8	23,00	33,00	28,7073	2,60042
D6	27,00	35,00	31,7561	2,11873	H1	21,00	33,00	27,9512	2,99125
D7	27,00	33,00	29,9756	1,72464	H2	25,00	37,00	29,2683	2,67418
D8	22,00	37,00	28,0488	2,81914	H3	,00	31,00	25,3171	5,67644
E1	20,00	32,00	26,8780	2,82130	H4	,00	18,00	1,4634	3,97553
E2	22,00	32,00	28,2927	2,46215	H5	25,00	33,00	29,4146	1,93618
E3	27,00	35,00	30,5122	2,25967	H6	23,00	36,00	29,8049	2,68533
E4	26,00	36,00	32,2683	2,21387	I1	21,00	36,00	27,7073	3,01864
E5	28,00	36,00	32,4146	1,85709	I2	22,00	33,00	28,8780	2,14703
E6	26,00	36,00	31,1463	2,03176	I3	22,00	37,00	28,7561	2,94772
E7	26,00	33,00	30,0976	1,80007	I4	25,00	35,00	29,2439	2,17693

Tabla 5.7 Sensibilidad umbral media de cada punto del campo visual en el grupo de los no glaucomas. Aparecen sombreados en verde los puntos de mayor sensibilidad umbral media (> 30 dB).



- Pontos de maior sensibilidade média (>30 dB)
- Sensibilidade média entre 28 y 30 dB
- Sensibilidade média entre 26 y 28 dB
- Sensibilidade média entre 24 y 26 dB
- Pontos de sensibilidade média menor <24 dB

Figura 5.3: Representación gráfica de la sensibilidad umbrel média de cada punto del campo visual en el grupo de los no glaucomas.

5.1.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, MAPA DE ESPESOR MACULAR (OCT SPECTRALIS):

5.1.3.1. ÍNDICES DE ESPESOR MACULAR:

En las Tablas 5.8 y 5.9 se representan la media del espesor macular total (ATT), de la hemirrejilla superior (ATS) y de la inferior (ATI) para glaucomas y no glaucomas respectivamente.

	ATT	ATS	ATI
MÍNIMO	254,00	251,00	257,00
MÁXIMO	329,00	332,00	326,00
MEDIA	290,95	290,68	291,10
DESVIACIÓN TÍPICA	16,77	17,46	16,30

Tabla 5.8: Espesor macular total (ATT), espesor macular de la hemirrejilla superior (ATS) y espesor macular hemirrejilla inferior (ATI) en el grupo de glaucomas.

	ATT	ATS	ATI
MÍNIMO	254,00	251,00	257,00
MÁXIMO	329,00	332,00	326,00
MEDIA	290,95	290,68	291,10
DESVIACIÓN TÍPICA	16,77	17,46	16,30

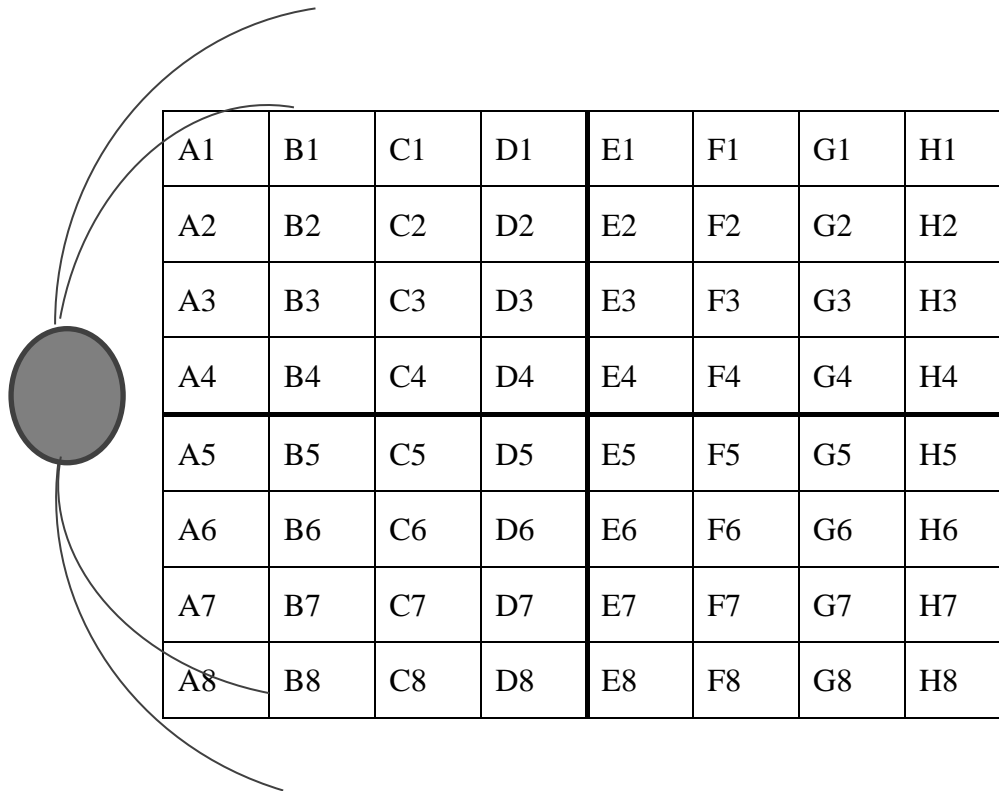
Tabla 5.9: Espesor macular total (ATT), espesor macular de la hemirrejilla superior (ATS) y espesor macular hemirrejilla inferior (ATI) en el grupo de los no glaucomas.

Las diferencias entre el grupo de los glaucomas y el de los no glaucomas en los tres índices (ATT, ATS y ATI) fueron estadísticamente significativas (p 0,000).

En el grupo de los glaucomas la diferencia entre ATS y ATI fue significativa (p 0,000), mientras que en el grupo de los no glaucomas no lo fue (p 0,627).

5.1.3.2. DESCRIPTIVOS DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR:

En la figura 5.4 se representa un gráfico con la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3° x 3° de la trama de 8 x 8 del mapa de espesor macular en el estudio. Para facilitar el análisis estadístico todos los datos fueron convertidos a datos de ojo izquierdos al igual que en la perimetría automatizada.



A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2	H2
A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
A4	B4	C4	D4	E4	F4	G4	H4
A5	B5	C5	D5	E5	F5	G5	H5
A6	B6	C6	D6	E6	F6	G6	H6
A7	B7	C7	D7	E7	F7	G7	H7
A8	B8	C8	D8	E8	F8	G8	H8

Figura 5.4 Representación gráfica de la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3°x3° en la trama de 8x8 del mapa de espesor macular.

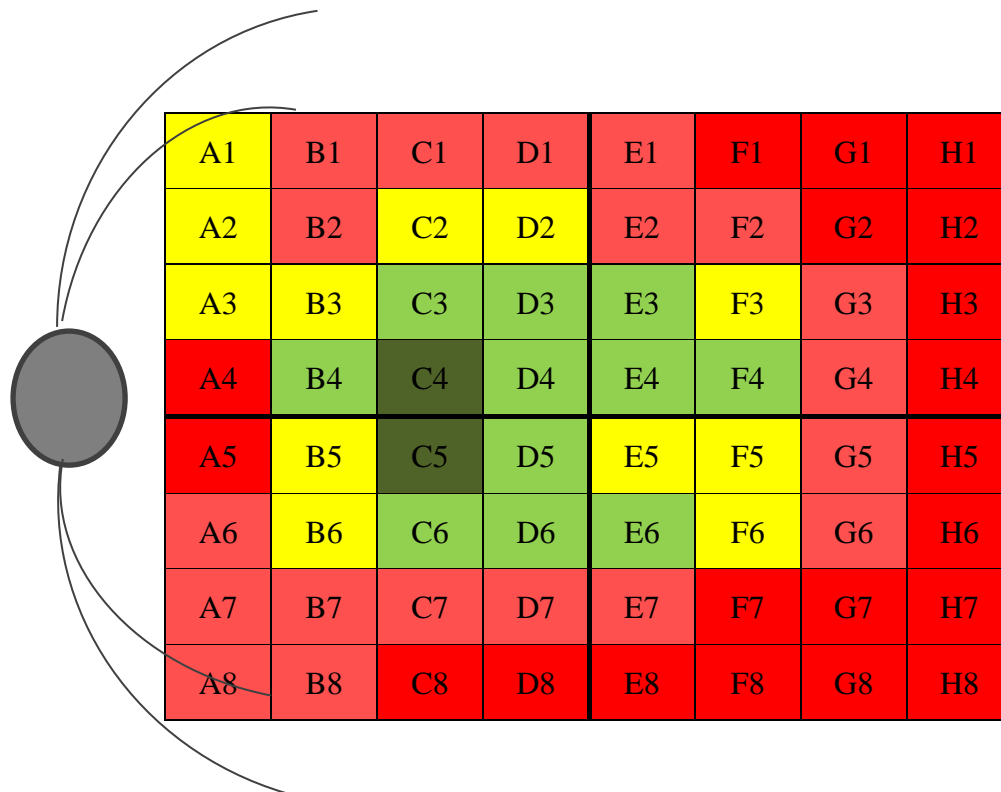
A. Espesor medio de cada cuadrado de 3°x3° del mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas

En la tabla 5.10 se representa el valor del espesor medio en micras para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° del mapa de espesor macular en el grupo de glaucomas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.		Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
A1	224,00	327,00	275,4773	23,88391	E1	230,00	296,00	251,7500	15,96380
A2	231,00	344,00	277,9773	29,08087	E2	245,00	313,00	273,6591	16,08978
A3	,00	349,00	280,3409	51,51109	E3	271,00	351,00	312,6818	20,20220
A4	,00	351,00	212,2727	126,55110	E4	266,00	344,00	307,2500	18,22613
A5	,00	339,00	243,8864	91,37228	E5	249,00	335,00	295,7500	21,57208
A6	,00	372,00	259,3409	64,36775	E6	272,00	398,00	307,9318	21,41766
A7	218,00	328,00	266,2045	26,85844	E7	240,00	351,00	265,2955	19,78910
A8	214,00	313,00	252,9091	23,32761	E8	213,00	272,00	238,2500	15,55953
B1	222,00	302,00	265,2727	21,53781	F1	220,00	272,00	243,6591	13,61761
B2	231,00	315,00	271,9318	21,27385	F2	235,00	287,00	257,5909	13,35441
B3	253,00	344,00	289,5682	24,39062	F3	252,00	318,00	285,6364	16,48268
B4	256,00	359,00	302,7273	24,95425	F4	235,00	337,00	305,6364	18,27706
B5	255,00	356,00	297,9318	22,36421	F5	231,00	342,00	298,9091	19,64903
B6	235,00	385,00	278,2045	27,10838	F6	239,00	373,00	281,5682	20,50683
B7	223,00	298,00	256,7500	20,19340	F7	199,00	292,00	246,9773	15,69252
B8	217,00	323,00	255,9318	24,71173	F8	206,00	260,00	231,3182	14,24009
C1	227,00	300,00	259,4318	17,88906	G1	217,00	274,00	233,4545	12,96409
C2	237,00	326,00	275,5455	20,22025	G2	224,00	269,00	242,0000	11,31165
C3	256,00	372,00	304,2955	26,07287	G3	238,00	288,00	257,7500	12,90236
C4	248,00	384,00	325,3864	29,44622	G4	235,00	300,00	267,1136	13,70659
C5	217,00	377,00	327,8636	27,25896	G5	240,00	295,00	266,2955	11,96619
C6	262,00	408,00	302,4318	27,37712	G6	232,00	359,00	254,7955	20,07727
C7	228,00	304,00	261,5227	17,55588	G7	211,00	277,00	234,1364	14,11842
C8	215,00	302,00	248,9091	22,20184	G8	184,00	255,00	224,7955	15,57365
D1	236,00	305,00	258,1818	16,23272	H1	207,00	252,00	225,2955	11,34159
D2	245,00	330,00	281,2500	19,22102	H2	211,00	256,00	229,7045	11,13256
D3	232,00	376,00	319,3409	27,54442	H3	214,00	269,00	238,2045	13,72585
D4	287,00	364,00	320,1591	16,64952	H4	211,00	268,00	240,6364	12,43231
D5	273,00	351,00	307,7500	18,70969	H5	216,00	261,00	239,1136	11,77940
D6	270,00	416,00	315,2273	25,16075	H6	209,00	345,00	235,1136	20,14161
D7	235,00	321,00	266,5909	17,11156	H7	195,00	255,00	222,7045	13,44685
D8	191,00	282,00	243,0000	18,71450	H8	181,00	248,00	218,1818	14,50304

Tabla 5.10: Espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3°x3° en el grupo de Glaucomas.

Aparecen sombreados en verde los cuadrados con mayor espesor medio (>325 micras).



- Espesor macular > 325 μ
- Espesor macular entre 300 – 325 μ
- Espesor macular 275 – 300 μ
- Espesor macular 250 – 275 μ
- Espesor macular < 250 μ

Figura 5.5: Representación gráfica del valor del espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° del mapa de espesor macular para el grupo de glaucomas.

B. Espesor medio de cada cuadrado de 3° x 3° del mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas:

En la tabla 5.11 se representa el valor del espesor medio en micras para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° del mapa de espesor macular para el grupo de los no glaucomas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
A1	238,00	346,00	303,5854	21,56267	E1	231,00	311,00	266,9512	17,45845
A2	242,00	361,00	313,1220	25,31916	E2	245,00	376,00	292,4878	25,09195
A3	255,00	355,00	313,0976	23,33646	E3	256,00	378,00	328,5854	24,68702
A4	,00	339,00	247,8293	115,63626	E4	277,00	376,00	320,0244	18,78495
A5	,00	362,00	266,9512	93,11202	E5	272,00	360,00	315,8537	20,69246
A6	250,00	375,00	321,9268	28,58268	E6	295,00	417,00	334,5366	23,73299
A7	260,00	374,00	319,2439	23,47848	E7	243,00	324,00	283,5854	19,42547
A8	,00	338,00	273,8537	47,75697	E8	232,00	295,00	264,4634	15,63345
B1	231,00	338,00	292,9268	21,44690	F1	228,00	292,00	254,9756	14,96076
B2	245,00	331,00	295,6341	19,50225	F2	232,00	316,00	271,3415	19,56478
B3	267,00	347,00	305,8780	19,43990	F3	254,00	356,00	301,1463	22,17381
B4	277,00	356,00	313,8537	18,70102	F4	283,00	377,00	323,5122	21,33556
B5	280,00	355,00	313,2195	17,26776	F5	290,00	376,00	325,8049	20,47708
B6	268,00	412,00	308,4634	25,64771	F6	272,00	394,00	307,2439	23,81153
B7	256,00	352,00	304,5366	22,96639	F7	236,00	305,00	268,8049	17,14675
B8	246,00	333,00	295,6098	20,18772	F8	216,00	279,00	252,8537	15,25215
C1	238,00	326,00	281,5610	17,98061	G1	220,00	277,00	243,9268	13,77387
C2	252,00	330,00	293,2927	18,69123	G2	221,00	301,00	253,6098	17,11414
C3	285,00	359,00	321,2683	19,02764	G3	224,00	329,00	269,9512	19,75215
C4	304,00	388,00	346,0976	19,49334	G4	238,00	344,00	282,2439	21,34687
C5	314,00	394,00	348,2439	17,27973	G5	246,00	340,00	284,6098	20,54736
C6	290,00	411,00	325,0976	23,15146	G6	241,00	312,00	270,5366	17,51299
C7	253,00	330,00	291,7561	18,78800	G7	220,00	282,00	251,2439	15,48028
C8	240,00	338,00	289,7317	21,09268	G8	207,00	272,00	243,3171	14,90711
D1	238,00	323,00	276,7805	17,87108	H1	210,00	263,00	235,1220	12,13300
D2	249,00	341,00	298,3902	20,61053	H2	202,00	279,00	238,6341	15,17524
D3	299,00	377,00	338,4634	20,67498	H3	207,00	299,00	247,5366	17,18298
D4	300,00	391,00	331,1951	20,50027	H4	214,00	306,00	252,0976	18,88624
D5	281,00	387,00	324,0976	22,65039	H5	221,00	306,00	255,4634	18,99355
D6	304,00	420,00	339,4390	22,38978	H6	,00	287,00	242,2927	41,67748
D7	253,00	330,00	290,2195	18,81158	H7	216,00	263,00	238,5610	12,64921
D8	229,00	317,00	275,9756	17,89202	H8	205,00	258,00	233,0976	13,11641

Tabla 5.11: Espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° en el grupo de los no Glaucomas. Aparecen sombreados en verde los cuadrados con mayor espesor medio (>325 micras)

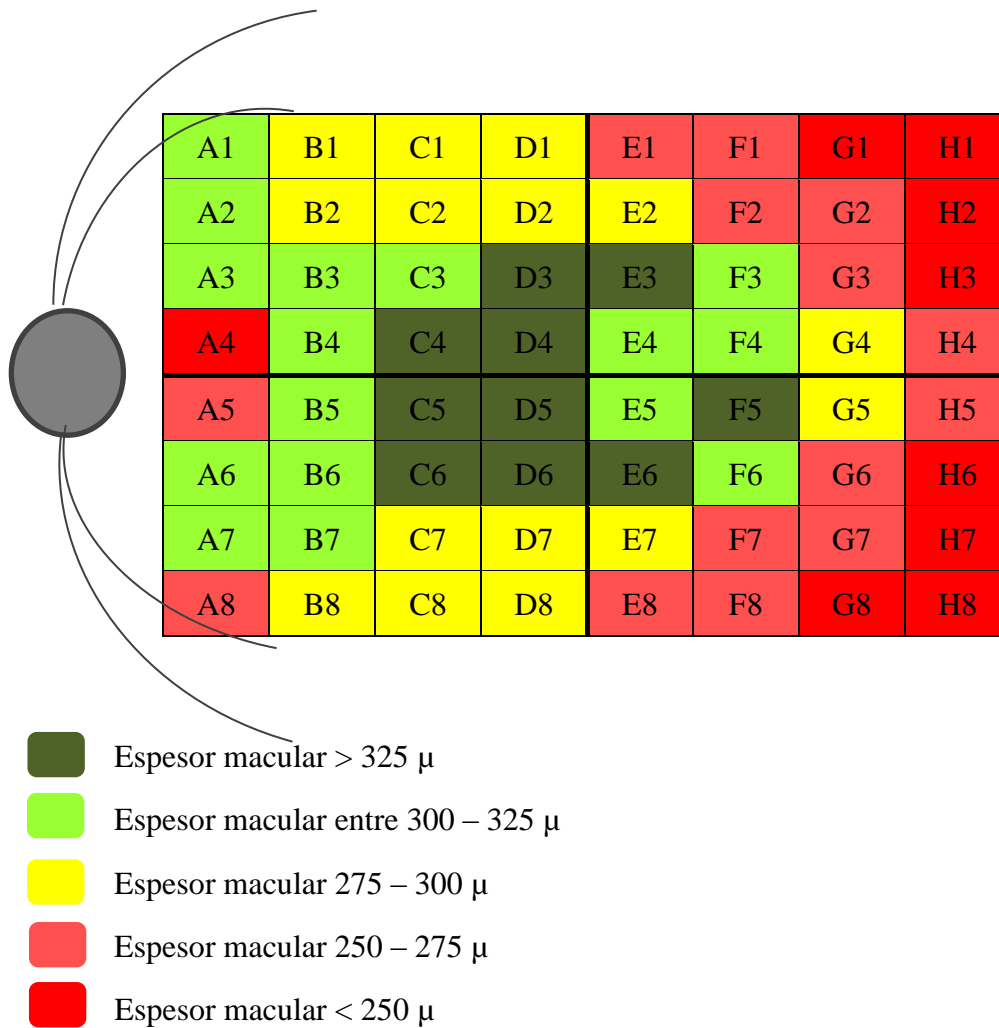


Figura 5.6: Representación gráfica del valor del espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3°x3° del mapa de espesor macular para el grupo de no glaucomas.

5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

5.2.1. ESTUDIO DE LA NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:

Para estudiar la normalidad de la distribución de las variables del estudio se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

5.2.1.1. GLAUCOMAS:

A. Estudio de la normalidad de las variables de la perimetría automatizada:

La aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov mostró que sólo 22 de las 54 variables del campo visual en el grupo de los glaucomas seguía una distribución normal. Las

variables que siguieron una distribución normal fueron: A1, A2, B1, B2, C6, D1, D8, E1, E5, E8, F1, F2, G1, G2, H1, H2, H3, H5, H6, I2, I3 e I4 (tabla 5.12).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de A1 es normal con la media 12,45 y la desviación típica 9,89.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,127	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de A2 es normal con la media 14,84 y la desviación típica 9,73.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,189	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de B1 es normal con la media 15,70 y la desviación típica 10,79.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,125	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de B2 es normal con la media 16,50 y la desviación típica 10,94.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,051	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de B3 es normal con la media 19,95 y la desviación típica 9,08.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,008	Rechazar la hipótesis nula.
6	La distribución de B4 es normal con la media 19,07 y la desviación típica 9,52.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,027	Rechazar la hipótesis nula.
7	La distribución de C1 es normal con la media 18,16 y la desviación típica 9,76.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,040	Rechazar la hipótesis nula.
8	La distribución de C2 es normal con la media 20,43 y la desviación típica 10,07.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,027	Rechazar la hipótesis nula.
9	La distribución de C3 es normal con la media 19,18 y la desviación típica 11,31.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,006	Rechazar la hipótesis nula.
10	La distribución de C4 es normal con la media 23,23 y la desviación típica 9,82.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,005	Rechazar la hipótesis nula.
11	La distribución de C5 es normal con la media 23,09 y la desviación típica 8,35.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,008	Rechazar la hipótesis nula.
12	La distribución de C6 es normal con la media 22,41 y la desviación típica 8,82.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,113	Retener la hipótesis nula.
13	La distribución de D1 es normal con la media 17,57 y la desviación típica 8,67.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,238	Retener la hipótesis nula.
14	La distribución de D2 es normal con la media 20,07 y la desviación típica 10,23.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,002	Rechazar la hipótesis nula.
15	La distribución de D3 es normal con la media 20,93 y la desviación típica 10,35.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,019	Rechazar la hipótesis nula.
16	La distribución de D4 es normal con la media 21,48 y la desviación típica 10,28.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,003	Rechazar la hipótesis nula.
17	La distribución de D5 es normal con la media 24,93 y la desviación típica 8,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,002	Rechazar la hipótesis nula.
18	La distribución de D6 es normal con la media 24,34 y la desviación típica 8,62.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,001	Rechazar la hipótesis nula.
19	La distribución de D7 es normal con la media 24,20 y la desviación típica 6,59.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,017	Rechazar la hipótesis nula.
20	La distribución de D8 es normal con la media 20,41 y la desviación típica 6,89.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,118	Retener la hipótesis nula.
21	La distribución de E1 es normal con la media 19,30 y la desviación típica 8,28.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,294	Retener la hipótesis nula.
22	La distribución de E2 es normal con la media 20,05 y la desviación típica 9,55.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,027	Rechazar la hipótesis nula.
23	La distribución de E3 es normal con la media 20,18 y la desviación típica 10,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,029	Rechazar la hipótesis nula.
24	La distribución de E4 es normal con la media 20,23 y la desviación típica 12,07.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,015	Rechazar la hipótesis nula.
25	La distribución de E5 es normal con la media 28,48 y la desviación típica 3,82.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,081	Retener la hipótesis nula.
26	La distribución de E6 es normal con la media 25,70 y la desviación típica 7,02.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,007	Rechazar la hipótesis nula.
27	La distribución de E7 es normal con la media 23,77 y la desviación típica 7,32.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,013	Rechazar la hipótesis nula.
28	La distribución de E8 es normal con la media 22,05 y la desviación típica 7,16.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,078	Retener la hipótesis nula.
29	La distribución de F1 es normal con la media 18,09 y la desviación típica 8,35.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,226	Retener la hipótesis nula.
30	La distribución de F2 es normal con la media 18,95 y la desviación típica 9,06.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,080	Retener la hipótesis nula.
31	La distribución de F3 es normal con la media 19,98 y la desviación típica 10,25.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,001	Rechazar la hipótesis nula.
32	La distribución de F4 es normal con la media 24,73 y la desviación típica 9,59.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
33	La distribución de F5 es normal con la media 28,02 y la desviación típica 5,14.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,005	Rechazar la hipótesis nula.
34	La distribución de F6 es normal con la media 25,84 y la desviación típica 7,62.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,006	Rechazar la hipótesis nula.
35	La distribución de F7 es normal con la media 23,84 y la desviación típica 7,55.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,015	Rechazar la hipótesis nula.
36	La distribución de F8 es normal con la media 22,84 y la desviación típica 8,55.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,042	Rechazar la hipótesis nula.
37	La distribución de G1 es normal con la media 18,41 y la desviación típica 7,52.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,377	Retener la hipótesis nula.
38	La distribución de G2 es normal con la media 21,77 y la desviación típica 7,62.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,093	Retener la hipótesis nula.
39	La distribución de G3 es normal con la media 20,36 y la desviación típica 9,08.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,019	Rechazar la hipótesis nula.
40	La distribución de G4 es normal con la media 22,89 y la desviación típica 9,42.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,002	Rechazar la hipótesis nula.
41	La distribución de G5 es normal con la media 26,52 y la desviación típica 4,86.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,012	Rechazar la hipótesis nula.

Tabla 5.12: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los glaucomas.

Resultados

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
42	La distribución de G6 es normal con la media 24,66 y la desviación típica 7,30.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,010	Rechazar la hipótesis nula.
43	La distribución de G7 es normal con la media 24,66 y la desviación típica 7,19.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,025	Rechazar la hipótesis nula.
44	La distribución de G8 es normal con la media 22,23 y la desviación típica 8,41.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,028	Rechazar la hipótesis nula.
45	La distribución de H1 es normal con la media 21,55 y la desviación típica 6,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,392	Retener la hipótesis nula.
46	La distribución de H2 es normal con la media 22,73 y la desviación típica 6,23.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,061	Retener la hipótesis nula.
47	La distribución de H3 es normal con la media 17,84 y la desviación típica 8,64.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,180	Retener la hipótesis nula.
48	La distribución de H4 es normal con la media 1,50 y la desviación típica 4,09.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
49	La distribución de H5 es normal con la media 24,59 y la desviación típica 6,61.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,088	Retener la hipótesis nula.
50	La distribución de H6 es normal con la media 23,23 y la desviación típica 7,22.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,107	Retener la hipótesis nula.
51	La distribución de I1 es normal con la media 22,73 y la desviación típica 5,78.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,026	Rechazar la hipótesis nula.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
52	La distribución de I2 es normal con la media 24,16 y la desviación típica 5,14.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,420	Retener la hipótesis nula.
53	La distribución de I3 es normal con la media 24,16 y la desviación típica 5,76.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,074	Retener la hipótesis nula.
54	La distribución de I4 es normal con la media 22,68 y la desviación típica 6,99.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,190	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.12 (cont.): Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los glaucomas.

B. Estudio de la normalidad de las variables del mapa de espesor macular:

Al aplicar el Test de Kolmogorov-Smirnov a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas se vio que salvo las variables A5, A6 y A7 el resto seguían una distribución normal (tabla 5.13).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de A1MAC es normal con la media 275,48 y la desviación típica 23,88.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,801	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de A2MAC es normal con la media 277,98 y la desviación típica 29,08.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,727	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de A3MAC es normal con la media 280,34 y la desviación típica 51,51.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,121	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de A4MAC es normal con la media 212,27 y la desviación típica 126,55.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,001	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de A5MAC es normal con la media 243,89 y la desviación típica 91,37.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
6	La distribución de A6MAC es normal con la media 259,34 y la desviación típica 64,37.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,012	Rechazar la hipótesis nula.
7	La distribución de A7MAC es normal con la media 266,20 y la desviación típica 26,86.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,808	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de A8MAC es normal con la media 252,91 y la desviación típica 23,33.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,456	Retener la hipótesis nula.
9	La distribución de B1MAC es normal con la media 265,27 y la desviación típica 21,54.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,432	Retener la hipótesis nula.
10	La distribución de B2MAC es normal con la media 271,93 y la desviación típica 21,27.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,973	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de B3MAC es normal con la media 269,57 y la desviación típica 24,39.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,750	Retener la hipótesis nula.
12	La distribución de B4MAC es normal con la media 302,73 y la desviación típica 24,95.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,344	Retener la hipótesis nula.
13	La distribución de B5MAC es normal con la media 297,93 y la desviación típica 22,36.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,547	Retener la hipótesis nula.
14	La distribución de B6MAC es normal con la media 278,20 y la desviación típica 27,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,901	Retener la hipótesis nula.
15	La distribución de B7MAC es normal con la media 256,75 y la desviación típica 20,19.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,775	Retener la hipótesis nula.
16	La distribución de B8MAC es normal con la media 255,93 y la desviación típica 24,71.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,132	Retener la hipótesis nula.
17	La distribución de C1MAC es normal con la media 259,43 y la desviación típica 17,89.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,545	Retener la hipótesis nula.
18	La distribución de C2MAC es normal con la media 275,55 y la desviación típica 20,22.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,721	Retener la hipótesis nula.
19	La distribución de C3MAC es normal con la media 304,30 y la desviación típica 26,07.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,928	Retener la hipótesis nula.
20	La distribución de C4MAC es normal con la media 325,39 y la desviación típica 29,45.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,479	Retener la hipótesis nula.
21	La distribución de C5MAC es normal con la media 327,86 y la desviación típica 27,26.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,796	Retener la hipótesis nula.
22	La distribución de C6MAC es normal con la media 302,43 y la desviación típica 27,38.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,758	Retener la hipótesis nula.
23	La distribución de C7MAC es normal con la media 261,52 y la desviación típica 17,56.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,777	Retener la hipótesis nula.
24	La distribución de C8MAC es normal con la media 248,91 y la desviación típica 22,20.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,281	Retener la hipótesis nula.
25	La distribución de D1MAC es normal con la media 258,18 y la desviación típica 16,23.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,347	Retener la hipótesis nula.
26	La distribución de D2MAC es normal con la media 281,25 y la desviación típica 19,22.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,542	Retener la hipótesis nula.
27	La distribución de D3MAC es normal con la media 319,34 y la desviación típica 27,54.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,918	Retener la hipótesis nula.
28	La distribución de D4MAC es normal con la media 320,16 y la desviación típica 16,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,985	Retener la hipótesis nula.
29	La distribución de D5MAC es normal con la media 307,75 y la desviación típica 18,71.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,959	Retener la hipótesis nula.
30	La distribución de D6MAC es normal con la media 315,23 y la desviación típica 25,16.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,905	Retener la hipótesis nula.
31	La distribución de D7MAC es normal con la media 266,59 y la desviación típica 17,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,461	Retener la hipótesis nula.
32	La distribución de D8MAC es normal con la media 243,00 y la desviación típica 18,71.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,939	Retener la hipótesis nula.
33	La distribución de E1MAC es normal con la media 251,75 y la desviación típica 15,96.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,569	Retener la hipótesis nula.
34	La distribución de E2MAC es normal con la media 273,66 y la desviación típica 16,09.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,800	Retener la hipótesis nula.
35	La distribución de E3MAC es normal con la media 312,68 y la desviación típica 20,20.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,985	Retener la hipótesis nula.
36	La distribución de E4MAC es normal con la media 307,25 y la desviación típica 18,23.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,947	Retener la hipótesis nula.
37	La distribución de E5MAC es normal con la media 295,75 y la desviación típica 21,57.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,904	Retener la hipótesis nula.
38	La distribución de E6MAC es normal con la media 307,93 y la desviación típica 21,42.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,676	Retener la hipótesis nula.
39	La distribución de E7MAC es normal con la media 265,30 y la desviación típica 19,79.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,357	Retener la hipótesis nula.
40	La distribución de E8MAC es normal con la media 238,25 y la desviación típica 15,56.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,889	Retener la hipótesis nula.
41	La distribución de F1MAC es normal con la media 243,66 y la desviación típica 13,62.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,368	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.13: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas

Resultados

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
42	La distribución de F2MAC es normal con la media 257,59 y desviación típica 13,35.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,828	Retener la hipótesis nula.
43	La distribución de F3MAC es normal con la media 285,64 y desviación típica 16,48.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,284	Retener la hipótesis nula.
44	La distribución de F4MAC es normal con la media 305,64 y desviación típica 18,28.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,926	Retener la hipótesis nula.
45	La distribución de F5MAC es normal con la media 298,91 y desviación típica 19,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,519	Retener la hipótesis nula.
46	La distribución de F6MAC es normal con la media 281,57 y desviación típica 20,51.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,333	Retener la hipótesis nula.
47	La distribución de F7MAC es normal con la media 246,98 y desviación típica 15,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,597	Retener la hipótesis nula.
48	La distribución de F8MAC es normal con la media 231,32 y desviación típica 14,24.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,996	Retener la hipótesis nula.
49	La distribución de G1MAC es normal con la media 233,45 y desviación típica 12,96.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,281	Retener la hipótesis nula.
50	La distribución de G2MAC es normal con la media 242,00 y desviación típica 11,31.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,722	Retener la hipótesis nula.
51	La distribución de G3MAC es normal con la media 257,75 y desviación típica 12,90.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,398	Retener la hipótesis nula.
52	La distribución de G4MAC es normal con la media 267,11 y desviación típica 13,71.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,885	Retener la hipótesis nula.
53	La distribución de G5MAC es normal con la media 266,30 y desviación típica 11,97.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,961	Retener la hipótesis nula.
54	La distribución de G6MAC es normal con la media 254,80 y desviación típica 20,08.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,150	Retener la hipótesis nula.
55	La distribución de G7MAC es normal con la media 234,14 y desviación típica 14,12.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,768	Retener la hipótesis nula.
56	La distribución de G8MAC es normal con la media 224,80 y desviación típica 15,57.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,964	Retener la hipótesis nula.
57	La distribución de H1MAC es normal con la media 225,30 y desviación típica 11,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,865	Retener la hipótesis nula.
58	La distribución de H2MAC es normal con la media 229,70 y desviación típica 11,13.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,570	Retener la hipótesis nula.
59	La distribución de H3MAC es normal con la media 238,20 y desviación típica 13,73.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,138	Retener la hipótesis nula.
60	La distribución de H4MAC es normal con la media 240,64 y desviación típica 12,43.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,969	Retener la hipótesis nula.
61	La distribución de H5MAC es normal con la media 239,11 y desviación típica 11,78.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,842	Retener la hipótesis nula.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
62	La distribución de H6MAC es normal con la media 235,11 y desviación típica 20,14.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,100	Retener la hipótesis nula.
63	La distribución de H7MAC es normal con la media 222,70 y desviación típica 13,45.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,973	Retener la hipótesis nula.
64	La distribución de H8MAC es normal con la media 218,18 y desviación típica 14,50.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,998	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.13 (cont.): Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas

5.2.1.2. NO GLAUCOMAS:

A. Estudio de la normalidad de las variables de la perimetría automatizada:

La aplicación del Test de Kolmogorov-Smirnov a las variables de la perimetría automatizada del grupo control mostró que sólo 4 de las 54 variables siguieron una distribución no normal. Estas fueron: A2, C4, G4 y H4 (tabla 5.14).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión		Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de A1 es normal con la media 25,93 y la desviación típica 5,24.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,053	Retener la hipótesis nula.	12	La distribución de C6 es normal con la media 29,02 y la desviación típica 2,41.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,638	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de A2 es normal con la media 5,93 y la desviación típica 5,93.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,011	Rechazar la hipótesis nula.	13	La distribución de D1 es normal con la media 27,17 y la desviación típica 3,88.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,356	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de B1 es normal con la media 27,59 y la desviación típica 3,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,909	Retener la hipótesis nula.	14	La distribución de D2 es normal con la media 28,98 y la desviación típica 2,44.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,229	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de B2 es normal con la media 28,66 y la desviación típica 2,46.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,879	Retener la hipótesis nula.	15	La distribución de D3 es normal con la media 31,07 y la desviación típica 2,46.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,079	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de B3 es normal con la media 28,71 y la desviación típica 2,56.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,565	Retener la hipótesis nula.	16	La distribución de D4 es normal con la media 31,78 y la desviación típica 1,96.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,083	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de B4 es normal con la media 28,20 y la desviación típica 2,37.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,202	Retener la hipótesis nula.	17	La distribución de D5 es normal con la media 32,17 y la desviación típica 2,12.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,161	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de C1 es normal con la media 28,22 y la desviación típica 2,79.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,571	Retener la hipótesis nula.	18	La distribución de D6 es normal con la media 31,76 y la desviación típica 2,12.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,121	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de C2 es normal con la media 29,56 y la desviación típica 2,20.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,398	Retener la hipótesis nula.	19	La distribución de D7 es normal con la media 29,98 y la desviación típica 1,72.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,113	Retener la hipótesis nula.
9	La distribución de C3 es normal con la media 30,61 y la desviación típica 2,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,137	Retener la hipótesis nula.	20	La distribución de D8 es normal con la media 28,05 y la desviación típica 2,82.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,464	Retener la hipótesis nula.
10	La distribución de C4 es normal con la media 31,17 y la desviación típica 2,02.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,035	Rechazar la hipótesis nula.	21	La distribución de E1 es normal con la media 26,88 y la desviación típica 2,82.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,781	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de C5 es normal con la media 30,59 y la desviación típica 1,79.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,153	Retener la hipótesis nula.					
22	La distribución de E2 es normal con la media 28,29 y la desviación típica 2,46.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,438	Retener la hipótesis nula.	32	La distribución de F4 es normal con la media 32,15 y la desviación típica 1,96.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,292	Retener la hipótesis nula.
23	La distribución de E3 es normal con la media 30,51 y la desviación típica 2,26.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,183	Retener la hipótesis nula.	33	La distribución de F5 es normal con la media 32,46 y la desviación típica 1,94.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,235	Retener la hipótesis nula.
24	La distribución de E4 es normal con la media 32,27 y la desviación típica 2,21.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,126	Retener la hipótesis nula.	34	La distribución de F6 es normal con la media 31,27 y la desviación típica 1,95.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,295	Retener la hipótesis nula.
25	La distribución de E5 es normal con la media 32,41 y la desviación típica 1,86.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,122	Retener la hipótesis nula.	35	La distribución de F7 es normal con la media 29,78 y la desviación típica 1,80.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,059	Retener la hipótesis nula.
26	La distribución de E6 es normal con la media 31,15 y la desviación típica 2,03.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,077	Retener la hipótesis nula.	36	La distribución de F8 es normal con la media 29,34 y la desviación típica 2,10.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,311	Retener la hipótesis nula.
27	La distribución de E7 es normal con la media 30,10 y la desviación típica 1,80.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,118	Retener la hipótesis nula.	37	La distribución de G1 es normal con la media 26,20 y la desviación típica 3,44.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,687	Retener la hipótesis nula.
28	La distribución de E8 es normal con la media 28,58 y la desviación típica 2,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,386	Retener la hipótesis nula.	38	La distribución de G2 es normal con la media 28,85 y la desviación típica 2,30.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,622	Retener la hipótesis nula.
29	La distribución de F1 es normal con la media 26,76 y la desviación típica 2,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,651	Retener la hipótesis nula.	39	La distribución de G3 es normal con la media 29,51 y la desviación típica 2,49.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,112	Retener la hipótesis nula.
30	La distribución de F2 es normal con la media 28,00 y la desviación típica 2,51.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,375	Retener la hipótesis nula.	40	La distribución de G4 es normal con la media 30,54 y la desviación típica 2,04.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,033	Rechazar la hipótesis nula.
31	La distribución de F3 es normal con la media 29,95 y la desviación típica 2,66.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,105	Retener la hipótesis nula.	41	La distribución de G5 es normal con la media 31,10 y la desviación típica 2,29.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,211	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.14: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los no glaucomas.

Resultados

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
42	La distribución de G6 es normal con la media 30,90 y la desviación típica 2,12.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,398	Retener la hipótesis nula.
43	La distribución de G7 es normal con la media 30,15 y la desviación típica 2,07.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,144	Retener la hipótesis nula.
44	La distribución de G8 es normal con la media 28,71 y la desviación típica 2,60.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,498	Retener la hipótesis nula.
45	La distribución de H1 es normal con la media 27,95 y la desviación típica 2,99.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,321	Retener la hipótesis nula.
46	La distribución de H2 es normal con la media 29,27 y la desviación típica 2,67.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,360	Retener la hipótesis nula.
47	La distribución de H3 es normal con la media 25,32 y la desviación típica 5,68.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,071	Retener la hipótesis nula.
48	La distribución de H4 es normal con la media 1,46 y la desviación típica 3,98.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
49	La distribución de H5 es normal con la media 29,41 y la desviación típica 1,94.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,141	Retener la hipótesis nula.
50	La distribución de H6 es normal con la media 29,80 y la desviación típica 2,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,225	Retener la hipótesis nula.
51	La distribución de I1 es normal con la media 27,71 y la desviación típica 3,02.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,759	Retener la hipótesis nula.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
52	La distribución de I2 es normal con la media 28,88 y la desviación típica 2,15.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,266	Retener la hipótesis nula.
53	La distribución de I3 es normal con la media 28,76 y la desviación típica 2,95.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,385	Retener la hipótesis nula.
54	La distribución de I4 es normal con la media 29,24 y la desviación típica 2,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,485	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.14 (cont.): Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables de la perimetría automatizada en el grupo de los no glaucomas.

B. Estudio de la normalidad de las variables del mapa de espesor macular:

Al aplicar el Test de Kolmogorov-Smirnov a las variables del mapa de espesor macular en el grupo control se vio que salvo las variables A4, A5, A8 y H6 el resto seguían una distribución normal (tabla 5.15).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de A1MAC es normal con la media 303,59 y la desviación típica 21,56.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,838	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de A2MAC es normal con la media 313,12 y la desviación típica 25,32.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,978	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de A3MAC es normal con la media 313,10 y la desviación típica 23,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,506	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de A4MAC es normal con la media 247,83 y la desviación típica 115,64.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,000	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de A5MAC es normal con la media 266,95 y la desviación típica 93,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,001	Rechazar la hipótesis nula.
6	La distribución de A6MAC es normal con la media 321,93 y la desviación típica 28,58.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,942	Retener la hipótesis nula.
7	La distribución de A7MAC es normal con la media 319,24 y la desviación típica 23,48.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,958	Retener la hipótesis nula.
8	La distribución de A8MAC es normal con la media 273,85 y la desviación típica 47,76.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,011	Rechazar la hipótesis nula.
9	La distribución de B1MAC es normal con la media 292,93 y la desviación típica 21,45.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,972	Retener la hipótesis nula.
10	La distribución de B2MAC es normal con la media 295,63 y la desviación típica 19,50.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,954	Retener la hipótesis nula.
11	La distribución de B3MAC es normal con la media 305,88 y la desviación típica 19,44.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,977	Retener la hipótesis nula.
12	La distribución de B4MAC es normal con la media 313,85 y la desviación típica 18,70.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,926	Retener la hipótesis nula.
13	La distribución de B5MAC es normal con la media 313,22 y la desviación típica 17,27.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,818	Retener la hipótesis nula.
14	La distribución de B6MAC es normal con la media 308,46 y la desviación típica 25,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,860	Retener la hipótesis nula.
15	La distribución de B7MAC es normal con la media 304,54 y la desviación típica 22,97.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,890	Retener la hipótesis nula.
16	La distribución de B8MAC es normal con la media 295,61 y la desviación típica 20,19.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,990	Retener la hipótesis nula.
17	La distribución de C1MAC es normal con la media 281,56 y la desviación típica 17,98.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,981	Retener la hipótesis nula.
18	La distribución de C2MAC es normal con la media 293,29 y la desviación típica 18,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,943	Retener la hipótesis nula.
19	La distribución de C3MAC es normal con la media 321,27 y la desviación típica 19,03.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,982	Retener la hipótesis nula.
20	La distribución de C4MAC es normal con la media 346,10 y la desviación típica 19,49.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,972	Retener la hipótesis nula.
21	La distribución de C5MAC es normal con la media 348,24 y la desviación típica 17,28.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,713	Retener la hipótesis nula.
22	La distribución de C6MAC es normal con la media 325,10 y la desviación típica 23,15.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,828	Retener la hipótesis nula.
23	La distribución de C7MAC es normal con la media 291,76 y la desviación típica 18,79.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,861	Retener la hipótesis nula.
24	La distribución de C8MAC es normal con la media 289,73 y la desviación típica 21,09.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,996	Retener la hipótesis nula.
25	La distribución de D1MAC es normal con la media 276,78 y la desviación típica 17,87.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,845	Retener la hipótesis nula.
26	La distribución de D2MAC es normal con la media 298,99 y la desviación típica 20,61.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,997	Retener la hipótesis nula.
27	La distribución de D3MAC es normal con la media 338,46 y la desviación típica 20,67.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,992	Retener la hipótesis nula.
28	La distribución de D4MAC es normal con la media 331,20 y la desviación típica 20,50.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,434	Retener la hipótesis nula.
29	La distribución de D5MAC es normal con la media 324,10 y la desviación típica 22,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,961	Retener la hipótesis nula.
30	La distribución de D6MAC es normal con la media 339,44 y la desviación típica 22,39.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,533	Retener la hipótesis nula.
31	La distribución de D7MAC es normal con la media 290,22 y la desviación típica 18,81.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,625	Retener la hipótesis nula.
32	La distribución de D8MAC es normal con la media 275,98 y la desviación típica 17,89.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,999	Retener la hipótesis nula.
33	La distribución de E1MAC es normal con la media 266,95 y la desviación típica 17,46.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,967	Retener la hipótesis nula.
34	La distribución de E2MAC es normal con la media 292,49 y la desviación típica 25,09.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,807	Retener la hipótesis nula.
35	La distribución de E3MAC es normal con la media 328,59 y la desviación típica 24,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,799	Retener la hipótesis nula.
36	La distribución de E4MAC es normal con la media 320,02 y la desviación típica 18,78.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,923	Retener la hipótesis nula.
37	La distribución de E5MAC es normal con la media 315,85 y la desviación típica 20,69.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,868	Retener la hipótesis nula.
38	La distribución de E6MAC es normal con la media 334,54 y la desviación típica 23,73.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,709	Retener la hipótesis nula.
39	La distribución de E7MAC es normal con la media 293,59 y la desviación típica 19,43.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,619	Retener la hipótesis nula.
40	La distribución de E8MAC es normal con la media 264,46 y la desviación típica 15,63.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,968	Retener la hipótesis nula.
41	La distribución de F1MAC es normal con la media 254,98 y la desviación típica 14,96.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,990	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.15: Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas.

Resultados

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión		Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
42	La distribución de F2MAC es normal con la media 271,34 y la desviación típica 19,56.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,986	Retener la hipótesis nula.	52	La distribución de G4MAC es normal con la media 282,24 y la desviación típica 21,35.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,825	Retener la hipótesis nula.
43	La distribución de F3MAC es normal con la media 301,15 y la desviación típica 22,17.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,775	Retener la hipótesis nula.	53	La distribución de G5MAC es normal con la media 284,61 y la desviación típica 20,55.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,913	Retener la hipótesis nula.
44	La distribución de F4MAC es normal con la media 323,61 y la desviación típica 21,34.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,724	Retener la hipótesis nula.	54	La distribución de G6MAC es normal con la media 270,54 y la desviación típica 17,51.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,973	Retener la hipótesis nula.
45	La distribución de F5MAC es normal con la media 325,80 y la desviación típica 20,48.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,712	Retener la hipótesis nula.	55	La distribución de G7MAC es normal con la media 251,24 y la desviación típica 15,48.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,964	Retener la hipótesis nula.
46	La distribución de F6MAC es normal con la media 307,24 y la desviación típica 23,81.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,840	Retener la hipótesis nula.	56	La distribución de G8MAC es normal con la media 243,32 y la desviación típica 14,91.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,721	Retener la hipótesis nula.
47	La distribución de F7MAC es normal con la media 268,80 y la desviación típica 17,15.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,855	Retener la hipótesis nula.	57	La distribución de H1MAC es normal con la media 235,12 y la desviación típica 12,13.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,923	Retener la hipótesis nula.
48	La distribución de F8MAC es normal con la media 252,85 y la desviación típica 15,25.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,973	Retener la hipótesis nula.	58	La distribución de H2MAC es normal con la media 238,63 y la desviación típica 15,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,916	Retener la hipótesis nula.
49	La distribución de G1MAC es normal con la media 243,93 y la desviación típica 13,77.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,998	Retener la hipótesis nula.	59	La distribución de H3MAC es normal con la media 247,54 y la desviación típica 17,18.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,808	Retener la hipótesis nula.
50	La distribución de G2MAC es normal con la media 253,61 y la desviación típica 17,11.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,827	Retener la hipótesis nula.	60	La distribución de H4MAC es normal con la media 252,10 y la desviación típica 18,89.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,867	Retener la hipótesis nula.
51	La distribución de G3MAC es normal con la media 269,95 y la desviación típica 19,75.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,980	Retener la hipótesis nula.	61	La distribución de H5MAC es normal con la media 255,46 y la desviación típica 18,99.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,722	Retener la hipótesis nula.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
62	La distribución de H6MAC es normal con la media 242,29 y la desviación típica 41,68.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,002	Rechazar la hipótesis nula.
63	La distribución de H7MAC es normal con la media 238,56 y la desviación típica 12,65.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	,923	Retener la hipótesis nula.
64	La distribución de H8MAC es normal con la media 233,10 y la desviación típica 13,12.	Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra	1,000	Retener la hipótesis nula.

Tabla 5.15 (cont.): Test de Kolmogorov-Smirnov aplicado a las variables del mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas.

5.2.2. ANÁLISIS FACTORIAL:

El método análisis factorial utilizado fue el de componentes principales. Se utilizó la medida de la adecuación muestral Kaiser-Mayer-Olkin para contrastar que las correlaciones parciales entre las variables eran lo suficientemente pequeñas. Una vez calculados los componentes principales, para facilitar la interpretación de los resultados se realizó una rotación ortogonal de éstos (rotación varimax). Cada variable se asignó a la región o área para la que presentaba mayor coeficiente de carga.

El test de Kolmorov-Smirnov reveló que muchas de las variables del estudio no seguían una distribución normal. Para determinar los componentes principales no se necesita que las variables aleatorias tengan ninguna distribución particular, solo sus varianzas y covarianzas. Si las variables son normales, sin embargo, los componentes principales serán también normales (la suma de variables aleatorias normales es una variable normal) y estadísticamente independientes (las variables normales no correlacionadas son necesariamente independientes).

5.2.2.1. ANÁLISIS FACTORIAL DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA:

En el análisis factorial de la perimetría automatizada se tomaron como variables los valores absolutos de los puntos umbral medidos en dB. Se excluyeron de este análisis los puntos correspondientes a la mancha ciega (H3 y H4).

Para determinar el número de componentes principales en cada caso se prescindió de los componentes principales cuya varianza fue menor que 1, es decir menor que la varianza de una variable original estandarizada. Con los componentes principales seleccionados en cada caso se explicó una parte importante de la suma de varianzas de las variables originales.

A. Análisis factorial de la perimetría automatizada en Glaucomas:

El estadístico KMO fue 0,87 para el análisis factorial de los puntos del hemicampo superior y 0,85 para el análisis factorial del hemicampo inferior.

El análisis factorial determinó 4 componentes del campo visual para el hemicampo superior y 4 componentes para el hemicampo inferior.

Resultados

La varianza total acumulada explicada con los 4 componentes del hemicampo superior fue de 84,97% y la varianza total acumulada explicada con los 4 componentes del hemicampo inferior fue de 84,03% (tablas 5.16 y 5.17).

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	17,557	65,027	65,027	17,557	65,027	65,027	7,801	28,891	28,891
2	2,934	10,868	75,895	2,934	10,868	75,895	7,056	26,133	55,024
3	1,328	4,920	80,815	1,328	4,920	80,815	6,460	23,928	78,952
4	1,121	4,154	84,968	1,121	4,154	84,968	1,624	6,017	84,968
5	,646	2,393	87,362						
6	,578	2,142	89,504						
7	,495	1,834	91,338						
8	,463	1,714	93,052						
9	,313	1,161	94,213						
10	,286	1,058	95,270						
11	,211	,783	96,053						
12	,201	,744	96,798						
13	,148	,550	97,347						
14	,128	,475	97,822						
15	,118	,438	98,260						
16	,094	,348	98,608						
17	,083	,306	98,914						
18	,071	,263	99,178						
19	,052	,192	99,370						
20	,045	,166	99,535						
21	,040	,149	99,685						
22	,027	,099	99,783						
23	,019	,072	99,856						
24	,014	,053	99,908						
25	,012	,043	99,952						
26	,007	,026	99,978						
27	,006	,022	100,000						

Tabla 5.16: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo superior del grupo de los glaucomas.

Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 4 componentes seleccionados del hemicampo superior.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	16,230	60,110	60,110	16,230	60,110	60,110	7,601	28,150	28,150
2	2,911	10,781	70,891	2,911	10,781	70,891	7,500	27,777	55,927
3	2,339	8,663	79,553	2,339	8,663	79,553	5,176	19,172	75,099
4	1,210	4,482	84,035	1,210	4,482	84,035	2,413	8,936	84,035
5	,910	3,370	87,405						
6	,698	2,587	89,991						
7	,461	1,708	91,699						
8	,368	1,362	93,061						
9	,333	1,232	94,292						
10	,275	1,019	95,312						
11	,253	,936	96,248						
12	,196	,727	96,974						
13	,165	,613	97,587						
14	,130	,483	98,070						
15	,110	,408	98,478						
16	,096	,355	98,833						
17	,063	,233	99,066						
18	,055	,204	99,271						
19	,047	,173	99,444						
20	,036	,134	99,578						
21	,035	,128	99,706						
22	,023	,086	99,791						
23	,019	,072	99,863						
24	,013	,049	99,912						
25	,011	,040	99,951						
26	,008	,031	99,983						
27	,005	,017	100,000						

Tabla 5.17: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo inferior del grupo de los glaucomas.

Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 4 componentes seleccionados del hemicampo inferior.

El análisis factorial del hemicampo superior reveló 4 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 4 regiones o áreas del campo visual. La región 1 comprendió los puntos: A1, B1, B2, C1, C2, C1. D1, D2, D3, E2 y F2; la región 2 comprendió los siguientes puntos: E1, F1, G1, G2, H1,

Resultados

H2, I1 e I2; la región 3 comprendió los siguientes puntos: D4, E3, E4, F3, G3 y G4; y la región 4 comprendió el punto F4 (tabla 5.18 y figura 5.7).

El análisis factorial del hemicampo inferior reveló 4 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 4 regiones o áreas del campo visual. La región 1 comprendió los puntos: A2, B3, B4, C4, C5, C6, D5, D6 y D7; la región 2 comprendió los puntos: D8, E7, E8, F7, F8, G7, G8 y H6, la región 3 comprendió los puntos: E5, E6, F5, F6, G5, G6 y H5 y la región 4 comprendió los puntos: I3 e I4 (tabla 5.19 y figura 5.7).

	Componente			
	1	2	3	4
A1	,719	,280	,376	,051
B1	,767	,387	,322	,110
B2	,780	,241	,443	,045
C1	,802	,467	,194	,173
C2	,814	,389	,259	,245
C3	,715	,228	,599	-,003
D1	,618	,607	,118	,324
D2	,732	,429	,389	,130
D3	,663	,302	,576	,074
D4	,423	,196	,800	,112
E1	,629	,630	,188	,064
E2	,709	,579	,273	,143
E3	,559	,259	,757	,033
E4	,168	-,035	,729	,403
F1	,514	,742	,257	,026
F2	,560	,520	,488	,014
F3	,363	,253	,834	,096
F4	,208	,077	,274	,864
G1	,301	,816	,276	-,104
G2	,449	,724	,372	,195
G3	,239	,371	,836	-,064
G4	,205	,011	,777	,487
H1	,349	,772	,261	-,005
H2	,210	,798	,364	,078
I1	,354	,713	-,012	-,277
I2	,174	,775	-,035	,233

Tabla 5.18: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo superior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor coeficiente de carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

	Componente			
	1	2	3	4
A2	,648	,266	-,142	,568
B4	,775	,322	,098	,235
B3	,827	,200	-,120	,422
C4	,896	,167	,075	,141
C5	,868	,278	,310	,068
C6	,661	,595	,167	,122
D5	,774	,172	,536	,005
D6	,720	,360	,467	-,075
D7	,764	,406	,248	,049
D8	,425	,638	-,032	,369
E5	,221	,178	,872	,044
E6	,567	,486	,586	-,109
E7	,634	,637	,309	,166
E8	,274	,832	,179	,311
F5	,087	,216	,884	,128
F6	,539	,432	,612	-,004
F7	,530	,679	,295	,034
F8	,317	,802	,289	,238
G5	-,064	,138	,775	,402
G6	,360	,574	,674	,040
G7	,279	,821	,365	,137
G8	,358	,836	,232	,106
H5	,208	,631	,675	,107
H6	,287	,825	,312	,162
I3	,070	,476	,178	,734
I4	,030	,604	,198	,649

Tabla 5.19: Matriz de coeficientes de carga del hemisferio inferior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

Resultados

		G1	F1	E1	D1			
	H1	G2	F2	E2	D2	C1		
I1	H2	G3	F3	E3	D3	C2	B1	
I2		G4	F4	E4	D4	C3	B2	A1
I3		G5	F5	E5	D5	C4	B3	A2
I4	H5	G6	F6	E6	D6	C5	B4	
	H6	G7	F7	E7	D7	C6		
		G8	F8	E8	D8			

Representación gráfica de los puntos de la perimetría automatizada

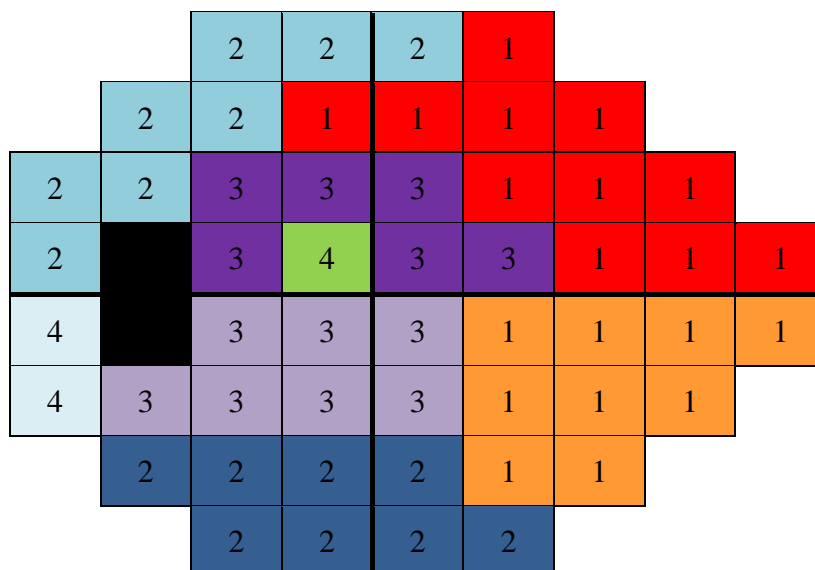


Figura 5.7: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el campo visual en el grupo de los glaucomas. 4 regiones para el hemisferio superior (1, 2, 3 y 4) y 4 regiones para el hemisferio inferior (1, 2, 3 y 4).

B. Análisis factorial de la perimetría automatizada en controles:

El estadístico KMO fue 0,89 para el análisis factorial de los puntos del hemisferio superior y 0,85 para el análisis factorial del hemisferio inferior.

El análisis factorial determinó 3 componentes del campo visual para el hemisferio superior y 5 componentes para el hemisferio inferior.

La varianza total acumulada explicada con los 3 componentes del hemisferio superior fue de 77,6% y la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes del hemisferio inferior fue de 79,43% (tablas 5.20 y 5.21).

Resultados

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	17,804	68,478	68,478	17,804	68,478	68,478	7,760	29,847	29,847
2	1,291	4,966	73,444	1,291	4,966	73,444	7,193	27,665	57,511
3	1,080	4,155	77,599	1,080	4,155	77,599	5,223	20,087	77,599
4	,896	3,445	81,044						
5	,694	2,671	83,715						
6	,559	2,151	85,866						
7	,516	1,983	87,849						
8	,431	1,656	89,505						
9	,346	1,331	90,836						
10	,338	1,299	92,136						
11	,315	1,210	93,346						
12	,303	1,164	94,510						
13	,249	,959	95,469						
14	,225	,867	96,336						
15	,204	,784	97,120						
16	,163	,628	97,748						
17	,135	,520	98,268						
18	,124	,477	98,745						
19	,085	,328	99,074						
20	,053	,203	99,277						
21	,050	,193	99,469						
22	,042	,162	99,631						
23	,036	,137	99,768						
24	,025	,097	99,865						
25	,019	,075	99,940						
26	,016	,060	100,000						

Tabla 5.20: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo superior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 3 componentes seleccionados del hemicampo superior.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	15,419	59,305	59,305	15,419	59,305	59,305	7,019	26,997	26,997
2	1,611	6,196	65,501	1,611	6,196	65,501	6,158	23,683	50,681
3	1,507	5,795	71,296	1,507	5,795	71,296	3,817	14,681	65,362
4	1,114	4,283	75,579	1,114	4,283	75,579	2,027	7,796	73,158
5	1,002	3,854	79,432	1,002	3,854	79,432	1,631	6,275	79,432
6	,752	2,891	82,324						
7	,702	2,698	85,022						
8	,640	2,460	87,482						
9	,465	1,790	89,272						
10	,436	1,678	90,950						
11	,391	1,502	92,452						
12	,333	1,280	93,731						
13	,274	1,053	94,785						
14	,256	,984	95,769						
15	,227	,874	96,643						
16	,186	,715	97,358						
17	,146	,560	97,918						
18	,136	,522	98,439						
19	,096	,368	98,807						
20	,086	,333	99,140						
21	,067	,259	99,398						
22	,044	,171	99,569						
23	,037	,144	99,713						
24	,030	,116	99,829						
25	,027	,102	99,931						
26	,018	,069	100,000						

Tabla 5.21: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado al hemicampo inferior del grupo del grupo control.

Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados del hemicampo inferior.

El análisis factorial del hemicampo superior reveló 3 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 3 regiones o áreas del campo visual. La región 1 comprendió los puntos: D1, E1, E2, E3, F1, F2, G1, H1, I1; la región 2 comprendió los siguientes puntos: D2, D3, D4, E4, F3, F4, G2, G3,

Resultados

G4, H2 e I2; y la región 3 comprendió los siguientes puntos: A1, B1, B2, C2 y C3; (tabla 5.22 y figura 5.8).

El análisis factorial del hemicampo inferior reveló 5 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 5 regiones o áreas del campo visual. La región 1 comprendió los puntos: D6, E5, E6, E7, F5, F6, F7, G5 y G6; La región 2 comprendió los puntos: B3, B4, C4, C5, C6, D5, D7, D8, E8 y G8; la región 3 comprendió los puntos: G7, H5, H6, I3 e I4; la región 4 comprendió el punto: A2 y la región 5 comprendió el punto F8 (tabla 5.23 y figura 5.8).

	Componente		
	1	2	3
A1	,338	,181	,660
B1	,440	,233	,763
B2	,231	,252	,850
C1	,605	,447	,476
C2	,474	,427	,549
C3	,177	,501	,753
D1	,711	,428	,369
D2	,605	,624	,280
D3	,556	,631	,468
D4	,364	,673	,479
E1	,806	,271	,370
E2	,710	,570	,098
E3	,615	,555	,372
E4	,483	,641	,157
F1	,834	,237	,315
F2	,691	,318	,359
F3	,567	,643	,334
F4	,367	,721	,305
G1	,636	,344	,487
G2	,490	,506	,439
G3	,345	,838	,204
G4	,147	,726	,348
H1	,678	,553	,284
H2	,498	,611	,263
I1	,693	,416	,331
I2	,313	,567	,362

Tabla 5.22: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo superior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

	Componente				
	1	2	3	4	5
A2	,048	,122	,186	,810	,234
B3	,448	,587	,040	,476	,053
B4	,463	,625	,021	,392	,172
C4	,417	,672	,239	,439	-,134
C5	,484	,611	,388	,276	-,029
C6	,223	,817	,191	,002	,071
D5	,409	,671	,411	,257	-,046
D6	,709	,517	,293	,077	,099
D7	,565	,669	-,021	-,216	,097
D8	,201	,591	,385	,038	,181
E5	,684	,482	,368	,124	,060
E6	,755	,467	,221	-,083	,177
E7	,715	,490	,187	-,088	,177
E8	,090	,651	,337	,230	,347
F5	,707	,376	,364	,136	,117
F6	,821	,130	,258	,147	,144
F7	,639	,408	,266	,282	-,077
F8	,252	,115	,156	,245	,880
G5	,778	,264	,245	,269	,188
G6	,729	,058	,407	,182	,256
G7	,496	,473	,529	,166	,093
G8	,323	,607	,319	,348	,280
H5	,297	,048	,724	,284	-,019
H6	,427	,339	,547	-,008	,454
I3	,195	,338	,781	,069	,101
I4	,337	,230	,681	,026	,247

Tabla 5.23: Matriz de coeficientes de carga del hemicampo inferior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

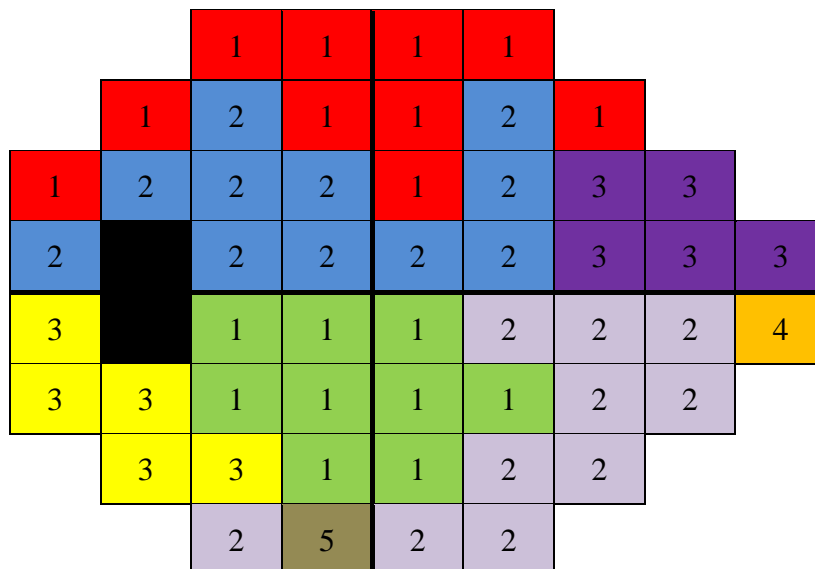


Figura 5.8: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el campo visual en el grupo del grupo control. Tres regiones para el hemicampo superior (1, 2 y 3) y cinco regiones para el hemicampo inferior (1, 2, 3, 4 y 5).

5.2.2.2. ANÁLISIS FACTORIAL DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR:

El análisis factorial del mapa de espesor macular se realizó a partir de los valores absolutos del espesor macular medio (micras) dado para cada cuadrado de 3° x 3° de la rejilla de 8 x 8. Para determinar el número de componentes principales en cada caso, al igual que en la perimetría automatizada, se prescindió de los componentes principales cuya varianza fue menor que 1.

A. Análisis factorial del mapa de espesor macular en glaucomas:

El estadístico KMO fue 0,83 para el análisis factorial de la hemirrejilla superior y 0,75 para el análisis factorial de la hemirrejilla inferior.

El análisis factorial determinó 5 componentes para la hemirrejilla superior y 7 componentes para la hemirrejilla inferior.

La varianza total acumulada explicada con los 5 factores obtenidos para la hemirrejilla superior fue de 85,93% y la varianza total acumulada explicada con los 7 factores obtenidos para la hemirrejilla inferior fue de 87,39% (tablas 5.24 y 5.25).

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	18,942	59,194	59,194	18,942	59,194	59,194	9,010	28,156	28,156
2	3,939	12,309	71,504	3,939	12,309	71,504	8,653	27,040	55,196
3	2,011	6,284	77,788	2,011	6,284	77,788	4,656	14,550	69,746
4	1,447	4,523	82,311	1,447	4,523	82,311	3,469	10,839	80,585
5	1,157	3,616	85,926	1,157	3,616	85,926	1,709	5,341	85,926
6	,988	3,088	89,014						
7	,672	2,099	91,114						
8	,553	1,729	92,843						
9	,371	1,160	94,003						
10	,315	,985	94,988						
11	,285	,891	95,879						
12	,265	,828	96,707						
13	,193	,602	97,309						
14	,149	,467	97,776						
15	,128	,400	98,176						
16	,106	,330	98,506						
17	,083	,258	98,764						
18	,080	,249	99,013						
19	,077	,240	99,252						
20	,058	,181	99,433						
21	,041	,129	99,562						
22	,029	,092	99,654						
23	,026	,080	99,734						
24	,022	,068	99,802						
25	,018	,057	99,859						
26	,011	,036	99,895						
27	,010	,032	99,928						
28	,008	,026	99,954						
29	,006	,019	99,973						
30	,004	,012	99,984						
31	,003	,009	99,994						
32	,002	,006	100,000						

Tabla 5.24: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla superior del grupo de los glaucomas.

Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados de la hemirrejilla superior.

Resultados

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	14,993	46,853	46,853	14,993	46,853	46,853	7,040	21,999	21,999
2	4,135	12,923	59,776	4,135	12,923	59,776	7,000	21,874	43,873
3	3,201	10,004	69,780	3,201	10,004	69,780	5,347	16,710	60,583
4	2,176	6,799	76,579	2,176	6,799	76,579	3,534	11,044	71,627
5	1,372	4,287	80,866	1,372	4,287	80,866	1,866	5,830	77,457
6	1,062	3,319	84,185	1,062	3,319	84,185	1,856	5,801	83,258
7	1,026	3,207	87,392	1,026	3,207	87,392	1,323	4,135	87,392
8	,694	2,168	89,560						
9	,615	1,922	91,483						
10	,556	1,739	93,221						
11	,429	1,340	94,561						
12	,332	1,037	95,599						
13	,269	,841	96,440						
14	,244	,762	97,202						
15	,202	,630	97,832						
16	,146	,455	98,287						
17	,117	,366	98,653						
18	,091	,283	98,936						
19	,084	,264	99,200						
20	,055	,171	99,371						
21	,050	,157	99,528						
22	,046	,142	99,670						
23	,024	,076	99,746						
24	,022	,068	99,815						
25	,017	,052	99,867						
26	,011	,033	99,900						
27	,010	,032	99,932						
28	,007	,023	99,955						
29	,005	,016	99,971						
30	,004	,013	99,984						
31	,003	,008	99,992						
32	,003	,008	100,000						

Tabla 5.25: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla inferior del grupo de los glaucomas.

Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 7 componentes seleccionados de la hemirrejilla inferior.

El análisis factorial de la hemirrejilla superior reveló 5 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 5 regiones o áreas del mapa de espesor macular. La región 1 comprendió los puntos: B2, B3, B4, C2, C3, C4, D2, D3, E2, E3 y F3; La región 2 comprendió los siguientes puntos: E1, F1, F2, G1, G2, G3, G4, H1, H2, H3 y H4; la región 3 comprendió los siguientes puntos: A1, A2, B1, C1 y D1; la región 4 comprendió los siguientes puntos: D4, E4 y F4; y la región 5 comprendió los siguientes puntos: A3 y A4 (tabla 5.26 y figura 5.9).

El análisis factorial de la hemirrejilla inferior reveló 7 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 7 regiones o áreas del mapa de espesor macular. La región 1 comprendió los puntos: E8, F7, F8, G5, G7, G8, H5, H7 y H8; La región 2 comprendió los puntos: A7, A8, B7, B8, C7, C8 y D8, La región 3 comprendió los puntos: B6, C6, D6, E6, F6, G6, y H6; La región 4 comprendió los puntos: B5, C5 y D5; La región 5 comprendió los puntos: E5 y F5; la región 6 comprendió los puntos: A5 y A6 y la región 7 comprendió los puntos: D7 y E7 (tabla 5.27 y figura 5.9).

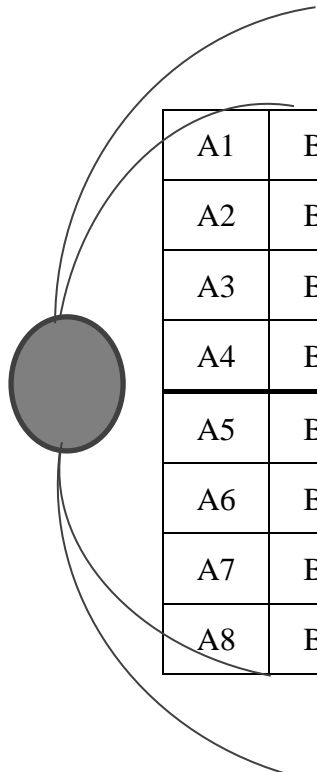
Resultados

	Componente				
	1	2	3	4	5
A1	,287	,168	,806	,214	-,016
A2	,451	,184	,805	,158	,183
A3	,331	,232	,135	,226	,589
A4	,065	,094	,187	,007	,838
B1	,279	,270	,858	,155	,171
B2	,709	,192	,599	,108	,191
B3	,832	,127	,357	,258	-,074
B4	,788	,114	,235	,360	,032
C1	,478	,393	,688	,140	,260
C2	,846	,242	,412	,103	,111
C3	,825	,072	,284	,189	,175
C4	,627	-,001	,102	,051	,247
D1	,471	,556	,569	,123	,273
D2	,868	,277	,311	,066	,111
D3	,713	,297	,035	,372	,353
D4	,309	,247	,312	,721	,107
E1	,467	,750	,361	,062	,144
E2	,792	,474	,230	,114	,073
E3	,820	,312	,160	,363	-,052
E4	,250	,244	,367	,750	,178
F1	,280	,808	,349	,053	,090
F2	,613	,682	,263	,165	-,005
F3	,749	,429	,154	,394	-,099
F4	,426	,319	,020	,769	-,020
G1	,140	,849	,284	,047	,008
G2	,343	,840	,211	,173	,013
G3	,295	,674	,241	,447	,077
G4	,288	,644	,072	,612	,082
H1	,126	,855	,167	,019	,046
H2	,115	,899	,023	,202	,074
H3	,049	,878	,022	,334	,136
H4	,037	,828	,019	,349	,204

Tabla 5.26: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla superior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

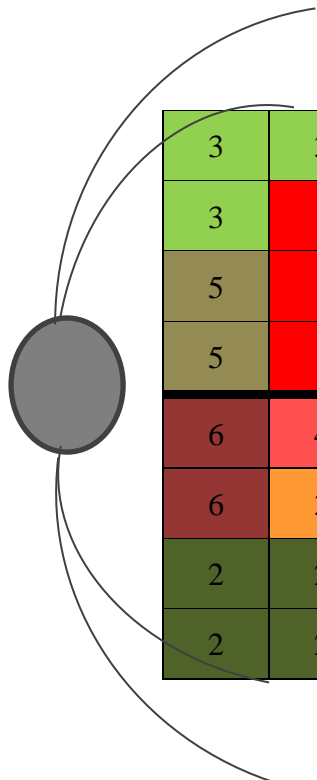
	Componente						
	1	2	3	4	5	6	7
A5	,041	,025	,094	,059	,049	,908	,012
A6	,094	,336	,353	,115	,009	,700	,138
A7	,077	,943	,168	,105	-,021	,032	-,035
A8	,233	,785	,075	,165	,015	-,020	,118
B5	,113	,144	,179	,892	,049	,055	,107
B6	,052	,285	,706	,567	-,007	,167	,084
B7	,138	,850	,123	,179	,106	,180	,177
B8	,220	,906	,107	-,039	,034	-,021	-,090
C5	,113	,101	,142	,855	,078	-,019	,048
C6	,075	,213	,731	,556	,042	,180	,179
C7	,281	,686	,148	,204	,148	,297	,426
C8	,411	,847	,093	,050	-,027	,073	-,031
D5	,297	,197	,058	,575	,420	,144	-,460
D6	,055	,175	,765	,521	,098	,192	,097
D7	,292	,563	,198	,188	,230	,210	,564
D8	,544	,731	,130	,205	-,037	,079	,034
E5	,224	,283	,079	,515	,549	,299	-,282
E6	,071	,200	,836	,311	,190	,200	,113
E7	,261	,424	,052	,282	,059	,196	,428
E8	,661	,656	,105	,173	-,008	,187	-,026
F5	,185	-,024	,149	,102	,903	,005	,094
F6	,294	,088	,844	-,010	,247	,038	,104
F7	,740	,436	,185	,059	,055	,059	,295
F8	,768	,539	,109	,135	,092	,109	,004
G5	,672	,028	,259	,086	,492	-,017	,141
G6	,379	,091	,889	-,021	-,024	,021	-,043
G7	,856	,333	,141	,066	-,006	,078	,166
G8	,854	,390	,120	,145	,035	,066	-,029
H5	,765	,019	,371	,131	,289	,047	-,025
H6	,351	,043	,892	-,048	-,034	,013	-,177
H7	,886	,178	,170	,036	,080	,062	,033
H8	,882	,206	,194	,091	,113	-,072	-,081

Tabla 5.27: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla inferior, grupo de los glaucomas. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.



A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2	H2
A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
A4	B4	C4	D4	E4	F4	G4	H4
A5	B5	C5	D5	E5	F5	G5	H5
A6	B6	C6	D6	E6	F6	G6	H6
A7	B7	C7	D7	E7	F7	G7	H7
A8	B8	C8	D8	E8	F8	G8	H8

Representación gráfica de la numeración que se ha adjudicado a cada cuadrado de 3° x 3° de la trama de 8 x 8 del mapa de espesor macular.



3	3	3	3	2	2	2	2
3	1	1	1	1	2	2	2
5	1	1	1	1	1	2	2
5	1	1	4	4	4	2	2
6	4	4	4	5	5	1	1
6	3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	7	7	1	1	1
2	2	2	2	1	1	1	1

Figura 5.9: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el mapa de espesor macular en el grupo de los glaucomas. 5 regiones para la hemirrejilla superior (1, 2, 3, 4 y 5) y 7 regiones para la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7).

B. Análisis factorial del mapa de espesor macular en el grupo control:

El estadístico KMO fue 0,87 para el análisis factorial de la hemirrejilla superior y 0,7 para el análisis factorial de la hemirrejilla inferior.

El análisis factorial determinó 3 componentes para la hemirrejilla superior y 5 componentes para la hemirrejilla inferior.

La varianza total acumulada explicada con los 3 componentes obtenidos para la hemirrejilla superior fue de 85,15% y la varianza total acumulada con los 5 componentes obtenidos para la hemirrejilla inferior fue de 85,29% (tablas 5.28 y 5.29).

Resultados

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	24,922	77,882	77,882	24,922	77,882	77,882	16,707	52,208	52,208
2	1,223	3,821	81,703	1,223	3,821	81,703	8,454	26,418	78,627
3	1,104	3,451	85,154	1,104	3,451	85,154	2,089	6,528	85,154
4	,958	2,994	88,149						
5	,909	2,841	90,989						
6	,715	2,234	93,224						
7	,447	1,398	94,622						
8	,382	1,194	95,816						
9	,257	,802	96,619						
10	,206	,645	97,264						
11	,182	,570	97,833						
12	,124	,388	98,222						
13	,101	,316	98,537						
14	,095	,298	98,835						
15	,076	,239	99,074						
16	,060	,187	99,262						
17	,048	,150	99,412						
18	,039	,121	99,533						
19	,031	,098	99,632						
20	,026	,080	99,712						
21	,023	,071	99,783						
22	,020	,062	99,846						
23	,012	,039	99,884						
24	,009	,029	99,913						
25	,008	,025	99,938						
26	,006	,018	99,956						
27	,005	,016	99,973						
28	,004	,012	99,985						
29	,002	,006	99,991						
30	,001	,004	99,995						
31	,001	,003	99,998						
32	,001	,002	100,000						

Tabla 5.28: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla superior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 3 componentes seleccionados de la hemirrejilla superior.

Componente	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción			Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación		
	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado	Total	% de la varianza	% acumulado
1	21,009	65,653	65,653	21,009	65,653	65,653	9,484	29,638	29,638
2	2,441	7,628	73,280	2,441	7,628	73,280	8,216	25,674	55,312
3	1,506	4,705	77,985	1,506	4,705	77,985	6,767	21,148	76,461
4	1,262	3,944	81,929	1,262	3,944	81,929	1,466	4,581	81,041
5	1,075	3,360	85,290	1,075	3,360	85,290	1,359	4,248	85,290
6	,937	2,929	88,218						
7	,779	2,436	90,654						
8	,611	1,908	92,562						
9	,459	1,434	93,996						
10	,356	1,112	95,108						
11	,319	,997	96,105						
12	,295	,921	97,026						
13	,192	,599	97,625						
14	,164	,514	98,139						
15	,132	,414	98,553						
16	,099	,309	98,862						
17	,079	,248	99,110						
18	,062	,194	99,304						
19	,047	,148	99,451						
20	,045	,141	99,592						
21	,031	,096	99,689						
22	,024	,074	99,762						
23	,018	,055	99,817						
24	,014	,045	99,862						
25	,013	,042	99,904						
26	,009	,029	99,933						
27	,008	,026	99,959						
28	,006	,019	99,978						
29	,004	,011	99,990						
30	,002	,007	99,997						
31	,001	,002	99,999						
32	,000	,001	100,000						

Tabla 5.29: Varianza total explicada con el método de extracción análisis de componentes principales aplicado a la hemirrejilla inferior del grupo control. Señalada en verde se encuentra la varianza total acumulada explicada con los 5 componentes seleccionados de la hemirrejilla inferior.

Resultados

El análisis factorial de la hemirrejilla superior reveló 3 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 3 regiones o áreas del mapa de espesor macular. La región 1 comprendió los puntos: A1, A2, A3, B1, B2, B3, B4, C1, C2, D1, D2, E1, E2, E3, F1, F2, F3, G1, G2, G3, G4, H1, H2, H3 y H4; la región 2 comprendió los siguientes puntos: C3, C4, D3, D4, E4 y F4; y la región 3 comprendió el punto A4 (tabla 5.30 y figura 5.10).

El análisis factorial de la hemirrejilla inferior reveló 5 componentes. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a 5 regiones o áreas del mapa de espesor macular. La región 1 comprendió los puntos: A6, A7, A8, B7, B8, C8, D8, E8, F5, F8, G5, G8, H5 y H8; la región 2 comprendió los puntos: B5, B6, C5, C6, D5, D6, E5, E6 y F6; la región 3 comprendió los puntos: C7, D7, E7, F7, G6, G7, H7 y la región 5 comprendió el punto: H5. La región 4 no mostró ninguna variable con mayor coeficiente de carga que el resto (tabla 5.31 y figura 5.10).

	Componente		
	1	2	3
A1	,720	,322	,087
A2	,858	,336	,024
A3	,764	,513	,098
A4	-,016	-,062	,704
B1	,879	,274	-,080
B2	,864	,405	,102
B3	,726	,552	,193
B4	,662	,653	,146
C1	,883	,338	-,020
C2	,750	,504	,326
C3	,601	,625	,401
C4	,462	,770	,234
D1	,863	,388	,092
D2	,701	,533	,387
D3	,598	,643	,397
D4	,419	,795	-,203
E1	,817	,483	,113
E2	,544	,497	,334
E3	,555	,380	,316
E4	,287	,840	-,198
F1	,807	,474	,076
F2	,818	,443	,283
F3	,704	,579	,343
F4	,636	,675	,198
G1	,807	,439	,081
G2	,847	,435	,208
G3	,772	,504	,271
G4	,725	,547	,254
H1	,831	,376	,016
H2	,860	,371	,142
H3	,820	,417	,242
H4	,731	,489	,218

Tabla 5.30: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla superior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

Resultados

	Componente				
	1	2	3	4	5
A5	,083	,098	-,037	-,909	-,100
A6	,640	,482	,245	-,146	-,152
A7	,835	,054	,309	,006	,092
A8	,390	,120	,384	,167	-,041
B5	,541	,545	,499	,139	,055
B6	,238	,912	,227	-,018	-,011
B7	,767	,364	,376	,021	,033
B8	,821	-,007	,338	,003	,087
C5	,517	,529	,465	,312	-,034
C6	,186	,890	,337	-,009	,041
C7	,499	,491	,611	-,031	,057
C8	,871	,246	,284	-,019	,171
D5	,395	,601	,188	,425	-,281
D6	,215	,902	,311	-,007	,042
D7	,426	,384	,757	,005	,104
D8	,742	,442	,312	,000	,247
E5	,498	,501	,104	,423	-,372
E6	,254	,890	,301	-,027	,095
E7	,429	,360	,767	,000	,144
E8	,675	,450	,440	,019	,128
F5	,601	,535	,278	,170	-,010
F6	,217	,876	,323	-,061	,154
F7	,395	,355	,823	,006	,069
F8	,686	,426	,434	,078	,038
G5	,576	,470	,527	,146	,078
G6	,457	,452	,676	,106	,189
G7	,404	,358	,797	,069	,045
G8	,741	,353	,358	,065	-,007
H5	,619	,389	,500	,125	,058
H6	,200	,126	,112	,077	,884
H7	,499	,279	,714	,012	-,256
H8	,671	,379	,343	-,101	-,090

Tabla 5.31: Matriz de coeficientes de carga de la hemirrejilla inferior, grupo control. El componente (columna) con mayor carga sobre la variable se encuentra remarcado en negrita.

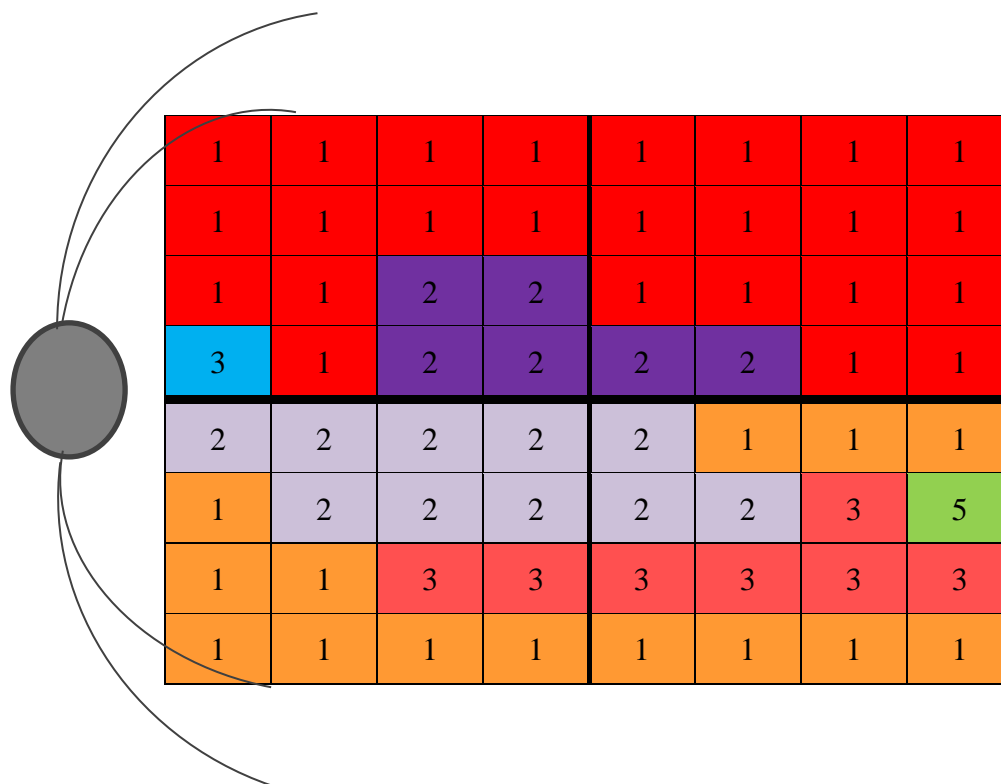


Figura 5.10: Representación gráfica de las regiones o áreas en las que el análisis factorial dividió el mapa de espesor macular en el grupo de los no glaucomas. 3 regiones para la hemirrejilla superior (1, 2 y 3) y 5 regiones para la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4 y 5).

5.2.3. CORRELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL:

Para estudiar la correlación entre estructura y función se correlacionaron, utilizando el estadístico de Pearson, las medias de los valores umbral medidas en dB de los puntos incluidos en cada región del campo visual (obtenidas por el análisis factorial) con las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región del mapa de espesor macular (obtenidas por el análisis factorial).

Tanto en el grupo de los glaucomas como en el de los no glaucomas se correlacionaron hemicampo superior con hemirrejilla inferior y hemicampo inferior con hemirrejilla superior.

Resultados

A pesar de que algunas de las variables del estudio no siguieron una distribución normal y por lo tanto los componentes que las incluían tampoco seguían dicha distribución, fue posible aplicar el estadístico de Pearson para realizar las correlaciones dado que el Teorema Central del Limite nos permite utilizar test paramétricos en distribuciones no normales si la muestra tiene $n > 30$.

5.2.3.1. CORRELACIÓN ESTRUCTURA-FUNCIÓN EN EL GRUPO DE LOS GLAUCOMAS:

A. Correlación de Pearson entre hemicampo superior del campo visual y hemirrejilla inferior del mapa de espesor macular:

Se realizó una correlación de Pearson entre la media de los valores umbral para cada región obtenida en el análisis factorial del hemicampo superior y las medias de los cuadrados de $3^\circ \times 3^\circ$ incluidos en cada región obtenida del análisis factorial de la hemirrejilla inferior (tabla 5.32 y figura 5.11).

La región 2 de la hemirrejilla macular fue la que presentó correlaciones más fuertes con el campo visual, en concreto con las regiones 1 ($r=0,46$) y 3 ($r=0,442$) del hemicampo superior. También se correlacionó de una forma más débil ($r=0,362$) con la región 2 del hemicampo superior.

Las regiones 3, 4 y 5 de la rejilla macular presentaron correlaciones de Pearson de 0,33, 0,337 y 0,38 respectivamente con la región 4 del hemicampo superior.

La región 7 de la hemirrejilla macular mostró una correlación de $r=0,368$ con la región 3 del hemicampo superior.

Las regiones 1 y 6 de la hemirrejilla inferior no presentaron ninguna correlación significativa con las regiones del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	Correlación de Pearson	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
	Sig. (bilateral)	,918	,002	,630	,457	,568	,203	,180
2CVS	Correlación de Pearson	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
	Sig. (bilateral)	,615	,016	,781	,197	,567	,085	,360
3CVS	Correlación de Pearson	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
	Sig. (bilateral)	,935	,003	,605	,995	,310	,214	,014
4CVS	Correlación de Pearson	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243
	Sig. (bilateral)	,955	,157	,027	,025	,010	,270	,112

Tabla 5.32: correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo superior (1CVS, 2CVS, 3CVS y 4CVS) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1RI, 2RI, 3RI, 4RI). Señaladas en verde se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,01$ y en amarillo las que tienen significación $p < 0,05$. El recuadro rojo señala las correlaciones más fuertes ($r > 0,4$).

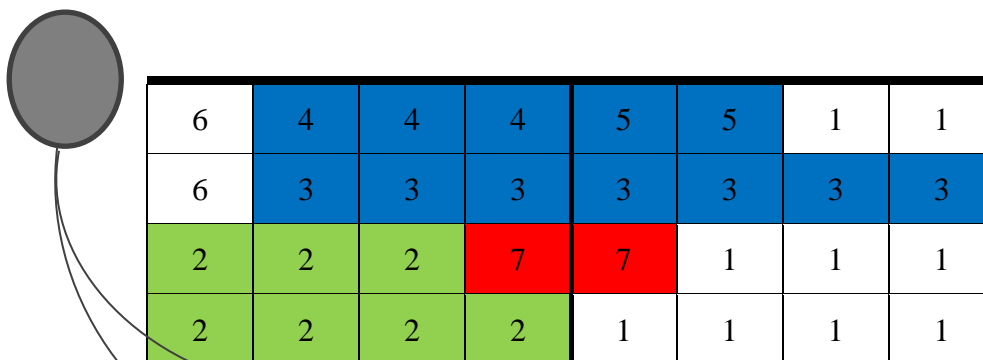
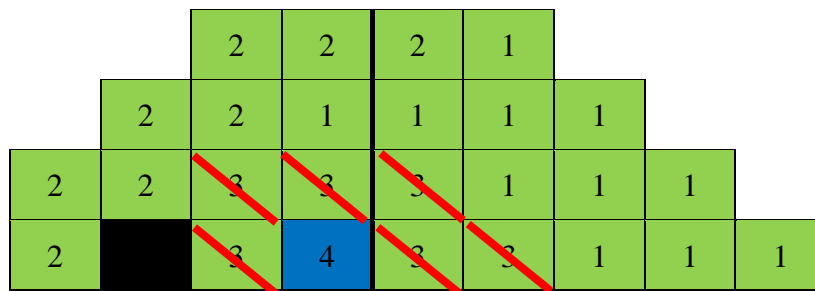


Figura 5.11: representación gráfica de la correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo superior (1, 2, 3 y 4) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7) en el grupo de los glaucomas. Las regiones correlacionadas de manera significativa se representan en los mismos colores.

B. Correlación entre hemicampo inferior del campo visual y hemirrejilla superior del mapa de espesor macular:

Se realizó una correlación de Pearson entre la media de los valores umbral para cada región obtenida en el análisis factorial del hemicampo inferior y las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región obtenida del análisis factorial de la hemirrejilla superior (tabla 5.33 y figura 5.12).

La región 3 de la hemirrejilla macular fue la que presentó la correlación más fuerte con el CV, en concreto con la región 1 ($r=0,602$) del hemicampo inferior. También se correlacionó de una forma fuerte con las regiones 2 ($r=0,488$) y 3 ($r=0,423$) del hemicampo inferior.

La región 1 fue la otra región con una correlación de las más fuertes ($r=0,466$) con el hemicampo inferior, en concreto con la región 3. Presentó también correlaciones más débiles con las regiones del hemicampo inferior 1 ($r=0,315$), 2 ($r=0,345$) y 4 ($r=0,325$).

La región 4 de la hemirrejilla superior presentó correlaciones de Pearson de 0,342 y 0,354 con las regiones 2 y 3 del hemicampo inferior.

Las regiones 2 y 5 de la rejilla macular no presentaron ninguna correlación significativa con el hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	Correlación de Pearson	,315	,105	,602	,237	,195
	Sig. (bilateral)	,037	,497	,000	,121	,204
2CVI	Correlación de Pearson	,345	,008	,488	,342	,195
	Sig. (bilateral)	,022	,957	,001	,023	,206
3CVI	Correlación de Pearson	,466	,035	,423	,354	,175
	Sig. (bilateral)	,001	,822	,004	,018	,256
4CVI	Correlación de Pearson	,325	-,113	,299	,198	,126
	Sig. (bilateral)	,032	,464	,048	,198	,414

Tabla 5.33: correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemisferio inferior (1CVI, 2CVI, 3CVI y 4CVI) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1RS, 2RS, 3RS, 4RS y 5RS). Señaladas en verde se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,01$ y en amarillo las que tienen significación $p < 0,05$. El recuadro rojo señala las correlaciones más fuertes ($r > 0,4$).

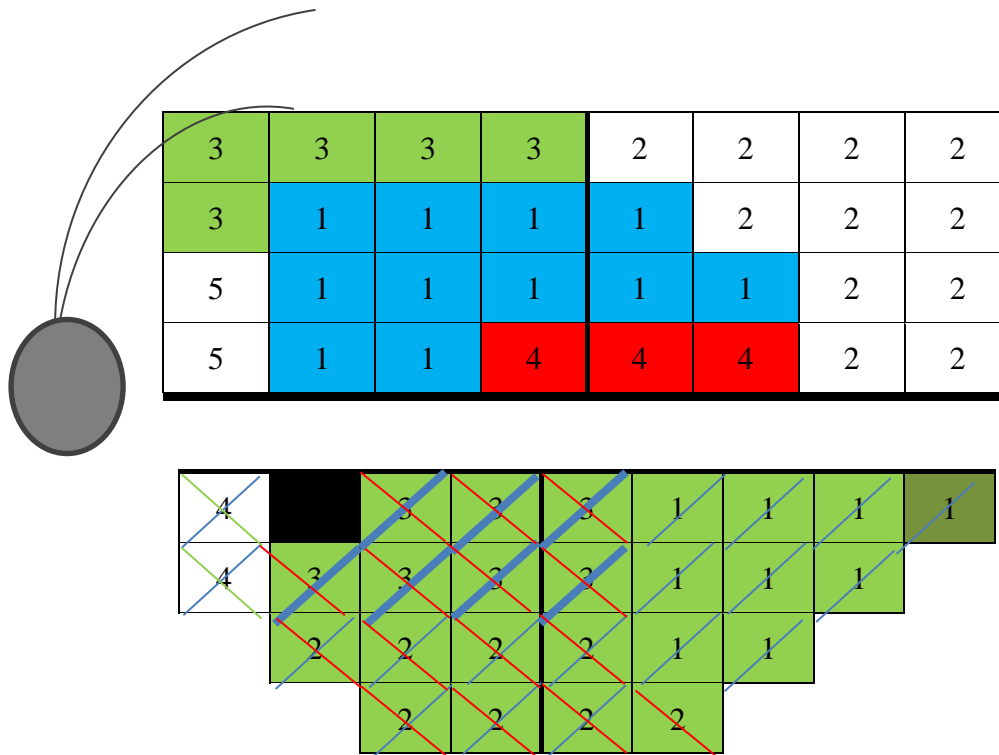


Figura 5.12: Representación gráfica de la correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemisferio inferior (1, 2, 3 y 4) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1, 2, 3, 4 y 5) en el grupo de los glaucomas. Las regiones correlacionadas de manera significativa se representan en los mismos colores. Las correlaciones con $p < 0,05$ están representadas por rayas de color finas.

5.2.3.2. *CORRELACIÓN ESTRUCTURA FUNCIÓN EN EL GRUPO CONTROL*

A. Correlación entre hemicampo superior del campo visual y hemirrejilla inferior del mapa de espesor macular:

Se realizó una correlación de Pearson entre la media de los valores umbral para cada región obtenida en el análisis factorial del hemicampo superior y las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región obtenida del análisis factorial de la hemirrejilla inferior.

En este caso no se encontró ninguna correlación significativa entre el hemicampo superior y la hemirrejilla inferior (tabla 5.34).

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI
1CVS	Correlación de Pearson	,199	-,028	,204	-,086	,153
	Sig. (bilateral)	,213	,862	,202	,591	,341
2CVS	Correlación de Pearson	,189	,069	,228	-,097	,067
	Sig. (bilateral)	,238	,668	,152	,547	,679
3CVS	Correlación de Pearson	,156	,001	,128	,021	,124
	Sig. (bilateral)	,331	,997	,427	,896	,441

Tabla 5.34: Correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo superior (1CVS, 2CVS y 3CVS) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla inferior (1RI, 2RI, 3RI, 4RI y 5RI).

B. Correlación entre el hemicampo inferior del campo visual y la hemirrejilla superior del mapa de espesor macular:

Se realizó una correlación de Pearson entre la media de los valores umbral para cada región obtenida en el análisis factorial del hemicampo inferior y las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región obtenida en el análisis factorial de la hemirrejilla superior (tabla 5.35).

Ninguna de las regiones de la hemirrejilla superior obtuvo un valor r de Pearson mayor de 0,4 en la correlación con las regiones del hemicampo inferior.

Solo se encontraron 3 correlaciones significativas ($p < 0,05$), en el caso de la correlación entre la región 2 de la hemirrejilla superior y la región 3 del hemicampo inferior de $r = 0,35$ y de $r = 0,392$ en el caso de la correlación de la región 3 de la hemirrejilla superior con las regiones 1 y 4 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS
1CVI	Correlación de Pearson	,204	,190	,392
	Sig. (bilateral)	,200	,234	,011
2CVI	Correlación de Pearson	,013	,094	,304
	Sig. (bilateral)	,938	,557	,053
3CVI	Correlación de Pearson	,304	,350	,258
	Sig. (bilateral)	,053	,025	,104
4CVI	Correlación de Pearson	,003	,018	,392
	Sig. (bilateral)	,985	,911	,011
5CVI	Correlación de Pearson	,063	,121	-,071
	Sig. (bilateral)	,697	,449	,658

Tabla 5.35: Correlación de Pearson entre las regiones obtenidas en el análisis factorial del hemicampo inferior (1CVI, 2CVI, 3CVI, 4CVI y 5CVI) y las regiones obtenidas en el análisis de la hemirrejilla superior (1RS, 2RS y 3RS). Señaladas en amarillo se encuentran las correlaciones con significación $p < 0,05$.

5.2.4. REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA EN LAS REGIONES OBTENIDAS CON EL ANÁLISIS FACTORIAL EN EL GRUPO DE LOS GLAUCOMAS.

Se realizaron regresiones no paramétricas para cada par de áreas o regiones, obtenidas mediante el análisis factorial, que resultaron correlacionadas de manera significativa según el coeficiente de Pearson en el grupo de los glaucomas.

Resultados

En cada regresión se tomó como variable dependiente o respuesta (y) las medias de los valores umbral, medidos en dB, de los puntos incluidos en la región estudiada del CV y como variable independiente o predictora (x) las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en la región estudiada del mapa de espesor macular.

Las regresiones muestran el valor medio de la sensibilidad umbral para cada valor de espesor del mapa de espesor macular. A efectos de comparabilidad el valor de las medias de sensibilidad umbral se representa cuando hay datos para dichos espesores.

Como se muestra más adelante, la regresión no paramétrica confirmó, cuantificó y detectó la forma de ésta relación, completando la información proporcionada por los coeficientes de correlación de Pearson.

Para realizar las distintas regresiones no paramétricas se utilizó el estimador Nadaraya-Watson con un Kernel normal.

5.2.4.1. REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA EN LAS REGIONES CORRELACIONADAS DEL HEMICAMPO SUPERIOR Y HEMIRREJILLA INFERIOR.

A continuación se muestran las regresiones no paramétricas realizadas para cada par de áreas o regiones del hemicampo superior y hemirrejilla inferior en el grupo de los glaucomas (obtenidas mediante el análisis factorial) correlacionadas de manera significativa con el coeficiente de Pearson (figuras 5.13 – 5.19).

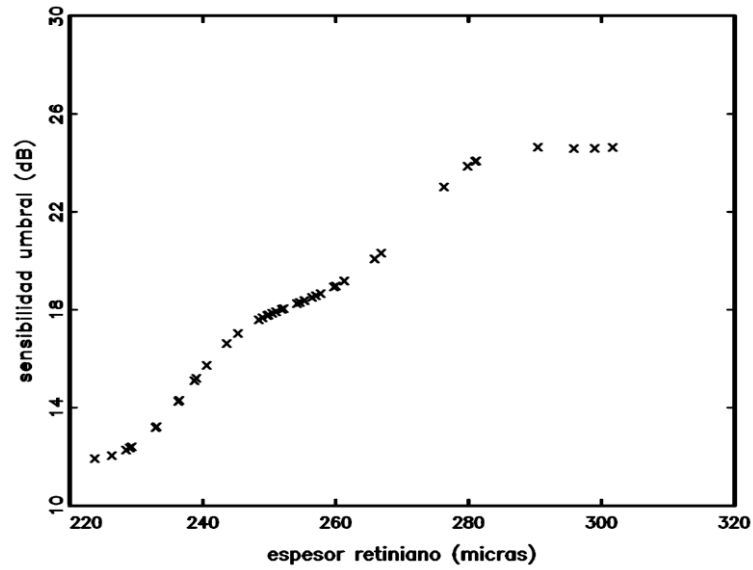


Figura 5.13: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 1 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	C.P	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	C.P	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	C.P	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	C.P	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

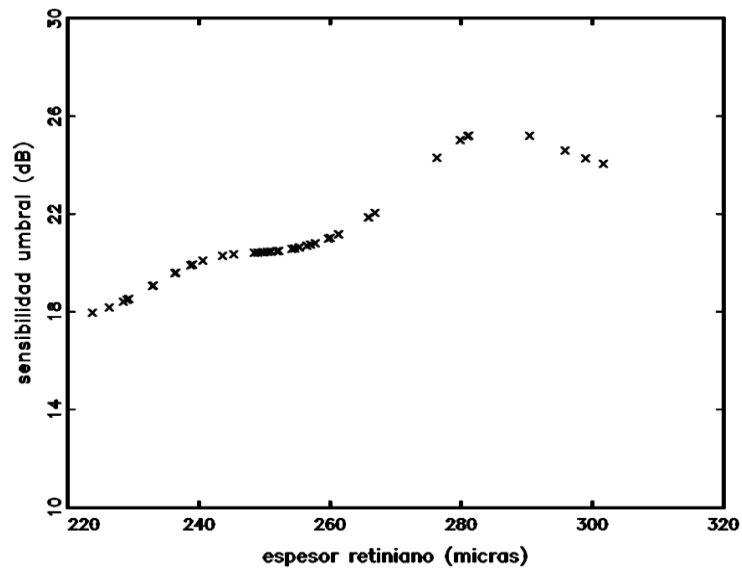


Figura 5.14: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 2 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

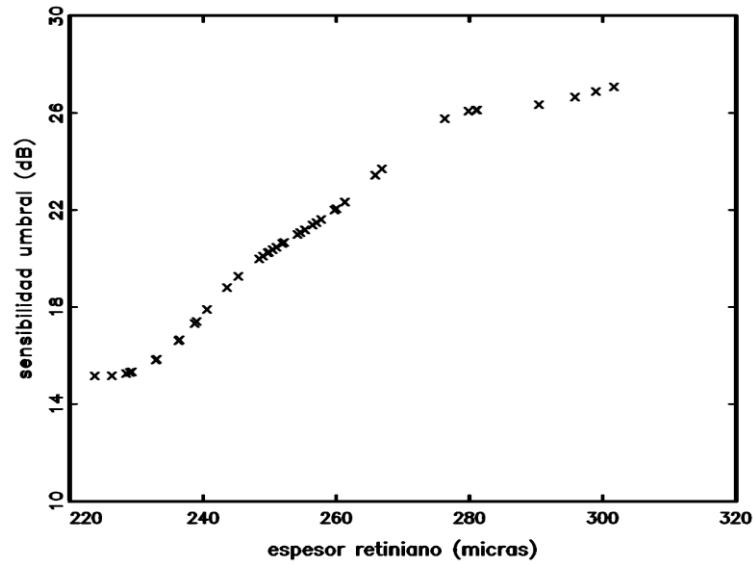


Figura 5.15: Regresión no paramétrica entre las regiones 2 de la hemirrejilla inferior y 3 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

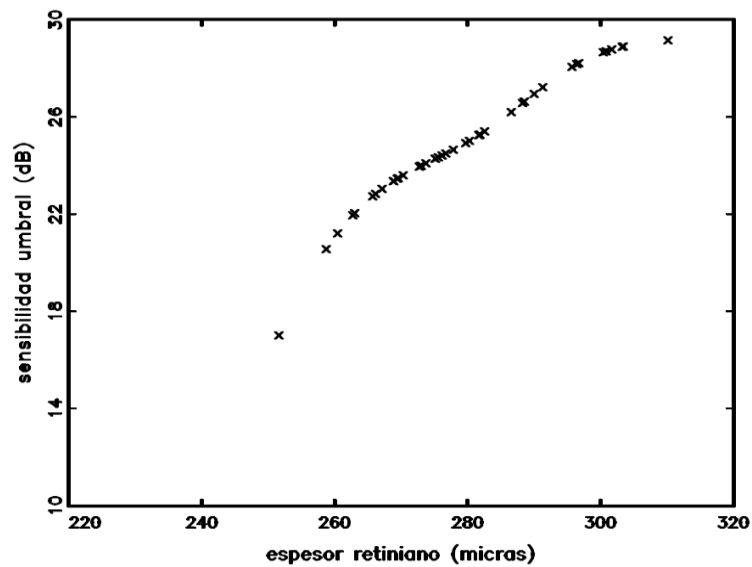


Figura 5.16: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

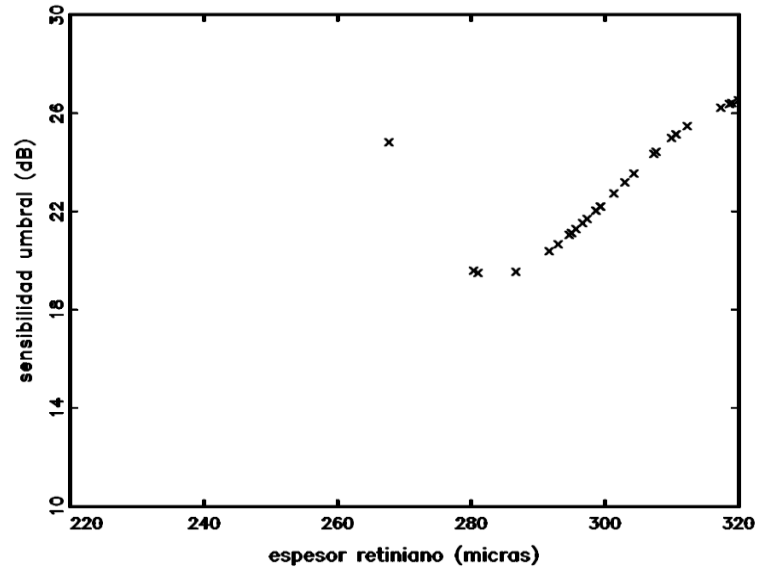


Figura 5.17: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

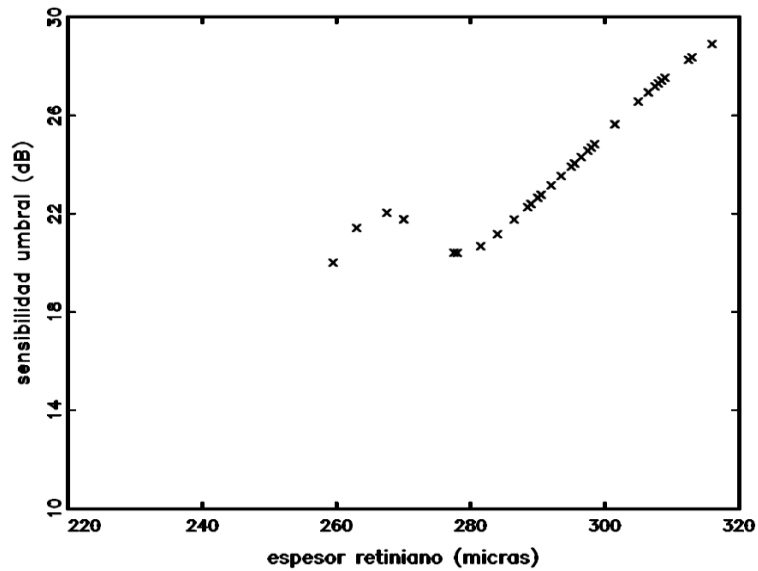


Figura 5.18: Regresión no paramétrica entre las regiones 5 de la hemirrejilla inferior y 4 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

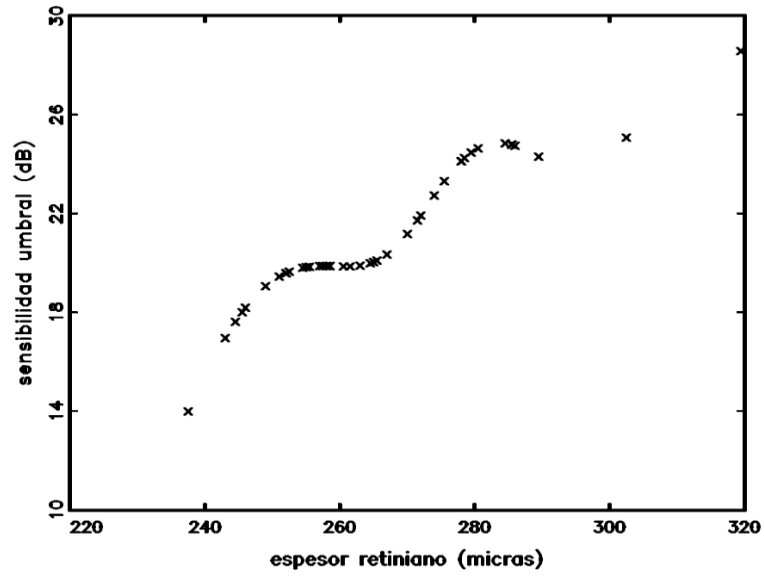
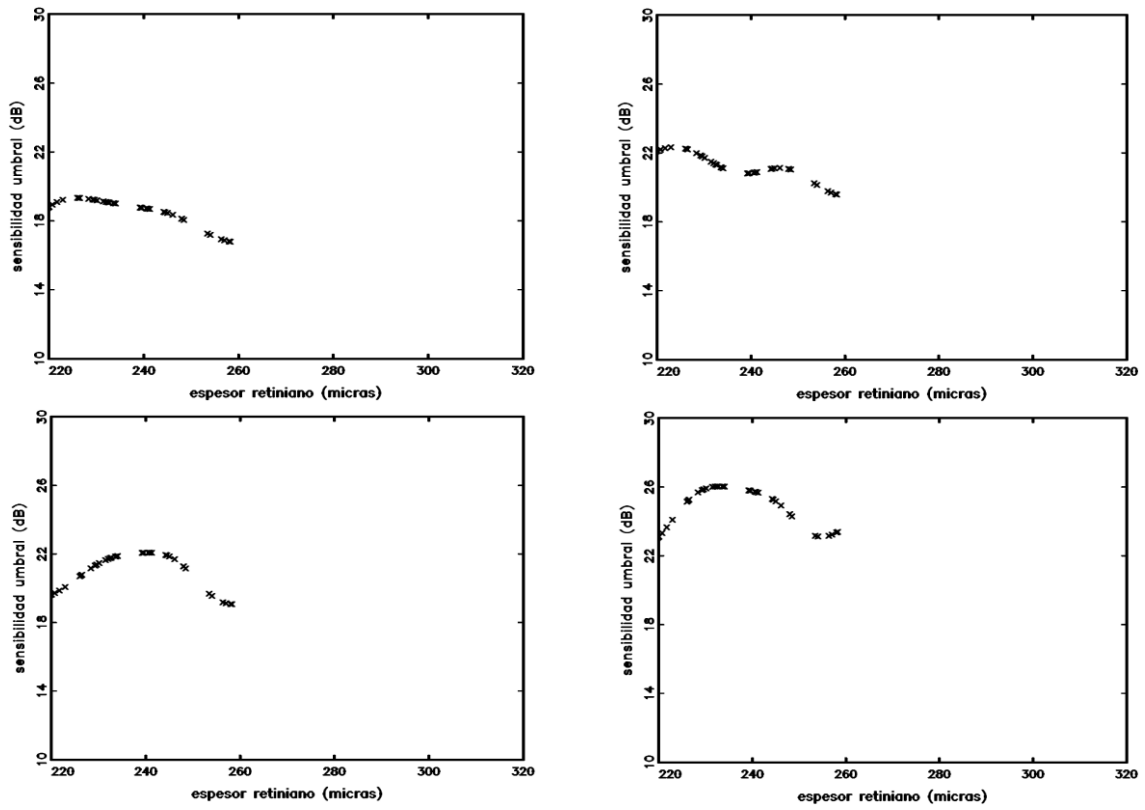


Figura 5.19: Regresión no paramétrica entre las regiones 7 de la hemirrejilla inferior y 3 del hemicampo superior.

		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	,458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243



		1RI	2RI	3RI	4RI	5RI	6RI	7RI
1CVS	.CP	,016	458	,075	,115	,089	,196	,206
2CVS	.CP	-,078	,362	,043	,198	,089	,262	,141
3CVS	.CP	,013	,442	-,080	,001	,156	,191	,368
4CVS	.CP	,009	,217	,332	,337	,384	,170	,243

Figura 5.20: Regresiones no paramétricas entre la región 1 de la hemirrejilla inferior y las regiones 1, 2, 3 y 4 del hemicampo superior de izquierda a derecha y de arriba abajo respectivamente. Sirve como ejemplo de regresión no paramétrica entre áreas no correlacionadas entre sí.

Resultados

5.2.4.2. REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA EN LAS REGIONES CORRELACIONADAS DEL HEMICAMPO INFERIOR Y LA HEMIRREJILLA SUPERIOR:

A continuación se muestran las regresiones no paramétricas realizadas para cada par de áreas o regiones del hemicampo inferior y hemirrejilla superior en el grupo de los glaucomas (obtenidas mediante el análisis factorial) correlacionadas de manera significativa con el coeficiente de Pearson (figuras 5.21–5.30).

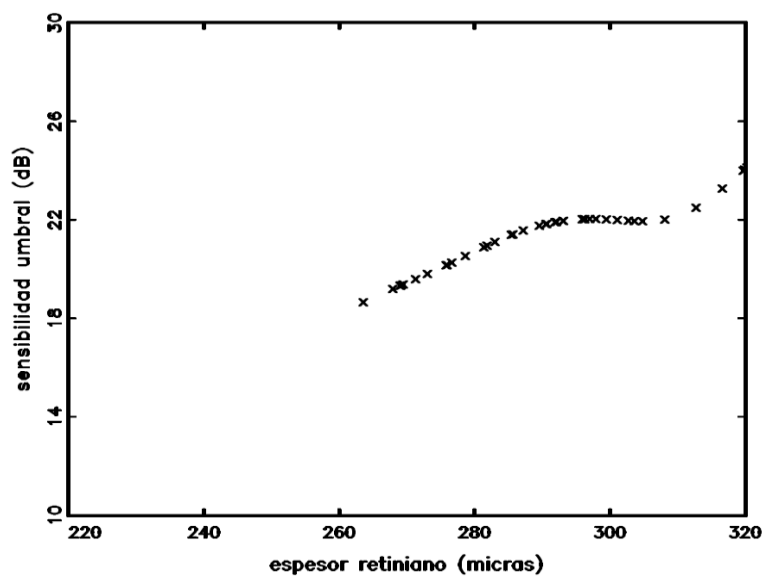


Figura 5.21: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 1 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	.315	.105	.602	.237	.195
2CVI	CP	.345	.008	.488	.342	.195
3CVI	CP	.466	.035	.423	.354	.175
4CVI	CP	.325	-.113	.299	.198	.126

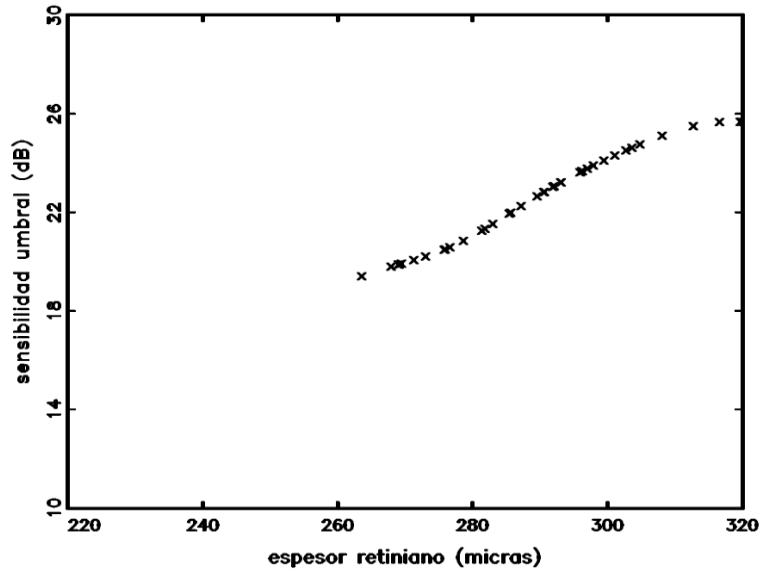


Figura 5.22: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

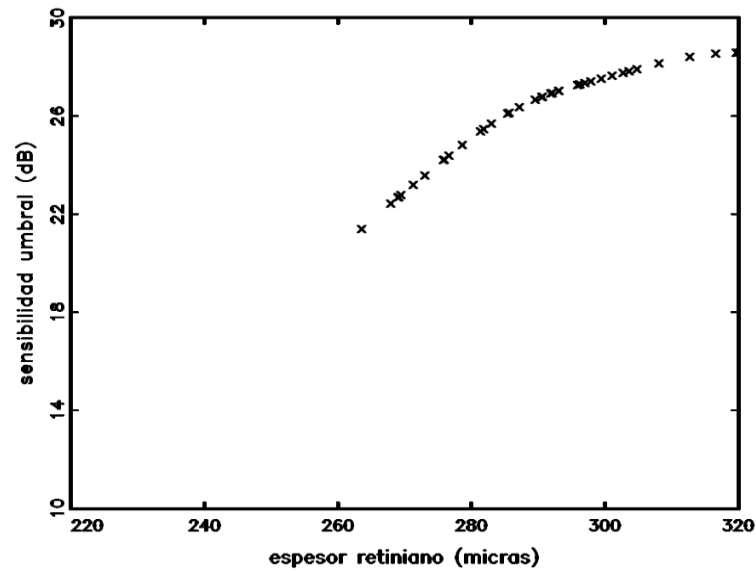


Figura 5.23: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo visual inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

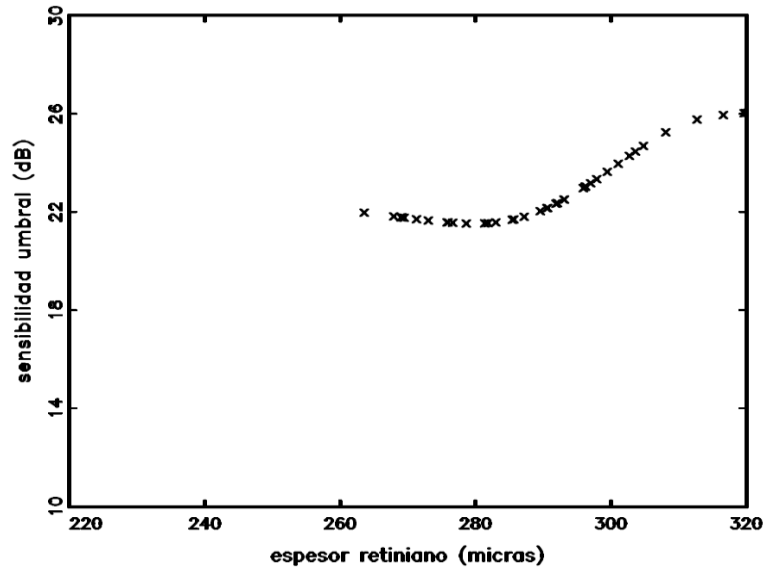


Figura 5.24: Regresión no paramétrica entre las regiones 1 de la hemirrejilla superior y 4 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

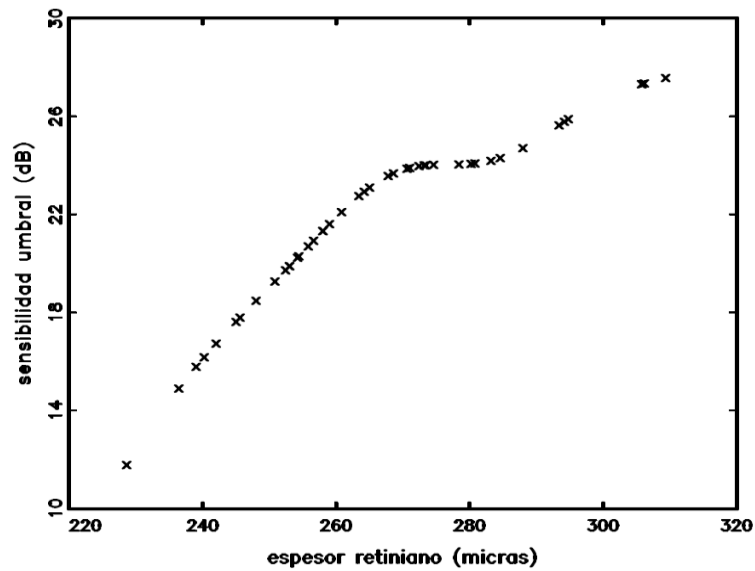


Figura 5.25: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 1 del hemicampo inferior.

		C1R	C2R	C3R	C4R	C5R
C1CV	CP	,315	,105	,602	,237	,195
C2CV	CP	,345	,008	,488	,342	,195
C3CV	CP	,466	,035	,423	,354	,175
C4CV	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

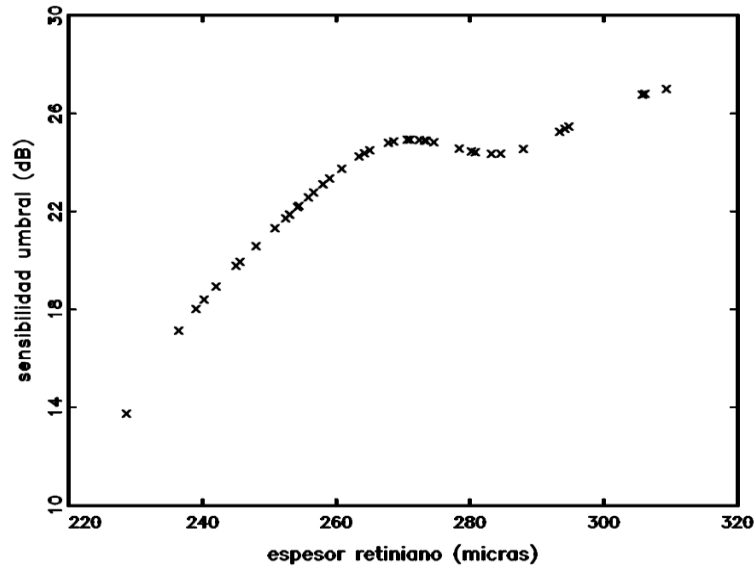


Figura 5.26: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

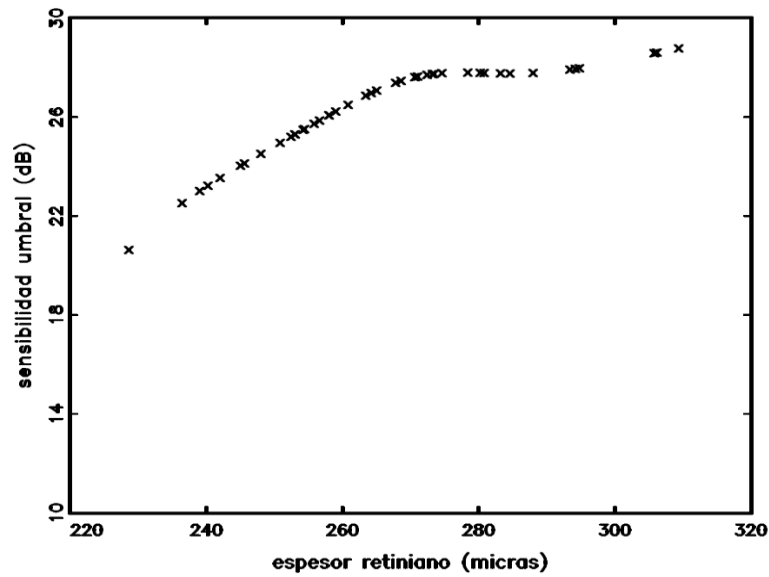


Figura 5.27: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

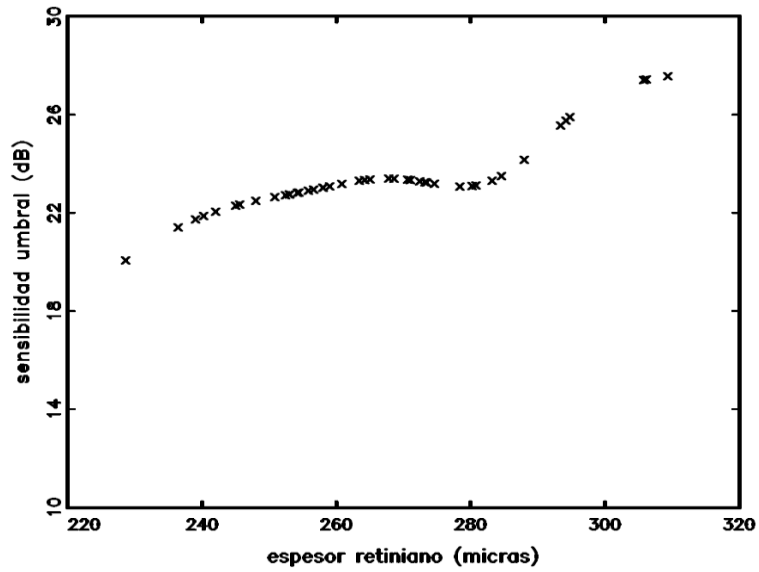


Figura 5.28: Regresión no paramétrica entre las regiones 3 de la hemirrejilla superior y 4 del hemicampo visual inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

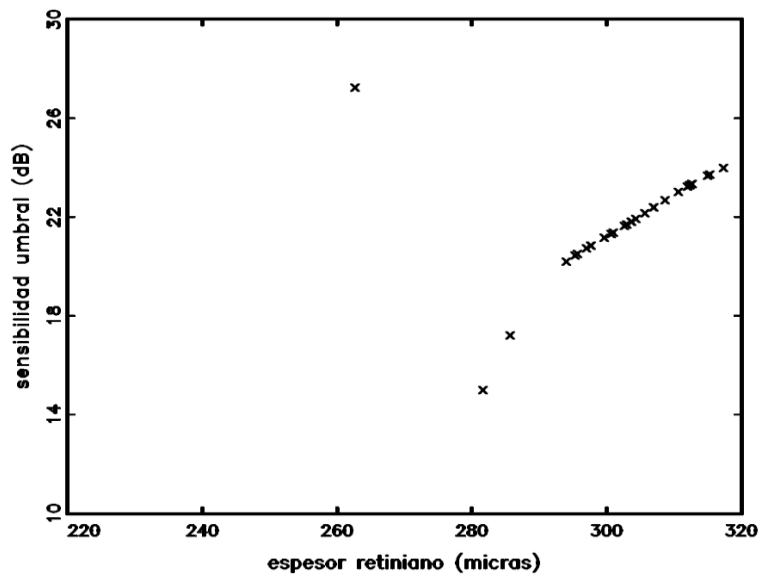


Figura 5.29: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla superior y 2 del hemicampo inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

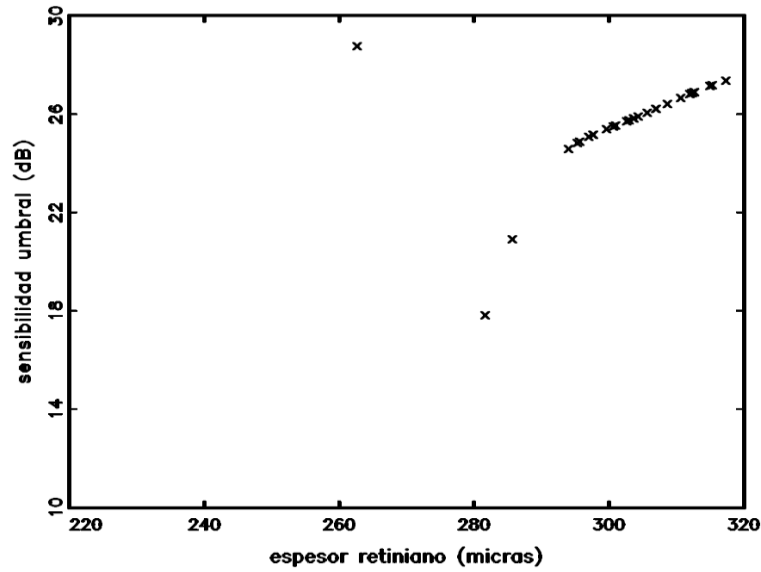


Figura 5.30: Regresión no paramétrica entre las regiones 4 de la hemirrejilla superior y 3 del hemicampo visual inferior.

		1RS	2RS	3RS	4RS	5RS
1CVI	CP	,315	,105	,602	,237	,195
2CVI	CP	,345	,008	,488	,342	,195
3CVI	CP	,466	,035	,423	,354	,175
4CVI	CP	,325	-,113	,299	,198	,126

5.2.5. REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA:

Se realizaron varios modelos de regresión espacial no paramétrica utilizando los valores de la sensibilidad umbral de cada punto del campo y los valores de todos los cuadrados de 3° x 3° incluidos en el mapa de espesor macular.

En todos, se tomó como variable dependiente o respuesta (y) la sensibilidad umbral (dB) y como variable independiente o predictora (x) el espesor macular (micras).

Para realizar la regresión no paramétrica se utilizó el estimador Nadaraya-Watson con un Kernel normal.

El grafico de la figura 5.31 representa la correspondencia espacial entre los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada y el mapa de espesor macular. Los puntos están regularmente distribuidos en una matriz pero sólo se encuentran parcialmente superpuestos.

Resultados

El modelo de correspondencia se ha realizado teniendo en cuenta que: 1. la estrategia utilizada en la perimetría automatizada fue 24-2, donde los puntos se examinan 3° por encima y por debajo del meridiano horizontal y 3° a la izquierda y derecha del meridiano vertical y después cada 6°; 2. el mapa de espesor macular está formado por una trama de 8 x 8 centrada en la fóvea que se alinea para cada ojo simétricamente al eje fóvea-disco, donde el área está dividida en cuadrados de 3° x 3°.

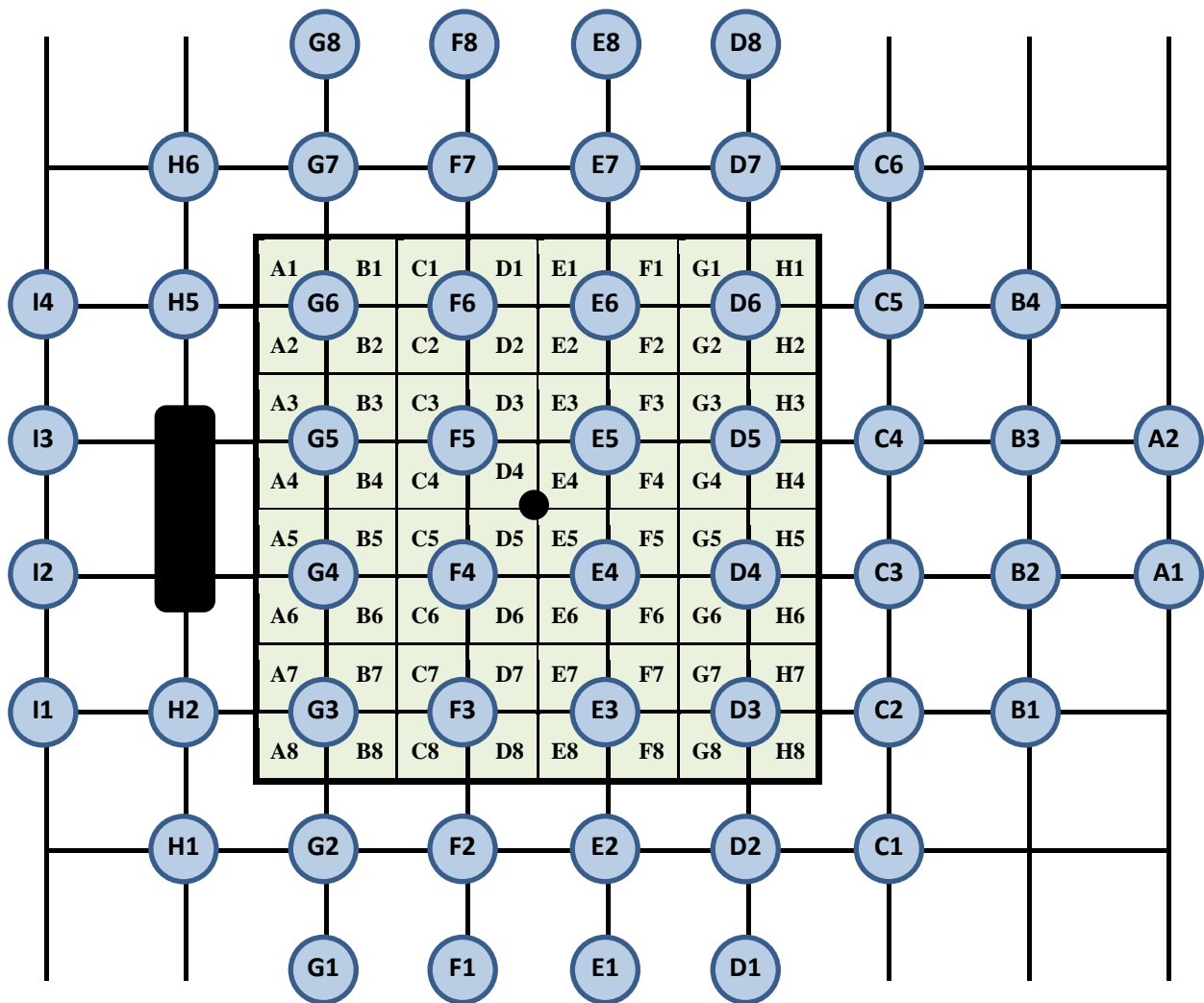


Figura 5.31: Correspondencia espacial de los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada (Humphrey, estrategia 24-2) y el mapa de espesor macular (OCT Spectralis).

5.2.5.1. PRIMER MODELO DE REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA

Como primer modelo de regresión espacial no paramétrica se realizó la regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz (16 puntos de 44 glaucomas, 704 datos) sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto, cada uno con una misma ponderación de 0,25 (2816 espesores maculares). En el caso de los controles el número de observaciones utilizadas fueron: 16 puntos de 41 casos 656 datos de sensibilidad umbral, 264 espesores maculares.

Los 16 puntos centrales del CV utilizados fueron: G6, F6, E6, D6, G5, F5, E5, D5, G4, F4, E4, D4, G3, F3, E3, Y D3.

La regresión se llevó a cabo separadamente para los glaucomas y controles (figura 5.33 y figura 5.34 respectivamente).

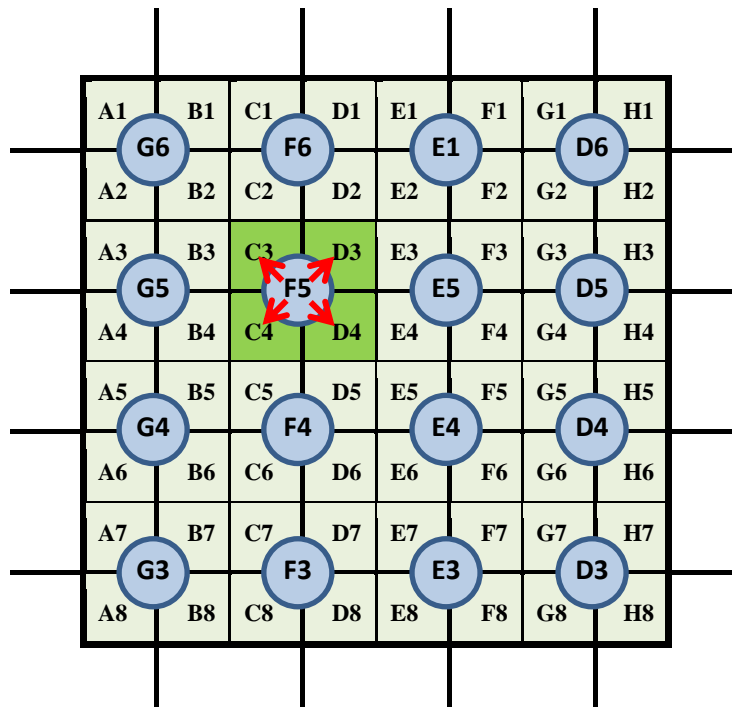


Figura 5.32: Esquema gráfico del **primer modelo de regresión** utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas maculares circundantes a cada punto, cada uno con una misma ponderación de 0,25.

Resultados

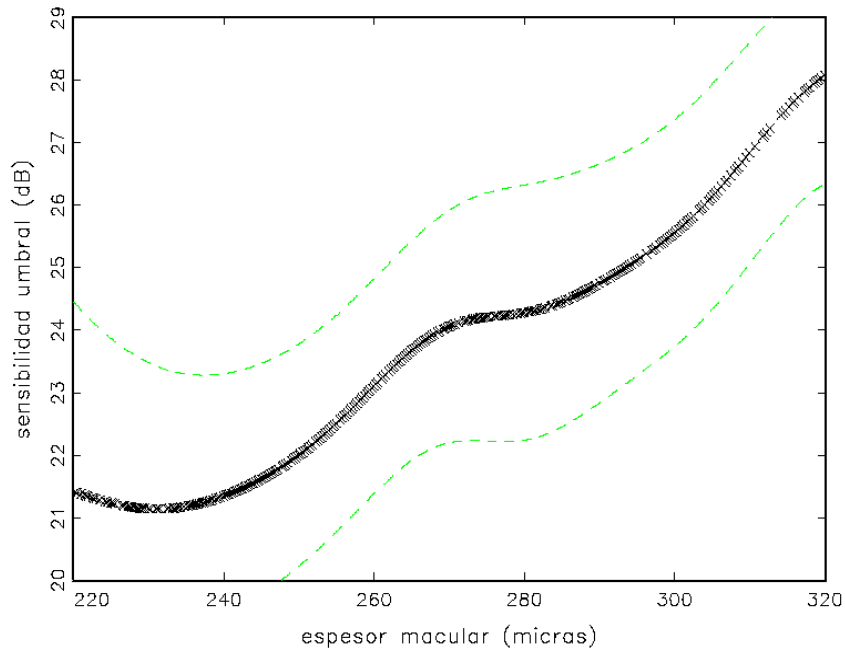


Figura 5.33: Regresión en el grupo de los **glaucomas** de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) de las cuatro áreas circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

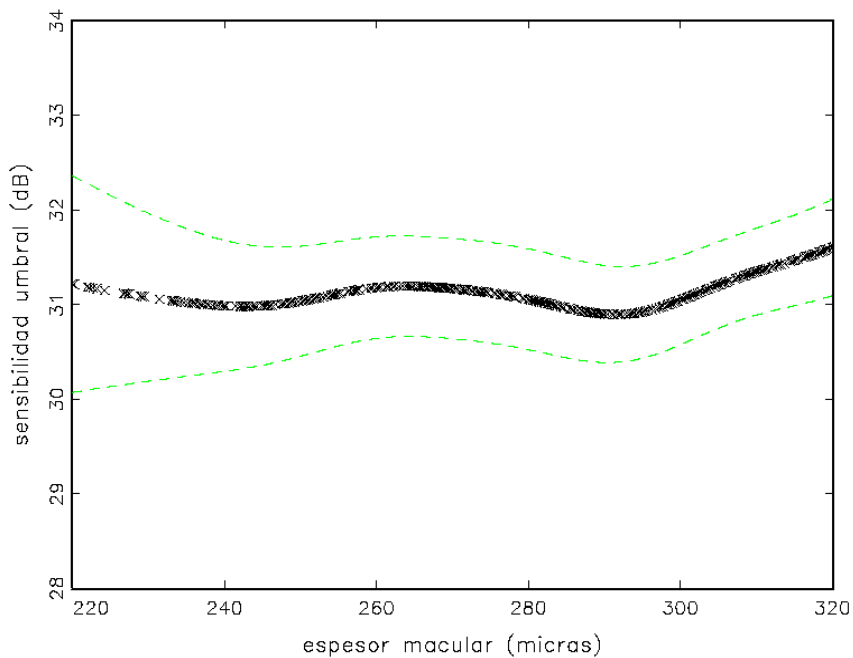


Figura 5.34: Regresión en el grupo **control** de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a los 16 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores maculares (micras) de las cuatro áreas circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

5.2.5.2. *SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA:*

En el segundo modelo de regresión espacial no paramétrica se añadieron a la regresión 18 puntos del CV circundantes a los ya analizados en el primer modelo. De tal manera que se realizó la regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto, en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto, en el caso de los 18 puntos más excéntricos, con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente. El modelo queda esquematizado en la figura 5.35.

Los 34 puntos del capo visual utilizados fueron: H1, H2, H5, H6, G2-7, F2-7, E2-7, D3-7 y C1-6.

La regresión se llevó a cabo separadamente para los glaucomas y no glaucomas (figura 5.36 y figura 5.37 respectivamente). En el caso de los glaucomas el número de observaciones utilizadas fueron: 34 puntos de 44 pacientes 1496 datos de sensibilidad umbral y 4224 espesores maculares; mientras que en el de los no glaucomas fueron: 34 puntos de 41 pacientes 1394 datos de sensibilidad umbral y 3936 espesores maculares.

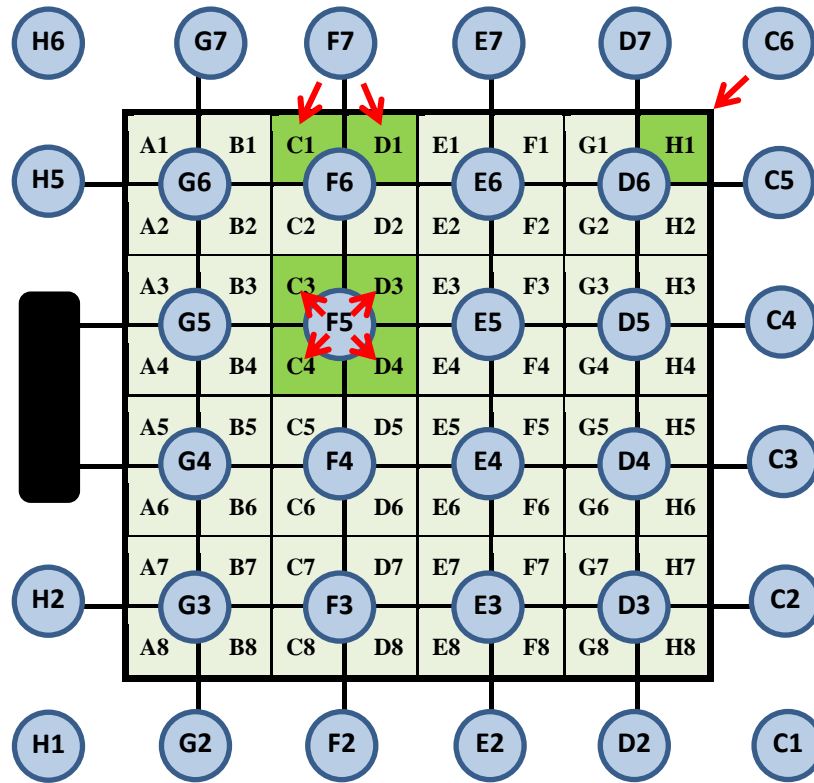


Figura 5.35: Esquema gráfico del **segundo modelo** de regresión utilizado, regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 34 puntos centrales de la matriz, sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto en el caso de los 16 centrales y de 2 o 1 (según su posición) espesores maculares circundantes a cada punto en el caso de los 18 puntos más excéntricos, con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente.

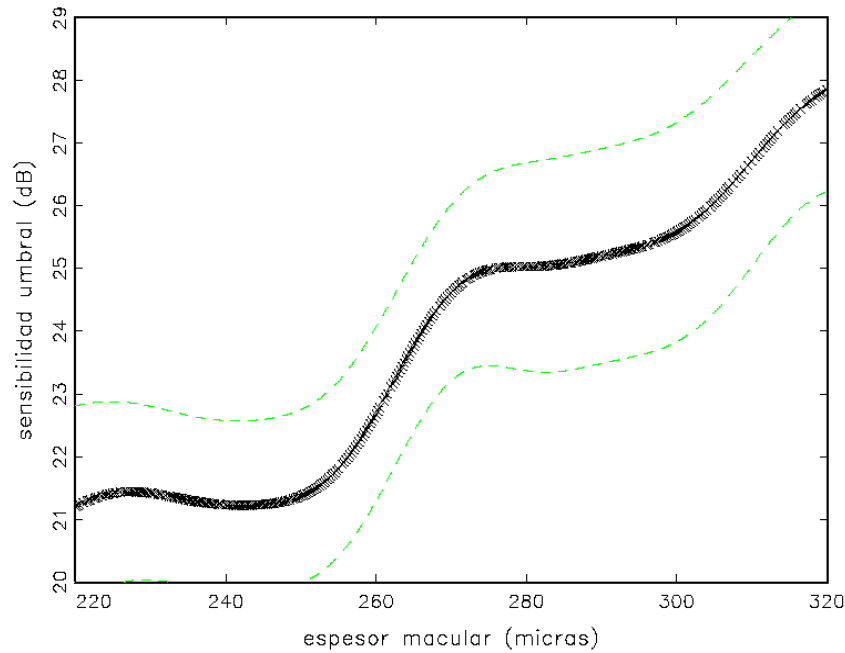


Figura 5.36: Aplicación del **segundo modelo** de regresión en el grupo de los **glaucomas**. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 34 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

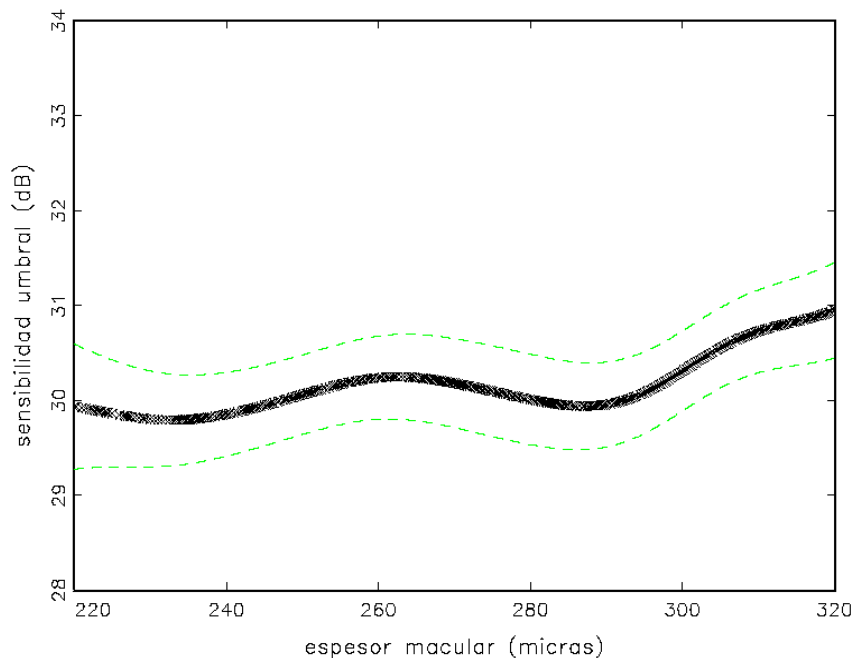


Figura 5.37: Aplicación del **segundo modelo** de regresión en el grupo **control**. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 34 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

5.2.5.3. TERCER MODELO DE REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA:

Siguiendo el mismo esquema del segundo modelo de regresión, se realizaron de manera separada una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto y otra de los 30 puntos restantes sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición), con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente. El modelo queda esquematizado en la figura 5.38.

Los 4 puntos del campo visual utilizados en la regresión correspondiente a la zona central fueron: F5, E5, F4 y E4; mientras que los 30 puntos del campo visual utilizados en la regresión correspondiente a la zona periférica fueron: H1, H2, H5, H6, G2-7, F2, F3 F6, F7, E2, E3, E6, E7 y D2-7.

Las regresiones se llevaron a cabo separadamente para los glaucomas (figuras 5.39 y 5.40) y no glaucomas (figuras 5.41 y 5.42).

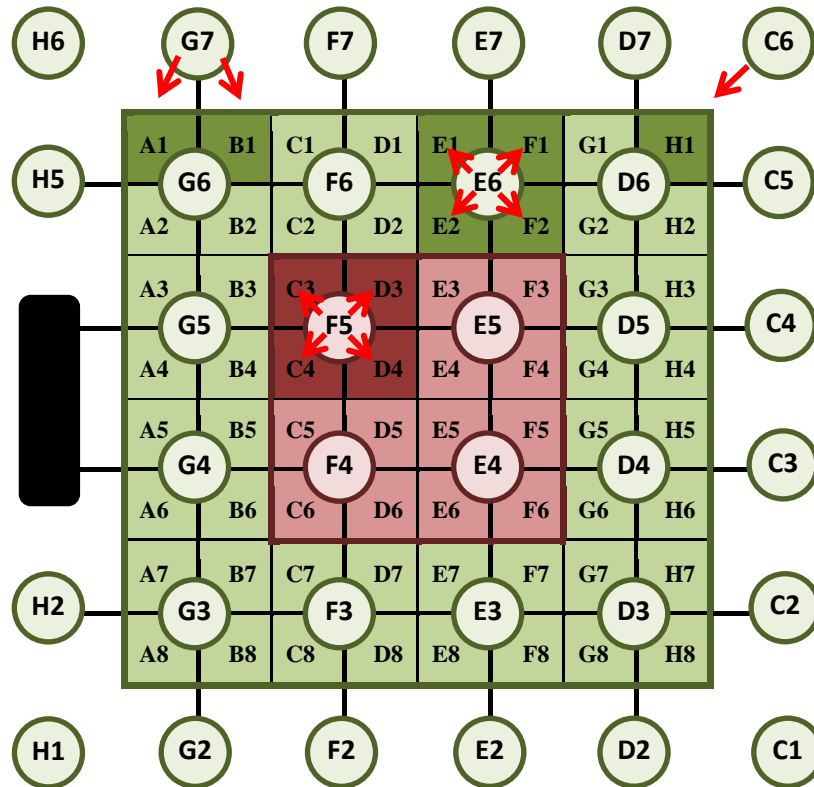


Figura 5.38: Esquema gráfico del **tercer modelo** de regresión utilizado. Se realizaron de manera separada: una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto (ROJO) y otra de los 30 puntos restantes (VERDE) sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición), con una ponderación de 0,25, 0,5 y 1 respectivamente.

A. Aplicación del tercer modelo de regresión espacial en el grupo de los glaucomas:

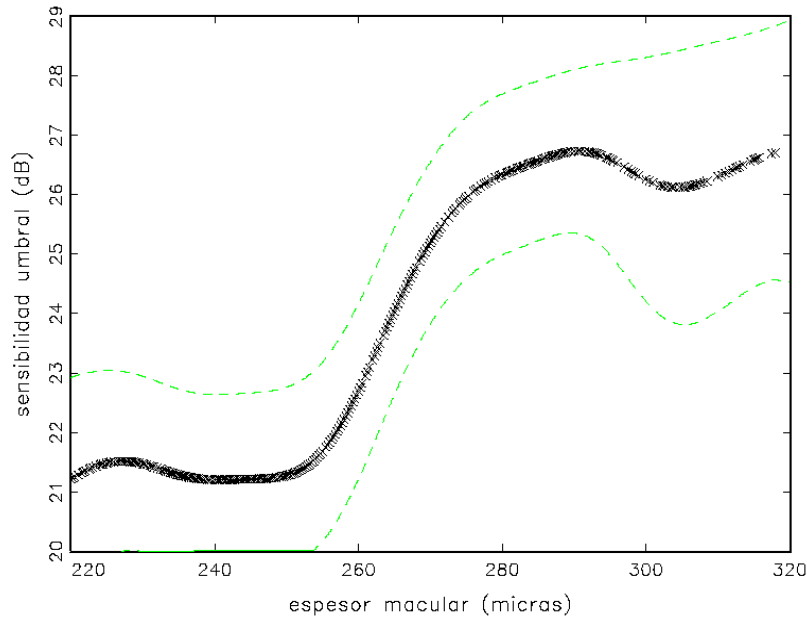


Figura 5.39: Regresión espacial **periférica** según el tercer modelo de regresión en el grupo de los **glaucomas**. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 30 puntos excentricos de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

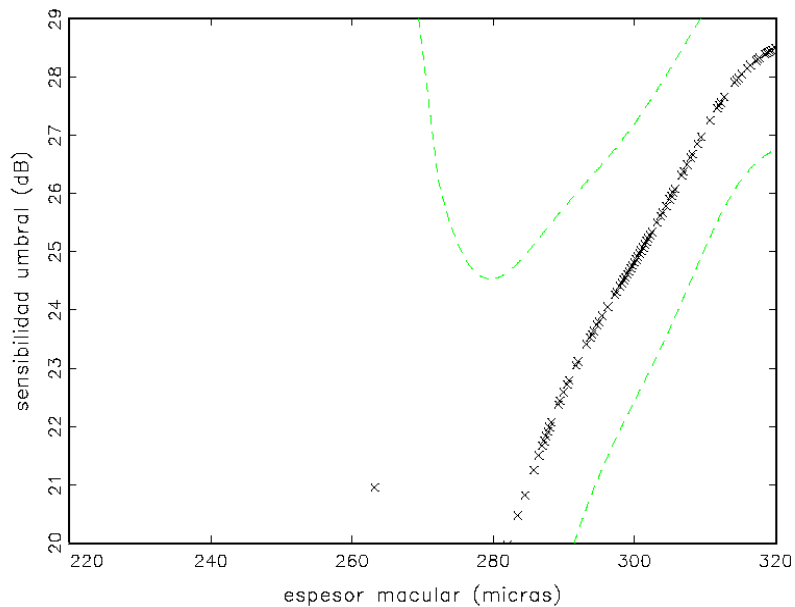


Figura 5.40: Regresión espacial **central** según el tercer modelo de regresión en el grupo de los **glaucomas**. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

B. Aplicación del tercer modelo de regresión espacial en el grupo control:

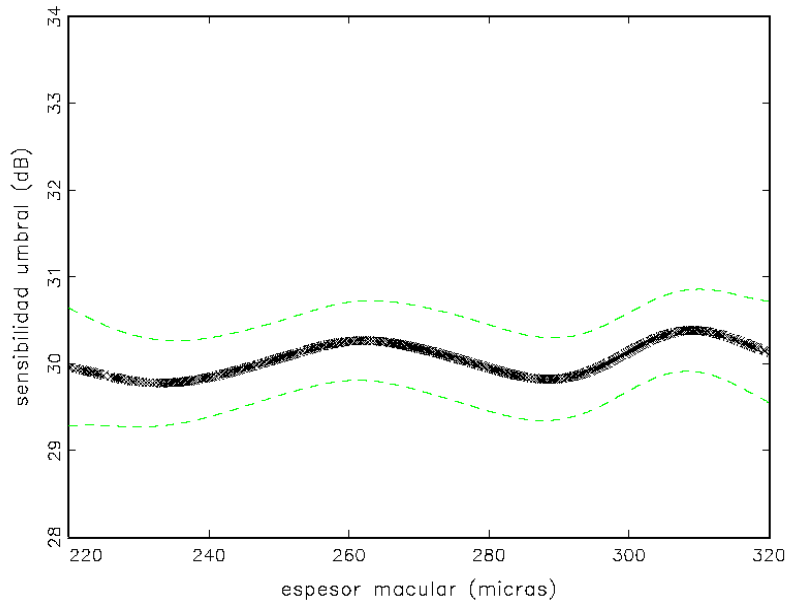


Figura 5.41: Regresión espacial **periférica** según el tercer modelo de regresión en el grupo control. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 30 puntos excentricos de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

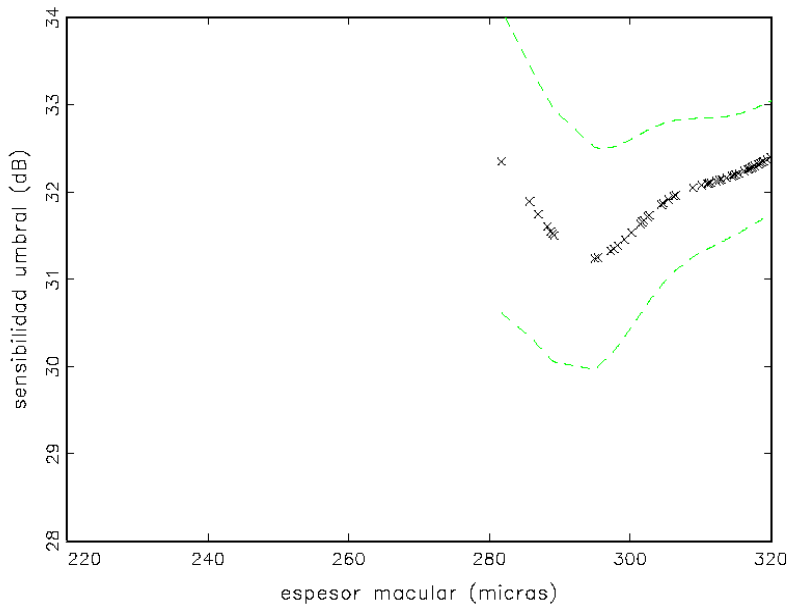


Figura 5.42: Regresión espacial **central** según el tercer modelo de regresión en el grupo control. Regresión de las medidas de sensibilidad umbral (decibelios) correspondientes a 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores maculares (micras) circundantes a cada punto. Intervalo de confianza al 90%.

6. DISCUSIÓN

El glaucoma es una enfermedad progresiva en la que se ha demostrado que una identificación e instauración del tratamiento tempranas son factores favorables en la evolución, reduciendo la probabilidad de ceguera en éstos pacientes ⁵⁴⁻⁵⁶. La prueba funcional por excelencia en el diagnóstico de ésta patología y que hasta ahora se ha considerado “gold estandar” es la perimetría, que cuantifica el CV del paciente. A pesar de tener gran especificidad, presenta el inconveniente de que se pueden perder un gran número de células ganglionares, entre un 25-30%, antes de que se detecten defectos típicos glaucomatosos ⁵⁷. La aparición hace dos décadas de la OCT, junto con otras técnicas como el láser confocal o la polarimetría laser, ha permitido el acceso a imágenes “in vivo” de la retina obtenidas de manera no invasiva, permitiendo realizar medidas estructurales. Hasta el momento, la mayoría de estudios realizados sugieren que las alteraciones estructurales en el nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina se producen antes de que sean detectables las pérdidas funcionales en los pacientes con glaucoma ^{58, 59, 87-89}. La tecnología OCT ha experimentado un gran desarrollo y en la actualidad contamos con las OCT de dominio espectral que proporcionan exploraciones más rápidas y con mayor resolución, pero que han aumentado de manera considerable la cantidad y complejidad de los datos disponibles. Una cuestión fundamental que se plantea en la actualidad es cómo hacer mejor uso de estos datos. Algunos autores han encontrado que la combinación de los datos obtenidos con pruebas estructurales y funcionales mejoran la capacidad diagnóstica de estas pruebas por separado ^{66, 178-181}. Es por ello que en los últimos años se ha intentado estudiar a fondo la relación que existe entre estructura y función a nivel ocular en el glaucoma.

El estudio de la relación función-estructura hasta el momento y en términos generales ha seguido dos líneas principales: la comparación perimetría-CFNR peripapilar y la

Discusión

comparación perimetría-espesor macular (completo o con diferentes algoritmos de segmentación de las capas internas de la retina).

Los primeros estudios realizados en este sentido fueron los que correlacionaban la perimetría con la CFNR peripapilar. Este abordaje ha dado lugar a varias propuestas diferentes para la representación topográfica del CV en el nervio óptico ^{182, 191-193}. Garway-Heath, en el año 2000 ¹⁹⁴, propuso una de las más completas, en la que se han basado muchos estudios posteriores. Hasta ese momento sólo habían sido descritos mapas incompletos relacionando zonas afectadas del CV con el nervio óptico en ojos glaucomatosos ¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. En este estudio se estableció una relación anatómica entre regiones del CV y regiones correspondientes del nervio óptico, superponiendo una malla de perimetría SITA standard 24-2 a las fotografías de la CFNR. El recorrido de los defectos de la CFNR es usado para identificar la región papilar donde van a parar esas fibras nerviosas. Una de las limitaciones de este estudio fue que la valoración realizada para la creación del mapa es la interpretación cualitativa de los defectos de capa de fibras nerviosas estudiados mediante fotografía de la capa de fibras nerviosas. Posteriormente, y en gran parte basados total o parcialmente en este estudio, se han publicado diversos trabajos que proponen distintos mapas de correlación estructura-función perimetría- CFNR peripapilar ^{181, 182, 198, 199}.

También cabe destacar el trabajo que publicaron Ferreras *et al.* en 2008 ¹⁹¹, en el que propusieron una nueva forma de generar un mapa de correlación entre la perimetría y la CFNR peripapilar en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. En este caso, los autores dividieron cada hemisferio en varias regiones obtenidas mediante análisis factorial y posteriormente las correlacionaron con los 12 sectores horarios de la CFNR peripapilar medida con OCT. Es en este estudio en el que se basa la primera parte del

análisis estadístico realizado en esta tesis para la correlación de estructura y función, aunque en nuestro caso es entre la perimetría y el espesor macular total.

La otra línea de estudio que han seguido los investigadores es la correlación entre función y estructura utilizando como prueba estructural la medición del espesor macular. En 1998 Zeimer ¹¹¹ *et al.* sugirieron por primera vez el estudio de la mácula como potencial estructura para el diagnóstico del glaucoma. Como ya se ha detallado de manera extensa en capítulos anteriores la mácula presenta varias características fisiológicas y anatómicas que la hacen una diana potencial para el estudio del glaucoma. A día de hoy se ha demostrado ampliamente ¹¹⁷⁻¹²¹ que en el glaucoma existe una disminución del espesor macular producido por la pérdida de CGR que se produce en esta patología. Se han realizado dos tipos de estudios en este sentido: los que han correlacionado la perimetría con el espesor macular total y los que lo han hecho con diferentes algoritmos de segmentación. Todavía se están desarrollando los algoritmos de segmentación macular y no existe un modelo robusto y estandarizado aceptado para todos los tipos de OCT comercializadas e incluso en algunos casos ha de hacerse de forma manual ¹⁸³. Sin embargo, la medida del espesor macular total presenta una alta reproducibilidad. Además, en el caso de esta tesis, al medirse mediante el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis conseguimos un área macular de análisis mayor que el que proporciona cualquier otro protocolo existente de medida de capa de células ganglionares o espesor macular total. Hasta ahora todos los protocolos de análisis macular valoraban un área de 6 x 6 mm que corresponde al campo visual central dejando sin medir gran parte de la mácula. El protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis utiliza 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20° centrales, de tal manera que cubre una zona más amplia que corresponde mejor con el área del campo visual 24-2. Otra ventaja que

Discusión

aporta este protocolo con respecto a los algoritmos existentes para valorar el espesor macular completo es que en éstos los sectores nasales y temporales incluyen porciones tanto de la hemimácula superior como de la inferior cuando se sabe que el daño glaucomatoso frecuentemente respeta la el meridiano horizontal.

Varios autores han estudiado la correlación entre el espesor macular total medido con OCT y el CV. Los primeros estudios demostraron la correlación existente entre los parámetros de espesor macular obtenidos con OCT de dominio temporal y la perimetría ^{114, 117-119, 121, 182, 200}. Por ejemplo, en 2003 Greenfield *et al.* encontraron correlación entre el grosor macular medio (medido con OCT1) y la desviación media (perimetría Humphrey 24-2) sugiriendo que el grosor macular podía ser un marcador de la pérdida de células ganglionares en el glaucoma. En 2006 Kanadani *et al.* detectaron con OCT Stratus correlaciones significativas entre el grosor macular y defectos valorados mediante CV Humphrey 10-2 y PEV ¹⁸⁶ en pacientes con glaucoma. Establecieron los criterios de anormalidad en las tres pruebas y compararon la concordancia entre los resultados obtenidos. Estos autores demuestran que existe una correlación estructura-función, pero muy a “grosso modo”. En 2012 Boling *et al.* ¹⁸⁴ también con OCT Stratus estudian esta relación más a fondo, comparando las medias de los sectores obtenidos con el protocolo de análisis macular con las medias de los grupos de puntos correspondientes (superponiendo espacialmente ambos mapas) de los 12 puntos centrales del CV 24-2 Humphrey. Ellos obtienen correlaciones estructura-función estadísticamente significativas entre cada parámetro macular y su zona del campo visual anatómicamente relacionada. Sin embargo, hasta la utilización del SD-OCT todos los estudios mostraron que el poder discriminatorio del grosor macular no era tan bueno como el de la CFNR peripapilar. Nakatani *et al.* ¹⁸⁵ ya con SD-OCT encuentran también que tanto el espesor macular como el de la CFNR peripapilar están

significativamente correlacionados con los CV. En este caso, el protocolo de análisis macular utilizado analizó un área de 6 mm de diámetro y la mácula se dividió en 9 sectores que se correlacionaron con la desviación media del campo visual. Este trabajo además sugiere que la OCT macular podría ser más reproducible que la de CFNR. Hood *et al.*²⁰¹ muestran en su trabajo la correlación directa de defectos estructurales y funcionales teniendo en cuenta el desplazamiento a nivel central de las células ganglionares de la mácula. En este caso usan también un protocolo de análisis macular de 6 mm de diámetro y lo comparan con CV con estrategia 10/2.

En 2014, Mathers *et al.*¹⁸³ publicaron un estudio de correlación entre la perimetría y el espesor macular medido con el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis, en el que compararon los parámetros globales obtenidos mediante este protocolo (espesor macular medio total, espesor macular medio en hemirrejilla superior y espesor macular medio en hemirrejilla inferior) y perimetría Humphrey estrategia 24-2 (DM y PSD), encontrando correlaciones significativas entre ambos. Además realizaron análisis de asimetría tanto entre ambas hemimáculas como entre ojos y encontraron que se correlacionaban igualmente bien con la DM y PSD del CV. Una limitación de este estudio es que compara sólo parámetros globales de ambas pruebas, perdiendo gran parte de información específica de cada punto. Además, tanto la DM como la PSD son valores modificados que se ajustan en función de los datos de una población normal de la misma edad, mientras que los valores absolutos de la sensibilidad media son parámetros individuales reales de cada paciente.

Kim *et al.*²⁰² estudiaron también la relación estructura función con el protocolo de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis y perimetría Humphrey 24-2, pero en este caso además de comparar parámetros globales dividieron la rejilla de espesor macular en sectores formados por 2 x 2 cuadrados de dicha rejilla. Estudiaron las

Discusión

correlaciones entre el grosor macular medio para cada uno de los sectores y la media de sensibilidad umbral de los puntos del CV correspondientes a éstos. En este caso hicieron correlaciones lineales y cuadráticas y vieron que la asociación se explicaba siempre mejor con los modelos cuadráticos.

En 2016 Rolle *et al.*²⁰³ publicaron un trabajo similar donde además estudiaban el poder diagnóstico del protocolo de análisis de asimetría del polo posterior. Ellos correlacionaron, utilizando el coeficiente de Pearson, el grosor retiniano medio para ambas hemirrejillas con la sensibilidad media del hemicampo correspondiente y posteriormente dividieron la rejilla macular en cuatro cuadrantes comparando el grosor macular medio de cada uno de ellos con la media de sensibilidad umbral que correspondería a cada uno de esos cuadrantes.

En estos dos últimos trabajos dan un paso más allá de la correlación sólo de parámetros globales pero la comparación sigue siendo entre medias de sectores amplios divididos arbitrariamente por los autores.

Hay que decir que además de todos estos estudios existe un creciente cuerpo de trabajo de correlación entre el espesor de las capas más internas de la retina en la mácula con los CV^{123, 125, 204-208}, que una vez que mejore en su fiabilidad y reproducibilidad supondrá un avance muy importante en el estudio de la relación estructura-función. Dado que todavía no existe un protocolo estandarizado en cuanto a qué debe medirse exactamente, cada estudio está diseñado con una medida de capas internas diferente (realizada manualmente o con distintos algoritmos según el aparato utilizado).

Un componente importante a la hora de estudiar y explicar la relación entre la estructura y la función en el glaucoma es definir de manera más precisa la relación espacial entre el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas y la disminución de la sensibilidad. La

mayor parte de todos estos estudios mencionados que han demostrado correlación entre las diferentes pruebas estructurales y la perimetría, lo han hecho principalmente utilizando correlaciones simples y regresiones lineales entre índices globales o por sectores de las pruebas estudiadas. Este tipo de abordaje no es suficiente para explicar de manera precisa la relación estructura-función.

6.1. JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE ESTUDIO:

Esta tesis se diseñó como un estudio no experimental, descriptivo y transversal. Los estudios transversales permiten una evaluación rápida, económica y reproducible de varias variables simultáneamente y resultan muy útiles para el estudio de enfermedades crónicas como es el caso del GPAA. La mayor parte de estudios centrados en el análisis estructura-función en el glaucoma realizados hasta ahora son transversales^{181-186, 194, 209}.

Previo a la selección de pacientes, se diseñaron cuidadosamente los dos grupos muestrales que se pretendía analizar en el estudio, de modo que no existieran dudas en el momento de incluir a los sujetos en cada uno de los grupos. La clasificación en el grupo control o “no glaucomas” y grupo casos o “glaucoma” se realizó en base a unas condiciones claramente establecidas que se explican en el apartado 4.2 de material y métodos. Los criterios diagnósticos de glaucoma para la inclusión en el grupo de casos fueron una apariencia glaucomatosa del nervio óptico y los criterios perimétricos definitorios de glaucoma. No se tuvo en cuenta la PIO ni la alteración estructural del nervio óptico reflejada en pruebas estructurales. De esta manera se pretendía evaluar la correlación estructura-función en base al “gold standard” ya establecido. Estos criterios son los utilizados en varios estudios que han analizado previamente la relación estructura-función^{184-186, 210}. Sin embargo, el uso del CV como parte del método

Discusión

clasificadorio puede presentar ciertas limitaciones, puesto que en algunos casos es necesaria una importante pérdida de la CFNR antes de que aparezca un defecto detectable en el CV. Por tanto, es posible que al incluir los criterios perimétricos como diagnóstico, haya existido un cierto sesgo por la gravedad de la neuropatía.

De esta manera se recogieron dos muestras poblacionales representativas e independientes de sujetos control y pacientes con glaucoma. Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente y de forma prospectiva de las consultas del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Se establecieron criterios de inclusión bastante estrictos en cuanto a AV, transparencia del cristalino, defectos de refracción, ausencia de patología oftalmológica y cirugía previas, con el fin de eliminar factores que pudieran influir en los resultados de forma ajena a los propósitos del estudio. El defecto de refracción de los pacientes incluidos debía ser menor de 5 dioptrías y/o un cilindro menor de 2 dioptrías. La razón de esta restricción radica en que el aumento de longitud axial que presentan los miopes magnos genera un cambio de amplificación en estos pacientes, de tal manera que en los pacientes con una longitud axial mayor los puntos del campo visual están más separados unos de otros. Esta amplificación fue descrita por Garway-Heath ²¹¹, que propuso que un cambio de la longitud axial de ± 1 mm supone una amplificación de 5%.

Dado que el estudio se consideró como piloto por no haber estudios previos comparables, no fue necesario estimar el tamaño muestral. El número de integrantes en cada grupo fue lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal y pudiera ser lo más representativa posible. El concepto de tamaño muestral se refiere a la estadística clásica utilizada en una parte del análisis de datos de nuestro estudio. El resto del análisis se realiza mediante regresiones no paramétricas.

Dadas las propiedades asintóticas del análisis de regresión, no es necesario un número particular de observaciones (n), aunque se ha de tener en cuenta que los resultados estadísticos serán mejores cuanto mayor sea éste número. En uno de los tratados clásicos de análisis de regresión, Wand and Jones (1995)¹⁸⁸ toman como n suficientemente grande (que tiende a infinito) simulaciones con 200 e incluso 100 observaciones. En esta tesis en el modelo que menos observaciones utiliza, que es el primero, el número de observaciones total utilizado en las regresiones espaciales fue de 704 en el grupo de los glaucomas y 656 en el grupo de los no glaucomas, por lo que el tamaño muestral se consideró también adecuado para este segundo tipo de análisis.

En cuanto al diseño de la base de datos, se establecieron las variables cualitativas y se codificaron de forma correcta para un posterior análisis adecuado. Los resultados de la OCT y la perimetría automática se introdujeron manualmente, por lo que se repasaron todas las casillas al menos dos veces y se comprobó que las variables se movían en los rangos adecuados para cada grupo, con el fin de poder detectar posibles errores de transcripción. Los análisis estadísticos descriptivos y de correlación se realizaron utilizando el software del programa estadístico SPSS para Windows (versión 20.0). Los análisis de regresión se llevaron a cabo mediante programas escritos con este propósito en el lenguaje matemático GAUSS (versión 9.0 light).

6.2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA:

La población muestral final de nuestro estudio fue de 85 ojos de 58 pacientes de origen caucásico, 44 se incluyeron en el grupo de los casos (glaucomas) y 41 en el de los controles (no glaucomas).

Discusión

En los casos en los que los 2 ojos de un mismo paciente cumplieron los criterios de inclusión, ambos se incluyeron en la muestra. Para el objetivo de esta tesis no supone un sesgo añadido ya que se trata de un trabajo que correlaciona la estructura con la función y en él se analizan las características de esta relación en cada ojo en particular. Puesto que el glaucoma no es una patología simétrica añadir más ojos no supone caer en una redundancia de la información. Este recurso se ha utilizado por varios autores en trabajos similares previos^{183, 186, 212}. Más concretamente, en el caso del análisis factorial, basado en la medida de la varianza de cada uno de los puntos de observación de un ojo, la inclusión de 2 ojos de una misma persona no cambia de forma relativa las varianzas y por lo tanto no afecta de manera significativa a los resultados obtenidos. En el de las regresiones no paramétricas, Lin *et al.* en un trabajo publicado en 2001²¹³ se plantean si es necesario hacer correcciones similares a la del modelo utilizado últimamente para corregir este tipo de errores: “generalized estimating equations” (GEE) en este tipo de regresiones y llegan a la conclusión de que no, en estos casos pueden considerarse todas las observaciones como independientes.

Para estudiar las características demográficas de la muestra de los dos grupos del estudio se obtuvieron las medias y desviaciones estándar y se compararon sistemáticamente tanto las variables cuantitativas como las cualitativas. Dado que la población a estudio tuvo un número lo suficientemente alto en ambos grupos como para que siguieran una distribución normal, los estadísticos utilizados para comparar las diferentes variables fueron test paramétricos, utilizando para las cualitativas el test de “Chi cuadrado” y para las cuantitativas el test de la t de Student.

Respecto a la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los pacientes de este estudio se obtuvieron de manera prospectiva y se fueron incluyendo en un grupo u otro según cumplieron los criterios de selección. El

hecho de que el glaucoma sea una patología más frecuente en personas de edad avanzada y que para ser incluido en el grupo de los controles se requiriera carecer de cualquier otra patología oftalmológica explica esta diferencia. Dado que se ha visto que conforme pasan los años se reduce el espesor de la CFNR ^{214,215}, ésto podría suponer un cierto sesgo a la hora de comparar los resultados entre ambos grupos. A pesar de ésto creemos que al estudiar por separado la correlación entre estructura y función en ojos glaucomatosos o sanos (objetivo de la tesis) esta diferencia no supone una distorsión en la interpretación de los datos.

La edad media de los pacientes incluidos en este trabajo fue de 58,54 con un rango desde 24 a 85 años. Comparado con los estudios previos similares, supone una media ligeramente más baja que la mayoría. Por ejemplo Nakatani *et al.* ¹⁸⁵ presentan una media de 61,5 años (rango de 34 a 73 años), Kanadani ¹⁸⁶ de 62,6 (rango 25 a 80 años), Ferreras ¹⁹¹ de 64,6 años (rango 39 a 75 años) y Rolle ²⁰³ de 62,1 (rango de 47,47 a 76,53) Kim ²⁰² sin embargo encuentra una media de edad de 52,93 (rango 20-72).

El 69,41% de nuestros pacientes fueron mujeres mientras que el 30,59 % fueron hombres. No se consideró que esta diferencia encontrada pudiese influir de alguna manera en los datos del estudio. Encontramos diferencias similares en la mayoría de los estudios previos que reflejan este dato. Mathers ¹⁸³ encuentra un 57,5% de mujeres y un 42,5% de hombres en su muestra y Nakatani ¹⁸⁵ un 56,25% de mujeres y 43,75% de hombres. Comparando ambos grupos se encontraron diferencias significativas resultando mayor la proporción de mujeres en el grupo de los glaucomas.

Los grupos fueron similares en cuanto a la lateralidad no existiendo diferencias significativas en cuanto al ojo estudiado en uno u otro grupo.

6.3. ANÁLISIS DE LOS VALORES DE LOS PARÁMETROS PERIMÉTRICOS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO:

Basándonos en las recomendaciones definidas por Werner, que sugiere que los defectos atribuibles al aprendizaje se minimizan tras la segunda repetición de la prueba, se eligió la última perimetría fiable, eliminando las dos primeras realizadas por cada paciente.

Para la realización de la perimetría automatizada se utilizó un campímetro Humphrey con estrategia SITA-Standard y un patrón de puntos 24-2 con estímulo III, blanco. La mayor parte de las publicaciones que estudian la relación estructura y función lo hacen con este perímetro y la misma estrategia ^{57, 183-186, 191, 216, 217}. En los estudios basados en la relación existente entre el CV y la CFNR peripapilar la gran mayoría de autores utilizan un patrón de puntos 24-2 ^{191, 194, 209}. Sin embargo, a la hora de estudiar la relación CV y espesor macular o complejo de CGR los diferentes autores utilizan tanto patrón de puntos 24-2 ^{183, 184, 202, 203, 216} como 10-2 ^{186, 206, 210, 218}. Hasta ahora los protocolos que existían para examinar el espesor macular y los que se han desarrollado para la medición del espesor del complejo de CGR analizan una zona de 6 x 6 mm que corresponde únicamente al CV central, y es por esto que en estos casos muchos autores prefieren compararlo con estrategias 10-2 que aportan más información sobre esta zona del CV. Dado que el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis para la medición del espesor macular utiliza 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20° centrales, cubre una zona más amplia y corresponde mejor con el patrón de puntos 24-2 que los protocolos tradicionales. De hecho, hasta donde hemos podido comprobar, los estudios estructura función realizados con este protocolo han utilizado en todos los casos el patrón de puntos 24-2 ^{183, 202, 203}.

El tiempo medio de realización de la prueba fue significativamente mayor en el grupo de los glaucomas. Esto se explica por la propia patología de estos pacientes.

6.3.1. ÍNDICES GLOBALES:

Los parámetros analizados: VFI, DM, DSM, presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, como era esperable por los criterios de inclusión. La media de la DM en el grupo de los glaucomas fue de -7,73 dB y en el de los no glaucomas de -1,083 dB. En los estudios previamente mencionados encontramos un rango de DM en el grupo de glaucomas diverso, que abarca desde -2,17 dB²¹⁶ hasta -11,33 dB²¹⁷, por lo que la media de DM en nuestro estudio se encuentra en un rango intermedio.

6.3.2. DESCRIPTIVOS DE LOS PUNTOS DE LA PERIMETRÍA AUTOMATIZADA:

Todos los datos de la perimetría automatizada fueron convertidos a datos de ojo izquierdo para facilitar el análisis estadístico (figura 5.1). Cada punto de estudio se numeró con una letra y un número, de modo que las letras indicaban la columna comenzando a nominar desde la zona nasal del campo, y los números la fila, comenzando a numerar de arriba a abajo. De cada punto umbral se obtuvo la media y la desviación estándar de la sensibilidad umbral, tanto en el grupo de los no glaucomas como en el de los glaucomas.

En el grupo de los controles (figura 5.3) los resultados encontrados fueron concordantes con los datos existentes hasta ahora, siendo los puntos de mayor sensibilidad umbral (>30 dB) los correspondientes a las zonas centrales, que estructuralmente coinciden con la fovea (C3-4, D3-6, E3-6, F4-6 y G4-6). De estos, el punto con mayor sensibilidad umbral media fue F5 con 32,46 dB.

Discusión

En el grupo de los glaucomas (figura 5.2) en general encontramos una sensibilidad umbral media disminuida con respecto al grupo control pero con un patrón similar al previo, siendo los puntos centrales (D5-7, E5-6, F4-6, G5-6, H5-6, I3) los de mayor sensibilidad (>24 dB). Dentro de la zona de mayor sensibilidad el punto con mayor sensibilidad umbral media fue E5 con 28,48 dB. Sin embargo, en este caso encontramos sólo un punto mayor de 24 dB en el hemisferio superior (F4) con 24,73 dB mientras que los demás se encuentran en el hemisferio inferior (D5-7, E5-6, F5-6, G5-7, H5-6 e I3). En el hemisferio superior se observa una disminución de la sensibilidad media con respecto a los puntos homónimos del hemisferio inferior en todos los puntos. Los tres puntos con menor sensibilidad umbral media son A1 y B1-2 correspondientes a la zona más nasal del CV. Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en estudios previos²¹⁸ y concuerdan con el hecho de que en el glaucoma los defectos de capa de fibras nerviosas aparecen con más frecuencia en el hemisferio superior y nasal, en el 70% de los casos como escotomas paracentrales o escalones nasales²¹⁹⁻²²².

6.3.3. NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:

Para estudiar la normalidad de la distribución de las variables utilizadas en el estudio se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Este test se considera un procedimiento de "bondad de ajuste", es decir, permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica. En el contraste se compara la distribución acumulada de las frecuencias observadas con la distribución acumulada de las frecuencias teóricas. En la práctica se encuentra el punto de divergencia máxima y se determina qué probabilidad existe de que una diferencia de esa magnitud se deba al azar.

Tras el análisis se observó que mientras en el grupo de los glaucomas 32 de las 54 variables estudiadas no siguieron una distribución normal, en el de los controles sólo fueron 4 de las 54 las que no lo hicieron. En los estudios previos en los que se han tratado los datos de la perimetría de manera similar los autores obtienen una distribución normal en todas las variables estudiadas^{191, 223}. Sin embargo, parece natural que las medias de sensibilidad umbral de los puntos sigan en el caso de los controles una distribución normal mientras que se separen de la normalidad con frecuencia en el caso de los glaucomas. Para que una distribución sea normal las separaciones de la media deben seguir un modelo estándar que esperamos cuando hay muchas causas indistinguibles afectando a los valores individuales. En el momento en el que existe una causa principal afectando a los datos no necesariamente esperamos que las desviaciones de la media sigan un patrón normal, siendo frecuente una asimetría de los datos difícilmente compatible con la normalidad.

Aunque la normalidad de las variables determina importantes propiedades de los resultados, como por ejemplo que las combinaciones de variables normales son variables normales, el que algunas de las variables del estudio no siguieran una distribución normal no supuso un impedimento para los posteriores análisis estadísticos. El Teorema Central del Límite nos asegura que si S_n es la suma de n variables aleatorias independientes y de varianzas no nulas pero finitas, entonces la función de distribución de S_n “se aproxima bien” a una distribución normal. Así pues, este hecho permite que los test estadísticos utilizados usualmente en distribuciones normales, se puedan aplicaren poblaciones con variables no normales cuando n es suficientemente grande ($n > 30$).

6.3.4. REGIONES DEL CAMPO VISUAL OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS FACTORIAL:

Ferreras *et al.*¹⁹¹ realizaron por primera vez una agrupación de los puntos umbral de la perimetría Humphrey mediante un análisis factorial. La ventaja de establecer los grupos de puntos umbral de esta forma es que esta agrupación no está sometida al conocimiento anatómico de la CFNR ni a ninguna idea preconcebida sobre las relaciones en el CV. Otra de las ventajas de realizar el análisis factorial es que tanto las relaciones directas como las indirectas entre los diferentes puntos umbral son tenidas en cuenta por el análisis estadístico.

En esta tesis, el primer método utilizado para estudiar la relación estructura-función fue un análisis factorial de los datos de la perimetría y la rejilla macular, siguiendo el modelo estadístico de Ferreras y la posterior correlación de las áreas obtenidas mediante coeficientes de Pearson. En nuestro caso el análisis se hizo de manera separada en un grupo de casos o glaucomas y en un grupo de controles o no glaucomas, y para cada hemisferio y hemirrejilla macular individualmente (asumiendo el hemisferio y hemirrejilla superior e inferior como anatómicamente separados).

El análisis factorial es una técnica estadística de reducción de datos que resume la información proporcionada por un grupo de variables en un conjunto de dimensión más pequeña de factores representativos. Utilizamos un tipo de análisis factorial conocido como “de componentes principales”, donde estos factores serán los llamados componentes principales.

En el análisis factorial de la perimetría automatizada se tomaron como variables los valores absolutos de los puntos umbral medidos en dB. Se excluyeron de éste análisis los puntos correspondientes a la mancha ciega por no ser representativos. En total

suponen 26 variables analizadas en el análisis factorial del hemicampo superior y 26 en el del hemicampo inferior. Recordemos que para cada punto existen tantas observaciones como ojos incluidos.

Tras proceder a aplicar esta técnica, se asignó cada variable a un componente principal obteniendo como resultado grupos de variables relacionadas entre sí y, de esta forma, se determinaron las regiones.

Algunos trabajos previos que estudian la relación estructura-función defienden que ya sea en correlaciones perimetría con CFNR peripapilar o espesor macular las unidades de medición de ambos deberían ser o lineales o logarítmicas ²²⁴. Es por ello que algunos autores convierten los datos bien de la perimetría a apostilbios o las micras de CFNR o espesor macular a dB. Estos autores defienden que de esta manera se obtienen relaciones lineales más sencillas de interpretar y manejar. En nuestro caso se decidió mantener los valores de las variables perimétricas en dB y lo espesores maculares en micras dado que esto permite explorar la relación con las unidades comúnmente utilizadas resultando una manera mucho más intuitiva a la hora de interpretar la relación existente. El tipo de unidades de medida no resulta relevante a la hora de realizar regresión no lineal o no paramétrica ya que no es necesario que los datos se ajusten a una recta perfecta. Tampoco lo es a la hora de realizar las correlaciones entre las regiones obtenidas en el análisis factorial.

Previo a realizar cualquier análisis factorial es necesario hacer una adecuación del muestreo, que en este caso se llevó a cabo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). Para continuar con el proceso de análisis factorial, es recomendable que el KMO sea superior a 0,60. En caso del grupo de los glaucomas el estadístico KMO fue de 0,87 y 0,85 para el análisis de los puntos del hemicampo superior e inferior

Discusión

respectivamente. Estos valores de KMO son ligeramente inferiores a los obtenidos por Ferreras *et al.*¹⁹¹ (0,927 y 0,919) y algo superiores a los obtenidos por Monsalve *et al.*²²⁵ (0,817 y 0,828). En el grupo de los controles el KMO fue de 0,89 y 0,85 para el análisis del hemicampo superior e inferior respectivamente. Ésto nos permitió contrastar que las correlaciones parciales entre las variables eran lo suficientemente pequeñas, dado que no es conveniente aplicar este tipo de análisis a variables que están muy correlacionadas.

Componentes principales es una técnica desarrollada por Pearson (1901)¹⁸⁹ y Hotelling (1933)¹⁹⁰ para explicar la mayor cantidad de varianza de las variables originales a través del menor número de factores o componentes principales. Los componentes principales son combinaciones lineales de las variables originales, ortogonales entre sí (la covarianza entre cada dos componentes principales es cero). La suma de sus varianzas es igual a la suma de las varianzas de las variables y tienen la particularidad de que el primero explica la máxima varianza posible, el segundo la máxima varianza posible de la varianza restante y así sucesivamente. Por lo tanto, los primeros componentes principales explican un alto porcentaje de la suma de varianzas de las variables originales. Esto es muy útil ya que en la práctica sólo se desea un número limitado de componentes y de esta manera se puede centrar la atención en estos primeros como reflejo de la variación de la mayor parte de la variación que existe en las variables aleatorias. En general, se prescinde de los componentes principales cuya varianza es menor que 1, es decir, menor que la varianza de una variable original estandarizada.

En este tipo de análisis factorial se cumple que las variables originales se pueden reproducir mediante la multiplicación de la matriz de los llamados "factores de carga" por los "componentes principales". Se llama factor o coeficiente de carga al peso que

tiene cada componente principal en una de variable. Por lo tanto, los factores de carga indican cual es el componente principal más relacionado con cada una y constituyen una forma de agruparlas.

No se fijó un número de componentes principales máximo pero sí un requerimiento de mínima varianza total explicada del 80%.

En la práctica, para facilitar la interpretación de los resultados y la agrupación de variables, se realiza una rotación ortogonal de los factores de carga y componentes, la llamada rotación varimax. Es una transformación ortogonal que maximiza la varianza de los coeficientes de carga. Cada variable se atribuye entonces al componente con el que está más relacionada, es decir, donde su coeficiente de carga es mayor. De esta manera, se determinan tantas regiones como componentes se han seleccionado.

En el caso del grupo de los glaucomas el análisis factorial determinó 4 componentes principales en ambos hemisferios (figura 5.7) En el hemisferio superior la varianza total acumulada explicada con éstos fue de 84,9% y en el hemisferio inferior de 84,03%. Los coeficientes de carga de los componentes rotados se utilizaron para asignar las variables a las 4 regiones o áreas de cada hemisferio visual. A grandes rasgos, podemos decir que en ambos hemisferios se observan una región central-paracentral, una periférica-nasal y otra periférica-temporal. Aunque la distribución de las regiones es muy similar en ambos hemisferios no es exactamente simétrica. Estos resultados están en consonancia con los trabajos anteriores en los que se han realizado análisis factoriales del campo visual ^{191 223, 225}. En el caso de Ferreras *et al.* explican una varianza total acumulada de 86,7% y 86,4% en el hemisferio superior e inferior respectivamente. Ellos sin embargo encuentran 5 factores en cada hemisferio y la distribución de estos, aunque similar, difiere en algunos aspectos. El principal es que, en

Discusión

su caso, en el hemicampo superior ninguna de las agrupaciones de puntos umbral atraviesa el meridiano vertical y en el hemicampo inferior sólo una de ellas. Mientras que en nuestro caso encontramos una zona central que corresponde con 9° centrales maculares centrados en la fóvea (en el caso del hemicampo superior representado por dos regiones, y en el del hemicampo inferior por una) Ferreras *et al.* encuentran 3 regiones en ambos hemicampos que representan esta zona. La distribución de las regiones encontrada en esta tesis presenta muchas más similitudes con la encontrada por Rayward²²³ y Monsalve²²⁵, a pesar de que en estos casos el análisis factorial se hizo con un perímetro Octopus estrategia TOP.

En el grupo de los controles se determinaron 3 componentes principales en el hemicampo superior y 5 en el inferior (figura 5.8) Las áreas o regiones siguieron una distribución similar aunque no igual a la del grupo de los glaucomas encontrando regiones: central-paracentral, periférica nasal y periférica temporal. De las cinco regiones del hemicampo inferior existen tres regiones principales distribuidas de la forma previamente descrita y dos regiones aisladas que están formadas por 1 sólo punto de análisis de la perimetría. En este caso las varianzas totales acumuladas fueron de 77,6% y 79,43% respectivamente. Hasta donde hemos podido constatar no existen trabajos previos donde se haya publicado este tipo de análisis por separado en sujetos controles. La razón por la que en este caso con los componentes seleccionados no se llega al requerimiento de mínima varianza total explicada del 80%, es que para que se llegara debíamos seleccionar componentes principales cuya varianza era menor que 1. Un componente principal con una varianza menor que 1 explica menos que la varianza de una variable estandarizada. Como lo que se quiere es reducir la información disponible no tiene sentido considerar una combinación lineal de variables que explican menos varianza que lo que explica una variable individual original. El hecho de que con

los componentes seleccionados se explique algo menos que el 80% de la varianza debe ser interpretado como una dificultad en este caso para reducir la información, posiblemente debida a una gran heterogeneidad de las variables.

La distribución asimétrica de las regiones del campo visual es lógica dado que la distribución de las células ganglionares y axones de la CFNR y por tanto, sus campos receptores, dependen de la forma e inserción del nervio óptico, así como de la excavación glaucomatosa. Además se ha descrito ²¹⁸ que la fóvea se encuentra ligeramente inferior a la cabeza del nervio óptico lo que puede favorecer también esta asimetría.

6.4. ANÁLISIS DE LOS VALORES DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR OBTENIDO CON OCT SPECTRALIS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO:

En los últimos años la evaluación morfológica y cuantitativa de la macula ha ido cobrando importancia en el estudio del glaucoma ya que como se ha explicado en secciones previas esta presenta varias características fisiológicas y anatómicas que la hacen una diana potencial para el estudio de esta enfermedad.

Los primeros estudios en este sentido se realizaron con TD-OCT y medían todo el espesor macular ¹¹⁷⁻¹²¹. En estos primeros trabajos ya se encontró que el espesor macular tenía buenas capacidades para el diagnóstico del glaucoma aunque no superaba en términos de detección a las medidas del espesor de CFNR. La aparición de las OCT de dominio espectral ha supuesto una mejora en relación a la tecnología de dominio temporal en la resolución de la imagen obtenida, en la reducción del tiempo de adquisición, y la reproducibilidad de la adquisición de las imágenes. El OCT Spectralis

además de lo anteriormente mencionado presenta un sistema de *Eye-tracking* que permite que todas las medidas sean adquiridas en la misma posición optimizando la capacidad diagnóstica del instrumento.

En esta tesis doctoral la evaluación de los espesores maculares se realizó con la OCT de dominio espectral Spectralis. El método de análisis seleccionado fue el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior que utiliza 61 barridos lineales (30° x 25° barrido de volumen OCT) en los 20^a centrales. Éste se visualiza como un mapa de espesor con codificación de colores para una rama de 8 x 8 centrada en fóvea. La trama se alinea para cada ojo simétricamente al eje fóvea-disco. El área está dividida en pequeños cuadrados de 3° x 3° y se visualiza el valor medio del espesor total de la retina para cada uno de estos cuadrados. Este protocolo por tanto amplía de manera significativa la zona macular analizada comparado con los que se han estado utilizando hasta este momento que analizan un área circular con diámetro 6 mm.

6.4.1. ÍNDICES GLOBALES:

Todos los índices de espesor macular analizados (ATT, ATS y ATI) presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo siempre menores en el grupo de los glaucomas. Este hecho coincide con todos los estudios previos^{200, 226-229} y demuestra que existe una disminución del grosor macular en los pacientes con glaucoma. Mathers *et al.*¹⁸³ utilizando también el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis encuentran que los pacientes con un grosor macular medio mayor de 300 µm presentan CV virtualmente normales. En nuestro caso la media del grosor macular total en el grupo de los glaucomas fue de 269,75 µm mientras que la del grupo de los no glaucomas fue de 290,95 µm.

Encontramos también que en el grupo de los glaucomas existe una diferencia significativa entre el espesor macular medio de la hemirrejilla superior (274,34 μm) y la inferior (265,39 μm), mientras que en el grupo de los controles no existen diferencias significativas entre ambas hemirrejillas (ATS 290,68 μm ATI 291,10 μm). Esto concuerda con el hecho de que en los pacientes con glaucoma se vea afectado con mayor frecuencia el hemicampo superior y por lo tanto, la hemirretina inferior, apareciendo ésta con un grosor medio significativamente menor, como se reseña en estudios previos ^{112, 119, 121, 184-186}.

6.4.2. DESCRIPTIVOS DE LOS PUNTOS DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR:

Al igual que en la perimetría automática, todos los datos del mapa de espesor macular fueron convertidos a datos de ojo izquierdo (figura 5.4) para facilitar el análisis estadístico. Cada cuadrado de $3^\circ \times 3^\circ$ de la trama de 8×8 del mapa de espesor macular a estudio se numeró con una letra y un número. Las letras indicaban la columna comenzando a nominar desde la zona más nasal (peripapilar), y los números, filas comenzando a numerar de arriba abajo. Tanto en el grupo control como en el de los glaucomas, de cada cuadrado de $3^\circ \times 3^\circ$ se obtuvo la media y la desviación estándar del espesor macular.

En ambos grupos se encuentra un espesor macular mayor en la zona central de la rejilla macular que disminuye cuanto más periféricos estamos (figuras 5.5 y 5.6). Estos datos son consistentes con el contorno macular normal descrito hasta ahora: mínimo a nivel foveolar, con un aumento a nivel del anillo perifoveal interno y disminución a nivel del anillo perifoveal externo ²³⁰. En nuestro caso no se objetiva la disminución del espesor macular existente a nivel foveolar dado que esta zona está analizada por 4 cuadrados de $3^\circ \times 3^\circ$ en los que se hace una media del espesor macular que incluye el anillo perifoveal

Discusión

interno. También en ambos grupos se observa una tendencia a que exista mayor espesor macular en la hemirretina nasal que en la temporal. Este dato coincide también con la mayoría de estudios previos²³¹⁻²³³.

En prácticamente todos los puntos analizados el espesor medio es mayor en el grupo de los no glaucomas.

En el grupo de glaucomas (figura 5.5), los dos cuadrados de 3° x 3° con mayor espesor macular (>325 µm) son C4 y C5. Los cuadrados con menor espesor macular (<250 µm) son A1-2; C8; D8; E8; F1, F7 y F8; G1, G2, G7 y G8; y H1-8. Aunque la estructura general es bastante similar en ambas hemirrejillas, en la mayor parte de los cuadrados de 3° x 3° de la hemirrejilla inferior el grosor medio es menor comparado con los puntos homónimos de la hemirrejilla superior, y en ambas hemirrejillas menor en la zona temporal que en la nasal.

Estos resultados son concordantes con lo obtenido en estudios previos similares, donde la gran mayoría de autores encuentran que los sectores que se encuentran más frecuentemente adelgazados en pacientes con glaucoma tanto en los estudios que valoran todo el espesor macular^{104, 112, 119, 121, 185} como los que valoran sólo las capas más internas de la retina^{126, 210, 234} son los inferiores, temporales y más externos de la mácula.

En el grupo de los no glaucomas (figura 5.6), los puntos con mayor espesor (>325 micras) macular son C4-6; D3-6; E3 y E6; y F5. Los cuadrados con menos espesor macular son A4, G1 y G8 y H1-8. La distribución entre hemirrejilla inferior y superior es prácticamente simétrica. Sin embargo, se mantiene una tendencia a la disminución del grosor cuanto más periféricos y temporales nos encontramos.

6.4.3. NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:

Al igual que en el caso de la perimetría automática, para estudiar la normalidad de la distribución de las variables utilizadas en el estudio se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Tras el análisis se vio que en ambos grupos la gran mayoría de las variables siguió una distribución normal. Concretamente 61 de las 64 variables, en el caso de los glaucomas, y 60 de las 64, en el caso de los controles, siguieron una distribución normal.

6.4.4. REGIONES DEL MAPA DE ESPESOR MACULAR OBTENIDAS MEDIANTE ANÁLISIS FACTORIAL:

Hasta donde hemos podido constatar no se ha realizado ningún estudio de análisis factorial de la rejilla macular proporcionada por el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis. En este caso lo realizamos siguiendo el mismo modelo utilizado para el análisis de puntos de la perimetría. Como ya se ha comentado este tipo de análisis presenta la ventaja de agrupar los diferentes puntos analizados (en este caso los cuadrados de 3° x 3° de la rejilla macular) de una manera tal que permite que no se vea sometido al conocimiento anatómico macular y de la capa de fibras nerviosas de la retina ni a ninguna idea preconcebida sobre las relaciones con el campo visual.

El análisis estadístico se hizo de manera separada en el grupo de los glaucomas y en el de los no glaucomas, y para cada hemirrejilla macular individualmente (asumiendo hemirrejilla superior e inferior como anatómicamente separadas).

A la hora de realizar la adecuación del muestreo mediante el estadístico de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) comprobamos que ambos grupos las correlaciones parciales entre las variables eran lo suficientemente pequeñas ($KMO > 0,6$) como para poder continuar con el análisis. En caso del grupo de los glaucomas el estadístico KMO fue de 0,83 y

Discusión

0,75 para el análisis de la hemirrejilla superior e inferior respectivamente. En el grupo de los controles el KMO fue de 0,87 y 0,7 para el análisis de la hemirrejilla superior e inferior respectivamente.

Para realizar el análisis factorial de la rejilla macular se tomaron como variables los valores absolutos de cada uno de los cuadrados de 3° x 3° de la trama de 8 x 8 del mapa de espesor macular. En total suponen 32 variables analizadas en el análisis factorial de la hemirrejilla superior y 32 en la hemirrejilla inferior. Tras proceder a aplicar esta técnica, se asignó cada variable a un componente principal obteniendo como resultado grupos de variables relacionadas entre sí y, de esta forma, se determinaron las regiones.

En el caso del grupo de los glaucomas el análisis factorial determinó 5 componentes principales en la hemirrejilla superior y 7 en la inferior, como se observa en la figura 5.9, siendo la varianza total acumulada explicada con éstos de 85,93% y 87,39% respectivamente. La distribución de las regiones en ambas hemirrejillas es muy similar en la zona periférica, donde observamos una región peripapilar temporal, una periférica nasal y una periférica temporal. Sin embargo, en la zona central mientras en la hemirrejilla superior encontramos 2 regiones una central y otra paracentral en la hemirrejilla inferior la misma zona se encuentra dividida en 4 regiones. Una posible explicación para esto sería una mayor variabilidad en los datos de esta zona debida a una mayor afectación de la hemimácula inferior en el grupo de los glaucomas. La distribución general de las diferentes regiones obtenida resulta concordante con la anatomía macular y de la CFNR ya conocida ²³⁰⁻²³³ .

En el caso del grupo de los controles se determinaron 3 componentes principales en la hemirrejilla superior y 5 en la inferior (figura 5.10). Las varianzas totales acumuladas fueron de 85,15% y 85,29% respectivamente. Las áreas o regiones obtenidas siguen una

distribución similar al caso anterior. En la hemirrejilla superior encontramos una región central, una periférica y una peripapilar temporal. En la inferior una central, una paracentral y una periférica y un cuadrado aislado que supone la región 5 en la zona temporal. Como podemos observar en el componente principal 4 de la hemirrejilla inferior ninguna de las variables que forman su combinación lineal presenta el mayor factor de carga en éste y por tanto no existe ninguna variable “atribuida” a la región 4 (que correspondería a este componente principal). Esto supone que una parte de la varianza, más concretamente 6,8%, es explicada por una combinación de variables que tienen su mayor protagonismo en otras regiones distintas. Es decir, hay una parte de la varianza que se explica por una combinación de variables que han sido agrupadas en distintas regiones. Este hecho sugiere prudencia en la interpretación de las regiones como forma de separar estrictamente las fuentes de variabilidad.

6.5. ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL:

Para estudiar la correlación entre estructura y función en primer lugar se realizó una correlación mediante el estadístico de Pearson de las medias de los valores umbral de los puntos incluidos en cada región del campo visual (obtenidas por el análisis factorial), con las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en cada región del mapa de espesor macular (obtenidas por el análisis factorial).

Tanto en el grupo de los glaucomas como en el de los no glaucomas se correlacionaron hemicampo superior con hemirrejilla inferior y hemicampo inferior con hemirrejilla superior.

6.5.1. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL EN EL GRUPO DE LOS GLAUCOMAS:

En el análisis de correlaciones entre hemicampo superior y hemirrejilla inferior (tabla 5.32 y figura 5.11) se observa que la región 2 o periférica nasal de la hemirrejilla macular fue la que presentó correlaciones más fuertes con el campo visual, en concreto con las regiones 1 ($r=0,46$) y 3 ($r=0,442$), y de una forma más débil ($r=0,362$) con la región 2 del hemicampo superior.

Las regiones 3, 4 y 5 de la rejilla macular presentaron valores de correlación de 0,33, 0,337 y 0,38 respectivamente con la región 4 del hemicampo superior. Tanto las regiones 3, 4 y 5 de la hemirrejilla como la región 4 del campo visual corresponden a la zona central de ambas.

La región 7 de la hemirrejilla macular mostró una correlación de $r=0,368$ con la región 3 del hemicampo superior, ambas corresponderían a las zonas peracentrales de ambas pruebas.

Las regiones 1 (periférica temporal) y 6 (peripapilar temporal) de la hemirrejilla inferior no presentaron ninguna correlación significativa con las regiones del hemicampo superior.

En el análisis de correlaciones entre hemicampo inferior y hemirrejilla superior en el grupo de los glaucomas encontramos unas relaciones similares aunque no exactamente simétricas (tabla 5.33 y figura 5.12). En este caso existen dos regiones de la hemirrejilla correlacionadas de manera fuerte con todas las regiones del CV, que son las regiones 1 y 3. La región 3 es la que presenta las correlaciones más fuertes siendo la máxima con la región 1 del hemicampo visual ($r>0,602$). Es decir, de nuevo la región macular que

presenta correlaciones más fuertes y amplias con el hemicampo correspondiente es la región periférica nasal (región 3). La región 1 corresponde a la zona paracentral de la hemirrejilla. También similar a lo encontrado en las correlaciones de las regiones homónimas, las regiones que corresponden a la zona peripapilar temporal y la periférica temporal (regiones 2 y 5) de la hemirrejilla macular no presentaron ninguna correlación significativa con el hemicampo inferior.

Como era de esperar, las correlaciones de Pearson significativas se encuentran entre regiones anatómico-funcionalmente asociadas, confirmando las relaciones conocidas hasta ahora. El hecho de que una misma región macular se correlacione con varias regiones del CV ha sido observado ya en estudios previos similares [215]. Las regiones obtenidas mediante el análisis factorial del CV y la rejilla macular no tienen por qué corresponder de manera exacta en ambas pruebas por lo que una región macular perfectamente puede presentar correlaciones significativas con varias regiones del CV y existir cierto solapamiento en este sentido.

Podemos observar que, en ambas hemimáculas, la región que presenta correlaciones más fuertes con el campo visual es la periférica nasal. Esto difiere en parte de lo publicado hasta el momento actual. En los estudios realizados con el espesor macular completo hasta la aparición del protocolo de análisis de asimetría del polo posterior, los protocolos de análisis dividen la mácula en sectores superior, inferior, nasal y temporal y por tanto en este caso no podemos comparar nuestros datos con ellos porque los sectores nasales y temporales incluyen fibras de ambas hemimáculas. Kim *et al.*²¹⁰ en un trabajo donde valoran la relación estructura función entre la capa de células ganglionares medida con OCT cirrus y CV encuentran que fue el sector temporal parafoveal el que mostró correlaciones más fuertes estructura-función en ambas hemimáculas. Jeong *et al.*²³⁴ en un trabajo similar y Kotera *et al.*¹²⁶ con Topcon 3D-OCT

Discusión

describen el sector inferotemporal como el más discriminativo para el diagnóstico de glaucoma. Rolle *et al.* utilizando para su estudio el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis encuentran que la correlación estructura-función más fuerte se da en el cuadrante inferotemporal ($r=0,57$) y posteriormente en el inferonasal ($r=0,57$). Sin embargo, estos mismos autores a la hora de estudiar el poder diagnóstico del protocolo de análisis de asimetría del polo posterior obtienen que el cuadrante más discriminativo es el inferonasal aunque la diferencia con los otros cuadrantes no fue estadísticamente significativa. Kim *et al.*²⁰² con el mismo protocolo encontraron que la correlaciones fueron mayores en los puntos centrales y nasales en ambas hemirrejillas (rango $r=0,288-0,38$). Estos autores además, en consonancia con lo descrito en nuestro trabajo, obtienen correlaciones mucho más débiles ($r=0,149-0,133$) en los puntos más temporales de la rejilla macular. Así, mientras que la mayor parte de estudios previos coinciden en el hecho de que es la hemimácula inferior la que presenta correlaciones con el CV más fuertes, no todos lo hacen en que sea el sector nasal periférico el más correlacionado.

Tanto en los protocolos de análisis del espesor macular completo (utilizados hasta la aparición del protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis) como en los de las capas más internas de la retina, las fibras nasales y las del haz papilomacular se analizan en el mismo sector. Se sabe que el haz papilomacular no se afecta hasta estadios muy avanzados del glaucoma^{86, 197, 229}. Por tanto, esto puede haber hecho que hasta ahora se hayan enmascarado correlaciones más fuertes en el sector periférico nasal.

En nuestro caso las regiones establecidas por el análisis factorial distinguen entre una región peripapilar temporal y una nasal periférica analizándolas de manera separada. De hecho, mientras que en ambas hemimáculas la región temporal peripapilar (por donde

entrarían las fibras del haz papilomacular) no presentó correlaciones significativas con ninguna región del CV, la región que presentó correlaciones más fuertes con el CV fue la nasal periférica.

Hood *et al.*²¹⁸, en una publicación de 2013, describen un concepto nuevo al que denominan “macular vulnerability zone” o zona con mayor vulnerabilidad macular. Sostienen que la mayor parte de fibras nerviosas de la hemimácula superior y algunas de la inferior entran por el cuadrante temporal del nervio óptico mientras que las de la hemimácula inferior lo hacen por el cuadrante inferior. Y es esta zona por donde entran las fibras de la hemimácula inferior al cuadrante inferior del nervio óptico a la que denominan como zona de mayor vulnerabilidad macular. La región periférica nasal en el caso de la hemimácula inferior es la que según Hood contiene la mayor parte de las fibras que proyectan hacia la región específica conocida como MVZ, particularmente susceptible de sufrir daño glaucomatoso.

Para confirmar que efectivamente esta región presenta mejor correlación inherente estructura-función que la temporal serán necesarios estudios futuros con protocolos que analicen también ambas regiones por separado con diferentes poblaciones y muestras más amplias.

6.5.2. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN UTILIZANDO LAS REGIONES OBTENIDAS EN EL ANÁLISIS FACTORIAL EN EL GRUPO DE LOS NO GLAUCOMAS:

A diferencia del grupo de los glaucomas en el grupo de los controles prácticamente no se encontraron correlaciones significativas (tabla 5.34). Concretamente, ninguna entre el hemicampo superior y la hemirrejilla inferior. En el caso de las correlaciones entre hemicampo inferior y hemirrejilla superior en ninguna de las regiones se obtuvo una

r de Pearson mayor de 0,4. Sólo se encontraron 3 correlaciones significativas con $p < 0,05$: entre la región 2 de la hemirrejilla superior y la región 3 del hemicampo inferior ($r = 0,35$); y entre la región 3 de la hemirrejilla superior y las regiones 1 ($r = 0,392$) y 4 ($r = 0,392$) del hemicampo inferior.

En los estudios previos de correlación estructura-función tampoco se han encontrado correlaciones entre grosor macular o CFNR peripapilar y CV en sujetos normales^{210, 217}.

6.6. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA EN LAS REGIONES OBTENIDAS CON EL ANÁLISIS FACTORIAL CORRELACIONADAS ENTRE SÍ:

A la hora de estudiar la relación estructura-función el segundo abordaje propuesto fue realizar regresiones no paramétricas para cada par de áreas o regiones, obtenidas mediante el análisis factorial, que resultaron correlacionadas de manera significativa según el coeficiente de Pearson en el grupo de los glaucomas. No se hizo en el grupo control puesto que como ya se ha dicho anteriormente prácticamente no se encontraron correlaciones significativas entre áreas. Este abordaje nos permitió confirmar, cuantificar y detectar de manera más precisa la forma de la relación, completando la información proporcionada por los coeficientes de correlación de Pearson.

La regresión no paramétrica es una forma de estudiar la relación entre dos variables donde se determina una función desconocida de x más los errores de predicción u :

$$y = m(x) + u$$

En cada regresión se tomó como variable dependiente o respuesta (y) las medias de los valores umbral, medidos en dB, de los puntos incluidos en la región estudiada del

campo visual y como variable independiente o predictora (x) las medias de los cuadrados de 3° x 3° incluidos en la región estudiada de la rejilla macular. Las regresiones muestran el valor medio de la sensibilidad umbral para cada valor de espesor del mapa de espesor macular. A efectos de comparabilidad de las regresiones, el valor de las medias de sensibilidad umbral se representa solo cuando hay datos para dichos espesores.

Al realizar estas regresiones no paramétricas encontramos que la relación entre sensibilidad y espesor macular en los pares de áreas correlacionadas entre sí de manera significativa mediante el coeficiente de correlación de Pearson presentaban todas una forma similar. De tal manera que en todas encontramos un tramo con una pendiente ascendente (mayor o menor según el par estudiado) que toma una forma similar a la de una función lineal donde a más espesor macular mayor sensibilidad y un tramo en el que esta pendiente tiende a cero donde la sensibilidad umbral se mantiene más o menos constante a pesar del aumento de espesor macular. Esta forma recuerda a los modelos estadísticos “Hockey o broken stick” utilizados por varios autores para determinar el punto de “corte” donde el espesor de CFNR peripapilar comienza a correlacionarse con defectos en el campo visual ^{217, 235, 236}. Estos resultados son consistentes con la idea de que los cambios estructurales preceden a los funcionales y que las alteraciones en el CV son menos aparentes en estadios precoces del daño glaucomatoso. Como es lógico, las funciones con una relación más lineal y con mayor pendiente corresponden a las encontradas en el estudio de la correlación entre pares de áreas correlacionadas con un mayor coeficiente de Pearson.

A modo de ejemplo de regresión no paramétrica en áreas donde no se encontró correlación entre sí mediante el estadístico de Pearson, se realizaron dichas regresiones entre la región 1 de la hemirrejilla inferior y las regiones 1-4 del hemicampo superior

del grupo de los glaucomas (figura 5.20). En este caso observamos 4 funciones que tienden a la horizontalidad, de tal manera que para diferentes grosores de espesor macular la sensibilidad se mantiene en un rango entre 18 y 22 dB sin encontrarse una relación determinada.

6.6.1. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE REGRESIONES NO PARAMÉTRICAS EN LAS REGIONES CORRELACIONADAS DEL HEMICAMPO SUPERIOR Y HEMIRREJILLA INFERIOR:

Como se ha detallado anteriormente, en este caso la región periférica nasal (región 2) de la hemirrejilla macular fue la que presentó correlaciones de Pearson más fuertes con el CV (regiones 1-3). Si analizamos las tres curvas obtenidas (figuras 5.13, 5.14 y 5.15) podemos observar que el tramo ascendente lo encontramos entre 220 y 280 micras con un incremento en la sensibilidad a medida que aumentamos el espesor macular que va desde 14 a 26 dB (con variaciones leves según el par estudiado). En las tres curvas el punto 280 micras corresponde a 25-26 dB. A partir de este punto deja de existir un incremento claro en la sensibilidad a pesar de aumentar el espesor macular.

Las curvas de correlación encontradas entre las regiones centrales tanto del hemicampo como hemirrejilla (es decir, las regiones 3, 4 y 5 de la hemirrejilla macular con la región 4 del hemicampo superior) presentaron también características comunes (figuras 5.16, 5.17 y 5.18). En este caso, el tramo ascendente lo encontramos ente 260 y 320 micras con un incremento en la sensibilidad a medida que aumentamos el espesor macular que va desde 18 a 30 dB (con variaciones leves según el par estudiado). Como se puede observar en estos pares tanto los valores umbrales de sensibilidad como los espesores maculares correspondientes al tramo ascendente son mayores que en las correlaciones correspondientes a la zona periférica. La curva que se obtiene de la regresión entre las

regiones 3 de la hemirrejilla y 4 del hemicampo visual no presenta ningún tramo de horizontalización mientras que en las regiones que corresponden a la zona más central de la hemirrejilla (4 y 5) observamos que por debajo de 290 micras de espesor macular se produce una horizontalización en torno a 20 dB. Nótese que en este caso, al contrario de lo que pasaba en la zona periférica el tramo de horizontalización lo encontramos en los espesores más bajos. Esto podría explicarse por un “efecto suelo” a ese nivel.

La curva obtenida de la correlación entre la regiones paracentrales (región 7 de la hemirrejilla macular con la región 3 del hemicampo superior) mostró características muy similares a las obtenidas en las regiones periféricas: un tramo ascendente entre 240 y 280 micras, un incremento en la sensibilidad a medida que aumentamos el espesor macular desde 14 a 26 dB y una horizontalización de la curva en torno a 26 dB a partir de 280 micras (figura 5.19).

6.6.2. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE REGRESIONES NO PARAMÉTRICAS EN LAS REGIONES CORRELACIONADAS DEL HEMICAMPO INFERIOR Y HEMIRREJILLA SUPERIOR:

El patrón de correlación que encontramos entre estas dos zonas es similar al descrito anteriormente. En este caso se encontraron 3 regiones maculares correlacionadas significativamente con regiones del CV, las regiones 3 (periférica nasal), 1 (paracentral) y 4 (central).

La región periférica nasal o 3 se correlacionó significativamente mediante el estadístico de Pearson con las 4 regiones del hemicampo visual inferior (figuras 5.21-5.24). Las curvas que se obtienen de realizar las regresiones no paramétricas en estos pares presentan una forma característica similar con dos tramos ascendentes y una horizontalización central. El primer tramo ascendente lo encontramos entre 220 y 280

Discusión

micras donde se observa un incremento de la sensibilidad según vamos aumentando el espesor macular que va desde 12 dB a 27 dB. Desde 280 a 300 micras se produce una horizontalización de la curva (con una pendiente que tiende a 0) en torno a 22 y 27 dB según la curva analizada. Hasta aquí la morfología es muy similar a la encontrada en las correlaciones de las regiones homónimas, pero en este caso encontramos que en torno a las 300 micras se produce un pequeño repunte en el que se produce un aumento de sensibilidad entre 27 y 30 dB a medida que aumenta el grosor macular. Como se ha visto anteriormente las medias de los espesores maculares en cada cuadrado de 3° x 3° de la hemirrejilla inferior fueron menores que los de la hemirrejilla superior. En la zona periférica inferior en concreto el espesor medio en la hemirrejilla inferior no superó las 275 micras por lo que existen muy pocas observaciones a partir de 300 micras. No podemos saber si en el caso de que existieran se encontraría un repunte similar.

La región paracentral o 1 se correlacionó significativamente mediante el estadístico de Pearson con las cuatro regiones del hemicampo visual inferior (figuras 5.25-5.28). Las curvas que se obtienen presentan un tramo ascendente entre 260 y 320 micras con un incremento de la sensibilidad según vamos aumentando el espesor macular que va desde 18 dB a 30 dB. En tres de las cuatro curvas observamos una tendencia a la horizontalización en torno a 26-30 dB a partir de las 310 micras. Por lo tanto se obtienen unas características similares a las que se han obtenido en las regiones paracentrales de las regresiones realizadas en las zonas homónimas pero con los valores de sensibilidad y espesor macular ligeramente más elevados.

La región más central o 4 se correlacionó significativamente con las regiones 2 y 3 del CV (figuras 5.29 y 5.30). En ambos casos encontramos una curva ascendente sin tramos claros de horizontalización desde 280 a 320 micras con un incremento en dB desde 15 a 27.

6.7. ANÁLISIS DE LA REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA:

El tercer abordaje que se propone en esta tesis para el estudio de la correlación estructura-función abandona ya los principios de la estadística clásica y propone un análisis de los datos siguiendo las nuevas tendencias de la estadística moderna que permite realizar un estudio estructura-función desde una perspectiva diferente a las que se han propuesto hasta ahora. Consiste en la realización de una regresión espacial no paramétrica utilizando varios modelos creados por nosotros para el objetivo de esta tesis. Los modelos parten de la correspondencia espacial existente entre los puntos de medición de la sensibilidad umbral de la perimetría automatizada y el mapa de espesor macular (figura 5.31) proporcionado por el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis y se han explicado con detalle en los apartados anteriores ¹⁸⁴. Estos principios son los que se asumen en los trabajos de Rolle ²⁰³ y Kim ²⁰² en los que se utiliza el mismo protocolo de análisis macular y perimetría que en esta tesis.

Estas regresiones suponen por tanto una forma alternativa de estudiar la relación función-estructura, que prescinde del paso intermedio de análisis factorial, y que estima en media una relación desconocida que se supone presente en todos los pacientes. La función estimada proporciona la sensibilidad umbral media que correspondería a cada espesor macular dado, tanto en pacientes con glaucoma como en pacientes sin glaucoma.

Los primeros autores que estudiaron la relación entre estructura-función lo hicieron utilizando modelos estadísticos que de una forma u otra intentaban explicar esta relación de manera lineal ²²⁴, pero se fueron encontrando con que a pesar de que existían intervalos con linealidades bien definidas, no era así en todos los tramos estudiados y que muchas veces la relación obtenida se ajustaba mejor a una curva. Garway –Heath *et*

Discusión

al. ^{237, 238} propusieron que esta tendencia podía ser consecuencia de medir ambas dimensiones en unidades con diferentes características, es decir, la sensibilidad visual en unidades logarítmicas (dB) y la estructura en unidades lineales (micras). Sin embargo, existen autores que utilizando estas unidades de medida obtienen relaciones lineales en los intervalos relevantes. Si bien es cierto que la correlación entre sensibilidad luminosa medida en escala logarítmica (dB) con parámetros estructurales medidos en escalas lineales (micras) acentúan los cambios a bajos niveles de dB y los minimizan en altos niveles de dB, esto no explica por completo las relaciones obtenidas hasta ahora.

Existen varios hechos que nos hacen pensar a priori que la relación estructura-función podría ajustarse mucho mejor a un modelo curvilíneo que a una regresión lineal por sus propias características.

Por una parte se ha demostrado que existe un “efecto suelo” o grosor residual. Muy importante y ampliamente estudiado en las correlaciones perimetría-CFNR peripapilar, donde se ha visto que a la hora de correlacionar ambas hay que tener en cuenta que la medida del grosor de la CFNR proporcionada por el OCT incluye no sólo la capa de axones nerviosos sino también componentes no axonales (células gliales, vasos, etc) que constituyen el grosor restante. Se estima que en sujetos normales, los componentes no axonales pueden representar alrededor del 13-33% ¹⁰⁷. Se asume que la pérdida de la capa axonal es proporcional a la pérdida de sensibilidad luminosa, mientras que la capa residual permanece estable. Por tanto, aun existiendo una pérdida completa de la capa axonal propiamente dicha, existe un valor mínimo, el grosor residual, que es independiente de la sensibilidad visual y que corresponde a elementos no neuronales. Este mismo concepto aunque menos estudiado a este nivel podría aplicarse también a la medida de la capa de células ganglionares de la retina y entendido de una forma mucho

más amplia a las correlaciones estructura función con el espesor macular completo. En este último caso es evidente que los elementos no neuronales son mucho mayores y por lo tanto el grosor residual en los casos en los se produjera un pérdida completa de las células ganglionares también lo es. En el caso de la medida de las capas más internas de la retina se ha visto que incluso en casos muy avanzados, siempre queda un espesor residual principalmente formado por la capa plexiforme interna ¹²².

Una manera de eliminar este “efecto suelo” sería medir directamente el número de células ganglionares. Harwerth en varios trabajos ^{87, 193, 212} investiga la relación entre la perimetría y el número de células ganglionares medido directamente en preparaciones histológicas obtenidas de monos y posteriormente en humanos. Encuentra una relación lineal entre la sensibilidad y el número de células ganglionares medidas ambas en dB con una pendiente que aumenta en función de la excentricidad. A partir de estas observaciones Harwerth *et al.* propusieron un modelo para predecir la densidad de células ganglionares a partir de la sensibilidad visual (s). Después han sido varios los autores que han propuesto diversas funciones estimatorias de densidad de células ganglionares a partir de los mismos datos originales ^{57, 216, 239}.

Por otra parte existen varios estudios que apuntan a que los defectos estructurales preceden a las alteraciones en el campo visual ^{58, 59, 87-89}. Se ha descrito que a nivel macular se pueden perder un gran número de células ganglionares (entre un 25-30%), antes de que se detecten defectos típicos glaucomatosos ^{57, 216}. Esto podría explicarse por la redundancia del sistema visual (cuando una célula ganglionar muere otras responsables del mismo área pueden señalar un estímulo proyectado en punto determinado de la retina) y por la variabilidad de respuesta que existe entre personas sanas, que hace que una respuesta anormal en un sujeto con glaucoma pueda ser enmascarada hasta que resulte significativa. Además hay que tener en cuenta que la

Discusión

precocidad en el diagnóstico depende de la capacidad de resolución de la tecnología utilizada, en este sentido podemos decir que en la última década los modelos de OCT cada vez presentan mayor precisión y resolución en las medidas mientras que la perimetría automática sigue dependiendo de la colaboración del paciente y no ha presentado cambios significativos en cuanto a precisión de medida en las últimas dos décadas. Algunos autores sin embargo defienden que esto no siempre es así y el daño perimétrico podría preceder al estructural, lo entienden como un concepto de “disfunción de células ganglionares” en lugar de que exista “muerte y desaparición”²²⁴. Sugieren que la falta de sensibilidad de los CV para la detección de defectos glaucomatoso tempranos en el CV probablemente no sea debida a cambios estructurales reales que ocurren en ausencia de daños funcionales, sino a la escala logarítmica que se utiliza para valorar la sensibilidad visual, que comprime el rango de pérdida en estadios precoces, y a la magnitud del cambio requerida para alcanzar niveles de anormalidad significativos. Sin embargo, esta teoría supone que una simple linealización de los datos de la perimetría podría mejorar la detección del glaucoma temprano, pero se ha visto que esto no es así²⁴⁰. Además debemos de tener en cuenta que por el momento los dB siguen siendo la unidad utilizada por todos los perímetros automáticos y por tanto la que nos vamos a encontrar en la clínica.

Si aceptáramos el modelo de correlación lineal entre estructura y función, estaríamos aceptando que ninguno de los dos parámetros se afectaría antes que el otro, siendo la afectación simultánea. Sin embargo como se ha visto con la tecnología disponible, la pérdida estructural puede preceder hasta 5 años a la aparición de defectos en el CV¹⁰⁷ especialmente en áreas con mayor concentración de células ganglionares, como la región macular. Esto supone que en los “tramos” más incipientes de esta relación a pesar de que existiera una modificación en las observaciones estructurales la

sensibilidad se mantendría constante hasta un punto concreto en que empezara a disminuir y por tanto concordaría mejor con un modelo curvilíneo.

Algunos autores han intentado solucionar este problema describiendo la relación entre ambas dimensiones con un modelo denominado “hockey o broken stick”^{217, 235, 236, 241} que toma su nombre de diversos trabajos en los que se han puesto de manifiesto diferentes pendientes según el “tramo” de espesor estructural analizado. Un ejemplo reciente de este tipo de aproximación es el propuesto por Alasil *et al.*²¹⁷ que utilizando el mapa de Garway-Heath y una muestra en la que se incluyen pacientes glaucomatosos y sanos encuentran el punto de “corte” donde el espesor de CFNR peripapilar comienza a correlacionarse con defectos en el CV. El trabajo determina el punto donde se produce el mejor ajuste a dos regresiones lineales con diferente pendiente.

Además existen autores^{191, 212, 242} que encuentran relaciones lineales con diferentes pendientes según aumentemos la excentricidad a nivel macular, lo que podría suponer la aparición de no linealidades en el análisis global de los datos.

Kim *et al.* en su trabajo de 2013 estudian la correlación entre diferentes sectores maculares y del CV tanto con correlaciones lineales como con cuadráticas y encuentran que la asociación se explica mejor con éstas últimas. La limitación que presenta este tipo de regresiones es que, aunque curva, sigue imponiendo una forma dada hipotética a los datos, en este caso cuadrática. Estos autores además limitan sus regresiones a la media de 16 secciones por separado con lo que se pierde información para la inferencia global.

Podemos concluir que hasta el momento presente ninguno de los modelos estadísticos utilizados se ajusta ni explica perfectamente las características de la relación entre estructura–función en el glaucoma.

Discusión

Los modelos de regresión espacial no paramétrica que se proponen en esta tesis intentan resolver muchos de los puntos débiles suscitados en trabajos anteriores. Su mayor ventaja consiste en que no se impone ninguna forma funcional preestablecida, permitiendo que los datos determinen y dibujen tanto las linealidades como las posibles no linealidades presente en esta relación. Permiten la utilización de las unidades más frecuentemente utilizadas en cada una de las dimensiones. Simplemente debemos hacer una lectura e interpretación cuidadosa de los resultados cuantitativos y explorar las posibles no linealidades teniendo en cuenta las unidades utilizadas. Permiten utilizar todos los valores obtenidos en el análisis de ambas pruebas y ponerlos en relación espacialmente explorando las correspondencias mucho más a fondo que al hacerlo a través de parámetros globales o medias de puntos en regiones determinadas.

A la hora de realizar las regresiones no paramétricas se tomaron como variables dependientes o respuesta (y) la sensibilidad umbral (dB) y como variables independientes o predictoras (x) el espesor macular (micras). El análisis estadístico de las regresiones se realizó por separado en el grupo de los glaucomas y no glaucomas. La densidad de los puntos en las curvas nos proporciona una idea intuitiva de donde hay más observaciones.

6.7.1. PRIMER MODELO DE REGRESIÓN ESPACIAL NO PARAMÉTRICA:

En este primer modelo se estudia la relación función-estructura entre los 16 puntos centrales del campo visual y la rejilla macular completa. Podemos ver el esquema gráfico de este modelo en la figura 5.32.

En el grupo de los glaucomas (figura 5.33) observamos una relación ascendente aproximadamente lineal que liga la sensibilidad (dB) con el espesor macular (micras) con varias particularidades. El primer tramo de esta relación, entre 220 y 240 micras de

espesor presenta una pendiente que tiende a 0 donde los dB se mantienen constantes entre 21 y 22 dB. Entre 270 micras y 290 micras existe otro pequeño tramo en el que la pendiente vuelve a tender a 0 correspondiendo con 24 dB aproximadamente. Por el contrario entre 240 y 270 micras los dB aumentan a medida que lo hace el espesor macular en un rango que va desde 21 a 24 dB y lo mismo encontramos entre 290 y 320 micras donde el aumento en dB se produce en el rango de 24 a 28 dB.

La tendencia a la horizontalización en torno a 280 micras ya se había observado en el análisis no paramétrico de los pares correlacionados mediante análisis factorial y en estos casos correspondía al límite bien por abajo bien por arriba de las curvas obtenidas (pudiendo explicarse por el efecto suelo, el daño estructural incipiente o por las unidades de medida utilizadas). En este caso una posible explicación sería que la existencia de una relación función-estructura con diferentes pendientes en la zona central y periférica, ya descrita por algunos autores ⁸⁷, produzca una tendencia a la disminución de la pendiente a este nivel, dado que si miramos la representación gráfica del valor del espesor medio para cada uno de los cuadrados de 3° x 3° encontramos que los espesores < 280 micras son los correspondientes a las zonas más periféricas. Esta tendencia es explorada más adelante en el tercer modelo de regresión no paramétrica.

La regresión obtenida en el caso de los controles es completamente diferente. En este caso no se encuentra asociación entre estructura y función. Se obtiene una relación en la que la pendiente tiende a cero donde la sensibilidad umbral es independiente del grosor macular, que en la muestra varía entre 220 y 320 micras. De esto podemos deducir que en individuos sanos no se encuentra correlación entre espesor macular y sensibilidad visual. Esto concuerda tanto con los resultados obtenidos en los abordajes previos propuestos en esta tesis como con los estudios previos realizados hasta ahora ^{119, 217, 235}.

Discusión

En este caso las variaciones individuales del espesor macular se deben a una variabilidad intersujeto y no se traducen en una mejor o peor sensibilidad visual.

6.7.2. SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA:

En el segundo modelo de regresión espacial no paramétrica se añadieron a la regresión 18 puntos del campo visual circundantes a los ya analizados en el primer modelo, de tal manera que estudia la relación función-estructura entre los 34 puntos centrales del campo visual y la rejilla macular completa. En este caso, dado que la correspondencia espacial de los puntos más periféricos con la rejilla macular no es completa, según la posición de cada punto con respecto a la rejilla macular se realiza la regresión sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes. Podemos ver el esquema gráfico de este modelo en la figura 5.35.

Las gráficas obtenidas tanto en el grupo de los glaucomas (figura 5.36) como en el de los no glaucomas (figura 5.37) fueron muy similares a las del primer modelo de regresión, descritas en el apartado anterior, confirmando la forma de la relación en ambos casos. Este segundo modelo a pesar de presentar el inconveniente de que hay 18 puntos analizados en los que sólo existe una correspondencia espacial parcial con los espesores maculares, analiza una mayor parte del CV y por tanto utiliza una cantidad mucho mayor de observaciones para la regresión. Concretamente suponen en el grupo de los glaucomas 34 puntos de 44 pacientes, 1496 datos de sensibilidad umbral y 4224 espesores maculares; y en el de los no glaucomas 34 puntos de 41 pacientes, 1394 datos de sensibilidad umbral y 3936 espesores maculares.

En el grupo de los glaucomas observamos una relación ascendente aproximadamente lineal que liga la sensibilidad (dB) con el espesor macular (micras) también con 2 tramos en los que la pendiente tiende a 0. Estos dos tramos se inician en el mismo punto

que en el primer modelo (220 y 270 micras) pero en ambos casos se alargan un poco más. En el segundo modelo el primer tramo de se encuentra entre 220 y 250 micras de espesor macular, manteniéndose los dB constantes entre 21 y 22, y el segundo tramo se encuentra entre 270 y 300 micras de espesor macular, manteniéndose los dB constantes alrededor de 25 dB (un dB más que en el primer modelo). Por el contrario, entre 250 y 270 micras los dB aumentan a medida que lo hace el espesor macular en un rango que va desde 21 a 24 dB y lo mismo encontramos entre 300 y 320 micras donde el aumento en dB se produce en el rango de 25 a 28 dB.

En el grupo de los controles la regresión realizada vuelve a no encontrar asociación entre función y estructura. Se obtiene una relación en la que la pendiente tiende a cero donde la sensibilidad umbral es independiente del grosor macular, que en la muestra varía entre 220 y 320 micras.

6.7.3. TERCER MODELO DE REGRESIÓN NO PARAMÉTRICA:

El tercer modelo de regresión no paramétrica fue diseñado para explorar la tendencia a la horizontalización (pendiente 0) en torno a 280 micras que aparece en el grupo de los glaucomas, tanto en el primer como en el segundo modelo.

Siguiendo el mismo esquema del segundo modelo de regresión, se realizaron de manera separada una regresión de las medidas de sensibilidad umbral correspondientes a los 4 puntos centrales de la matriz sobre los espesores de las cuatro áreas circundantes a cada punto y otra de los 30 puntos restantes sobre los espesores maculares de las 4, 2 o 1 áreas circundantes a cada punto (según su posición). De esta manera, se obtuvieron en cada grupo dos regresiones que exploran la relación función-estructura por una parte en la zona periférica macular y por otra en la zona macular central. El modelo queda esquematizado en la figura 5.38.

6.7.3.1. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DEL TERCER MODELO DE REGRESIÓN EN EL GRUPO DE LOS GLAUCOMAS

Al realizar la regresión no paramétrica periférica se obtiene una relación ascendente que toma una forma similar a la de una función lineal donde a más espesor macular mayor sensibilidad con 2 colas horizontales (figura 5.39). Se distinguen, por tanto, tres tramos diferentes. El primer tramo, entre 220 y 250 micras de espesor macular, presenta una pendiente que tiende a 0 donde los dB se mantienen constantes entre 21 y 22 dB. Entre 250 y 280 los dB aumentan a medida que lo hace el espesor macular en un rango que va desde 21 a 26 dB. Y el último tramo, entre 280 y 320 micras, presenta también una pendiente tendente a 0 donde los dB se mantienen constantes entre 26 y 27.

La gráfica que se obtiene al realizar la regresión no paramétrica central (figura 5.40) presenta sin embargo únicamente un tramo ascendente, que en la muestra abarca desde 280 a 320 micras de espesor, con una pendiente pronunciada, donde los dB aumentan en el rango de 20 a 28,5 dB.

Las gráficas obtenidas con el tercer modelo de regresión sugieren que la tendencia a la horizontalización de la pendiente en torno a 280 micras que se produce en las regresiones de los modelos anteriores es debida a que en la zona macular periférica a partir de 280 micras la sensibilidad umbral pasa a ser independiente del grosor macular. Harían falta estudios futuros que exploraran este tramo para aclarar la relación a este nivel.

6.7.3.2. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DEL TERCER MODELO DE REGRESIÓN EN EL GRUPO DE LOS NO GLAUCOMAS

En el grupo de los controles ambas regresiones presentan una pendiente que tiende a 0, en la regresión periférica (figura 5.41) en torno a 30 dB y en la central (figura 5.42) en

torno a 32 dB. Confirmándose de nuevo la falta de asociación entre función y estructura en los no glaucomas.

6.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Pese a que realizar la correlación estructura-función con el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis presenta varias ventajas, ya descritas previamente, su principal limitación es que mide el espesor macular completo y no específicamente las capas más afectadas en el glaucoma (complejo de células ganglionares). Las capas externas de la retina constituyen del 65-70% el grosor macular y esto puede aumentar el “ruido del análisis”¹⁰⁷. Por otro lado, el grosor macular total puede verse afectado por otras patologías oculares. En el estudio sólo se incluyeron pacientes sin ningún tipo de patología vítreo-retiniana, por lo que la generalización de los resultados es limitada.

Los criterios diagnósticos de glaucoma para la inclusión en el grupo de casos fueron una apariencia glaucomatosa del nervio óptico y los criterios perimétricos definitivos de glaucoma. Estos criterios son los utilizados en varios estudios similares realizados previamente^{184-186, 210} y se establecieron porque se pretendía evaluar la correlación estructura-función en base al “gold standard” ya establecido. Sin embargo, el uso del CV como parte del método clasificatorio puede presentar ciertas limitaciones puesto que en algunos casos es necesaria una importante pérdida de la CFNR antes de que aparezca un defecto detectable en el campo visual. Por tanto, es posible que al incluir los criterios perimétricos como diagnóstico, haya existido un cierto sesgo por la gravedad de la neuropatía en cuyo caso los valores de correlación podrían aparecer algo aumentados.

Discusión

Además quedarían sin explorar de manera específica las posibles correlaciones estructura función en los casos de glaucomas preperimétricos.

Se ha descrito ²¹⁸ que con el patrón de puntos 24-2, al analizar menos puntos en los 10 ° centrales comparado con un patrón 10-2 se evalúa de manera menos precisa una zona con importante pérdida de CGR. Pese a que el protocolo de análisis de asimetría del polo posterior de la OCT Spectralis se ajusta mejor al patrón de puntos 24-2 y que este patrón es el más utilizado en la clínica para el diagnóstico y seguimiento de glaucoma es posible que al compararlo con él se haya perdido una parte de información relevante, sobre todo de lo que sucede en los puntos más centrales del campo visual.

6.9. NUEVAS PERSPECTIVAS:

A pesar de que este estudio contribuye a ampliar nuestro conocimiento sobre la relación existente entre función y estructura en el glaucoma, aún queda mucho por aclarar sobre este tema. La mejora tanto de las pruebas de imagen y sus algoritmos de análisis como de las pruebas funcionales permitirá en un futuro ser más precisos a la hora de evaluar estas relaciones.

Aunque varios estudios han demostrado que las medidas del CCG y CFNR peripapilares tienen una sensibilidad y especificidad similar ²²⁹, no suponemos que estas medidas aporten información equivalente. En particular, es de esperar que las medidas de CCG macular sean mejor detectando el daño macular mientras que la medida de CFNR peripapilares identifique mejor el daño fuera de la mácula. Por lo tanto, y como han empezado a apuntar ya varios autores el futuro en el diagnóstico del glaucoma será la combinación de pruebas estructurales y funcionales. Un mejor conocimiento de esta relación permitirá encontrar la mejor forma de combinar ambas dimensiones y realizar

diagnósticos más precoces y certeros que faciliten el tratamiento precoz y la disminución de la morbilidad visual generada por esta enfermedad.

La aplicación de regresiones espaciales no paramétricas en el estudio de la relación estructura función en el glaucoma demuestra buenas capacidades para la exploración de ésta dado que permite, como se ha explicado ampliamente en apartados anteriores, que los datos determinen y dibujen la forma exacta de la relación sin imponer ninguna forma funcional preestablecida. Es un nuevo abordaje estadístico, hasta ahora no utilizado en este campo, que consideramos presenta un gran potencial, pudiendo ser el más adecuado a la hora de seguir estudiando la relación estructura función una vez se desarrollen y estandaricen los algoritmos de segmentación macular y aparezcan nuevos protocolos de análisis macular, con resoluciones y reproducibilidades cada vez mejores.

7. CONCLUSIONES

1. Tanto los parámetros globales de la medida del espesor macular completo (ATT, ATS y ATI) como la media dada para cada cuadrado de la rejilla macular obtenidos mediante OCT Spectralis fueron significativamente menores en el grupo de los glaucomas que en el grupo control.
2. En el grupo de los glaucomas se objetivo una disminución de la sensibilidad media de la mayor parte de los puntos del hemicampo superior respecto a los puntos homónimos del hemicampo inferior (siendo los puntos de la zona nasal los de menor sensibilidad umbral media); y una disminución del espesor macular total medio en la mayor parte de los cuadrados de 3° x 3° de la hemirrejilla inferior respecto a los cuadrados homónimos de la hemirrejilla superior. En el grupo de los controles, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre hemicampos o hemimáculas.
3. Cada hemicampo de la perimetría automatizada Humphrey, obtenido con la estrategia SITA-standard patrón 24-2, se puede dividir mediante un análisis factorial en áreas de puntos de sensibilidad umbral funcionalmente relacionados entre sí. Estas áreas son diferentes en los dos grupos analizados, y asimétricas entre hemicampos. En el grupo de los glaucomas tanto el hemicampo superior como el inferior se dividieron en 4 regiones mientras que en el de los controles el hemicampo superior se dividió en 3 regiones y el inferior en 5. En todos los hemicampos se encuentra un patrón general de regiones: central-paracentral, periférica nasal y periférica temporal.
4. Cada hemirrejilla macular obtenida con OCT Spectralis, se puede dividir mediante un análisis factorial en áreas o regiones de cuadros de 3° x 3 ° de espesor macular anatómicamente relacionados entre sí. Estas áreas son diferentes en los dos grupos analizados, y asimétricas entre hemimáculas. En el grupo de los glaucomas la

Conclusiones

- hemirrejilla superior se dividió en 5 regiones y la inferior en 7 regiones mientras que en el de los controles la hemirrejilla superior se dividió en 3 regiones y el inferior en 5. En todas las hemirrejillas maculares se encuentra un patrón general de regiones: central-paracentral, peripapilar temporal, periférica nasal y periférica temporal
5. En el grupo de pacientes sanos, no se encontró asociación entre estructura y función.
 6. En el grupo de los glaucomas es posible crear un mapa que relacione el daño estructural y el daño funcional, donde cada área de la rejilla macular se correlaciona con una o varias áreas de puntos relacionados del CV. Las correlaciones de Pearson significativas se encuentran entre regiones anatómico-funcionalmente asociadas.
 7. En ambas hemimáculas la región que presenta correlaciones más fuertes con el CV es la periférica nasal. Las regiones peripapilar temporal y periférica temporal no presentan correlaciones significativas con el CV.
 8. Se puede analizar la forma de las correlaciones significativas encontradas, mediante la aplicación de regresiones no paramétricas en cada uno de los pares correlacionados obteniendo curvas que dibujan esta relación. La forma de la relación adopta características similares aunque con algunas particularidades, según analicemos asociaciones entre regiones periféricas o centrales.
 9. Al analizar la forma de la relación entre estructura y función en el grupo de pacientes con glaucoma mediante la aplicación de regresión espacial no paramétrica se obtiene una relación ascendente, exceptuando dos tramos en los que la pendiente tiende a cero, que liga la sensibilidad medida en decibelios con el espesor macular medidos en micras.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Archives of ophthalmology* 2004;122:477-485.
2. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997;38:83-91.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:262-267.
4. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:4254-4261.
5. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1991;266:369-374.
6. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1819-1826.
7. Holmes WJ. Hawaii through the ophthalmoscope. *American journal of ophthalmology* 1956;42:393-402.
8. Holmes WJ. Glaucoma in the Central and South Pacific. *American journal of ophthalmology* 1961;51:253-261.
9. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Current opinion in ophthalmology* 2010;21:91-99.
10. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *The British journal of ophthalmology* 1996;80:389-393.
11. Vajaranant TS, Pasquale LR. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve. *Menopause* 2012;19:942-947.
12. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.

Bibliografía

13. Bengtsson BO. Incidence of manifest glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 1989;73:483-487.
14. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *The British journal of ophthalmology* 1966;50:570-586.
15. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of ophthalmology* 1980;24:335-610.
16. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *American journal of epidemiology* 1983;118:166-191.
17. Muñoz Negrete F. Evidencias sobre presión intraocular objetivo. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2002;77:587-588.
18. Lee AJ, Rohtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. *American journal of ophthalmology* 2004;137:380-382.
19. Hao J, Zhen Y, Ma JM, Wang NL. Research progress in intraocular pressure monitoring of glaucoma. *Chinese journal of ophthalmology* 2013;49:851-856.
20. Loewen NA, Liu JH, Weinreb RN. Increased 24-hour variation of human intraocular pressure with short axial length. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:933-937.
21. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 1998;105:733-739.
22. Qureshi IA. Intraocular pressure: a comparative analysis in two sexes. *Clinical physiology (Oxford, England)* 1997;17:247-255.
23. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Archives of ophthalmology* 1981;99:837-839.

24. Passo MS, Goldberg L, Elliot DL, Van Buskirk EM. Exercise conditioning and intraocular pressure. *American journal of ophthalmology* 1987;103:754-757.
25. Morgan RW, Drance SM. Chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. An epidemiological study. *The British journal of ophthalmology* 1975;59:211-215.
26. dos Santos MG, Makk S, Berghold A, Eckhardt M, Haas A. Intraocular pressure difference in Goldmann applanation tonometry versus Perkins hand-held applanation tonometry in overweight patients. *Ophthalmology* 1998;105:2260-2263.
27. Anderson DR, Grant WM. The influence of position on intraocular pressure. *Investigative ophthalmology* 1973;12:204-212.
28. Sator MO, Gruber DM, Joura EA. Hormonal influences on intraocular pressure. *Lancet* 1996;348:761-762.
29. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1989;107:186-188.
30. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of ophthalmology* 2003;121:48-56.
31. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology* 2002;120:1268-1279.
32. Vitale S, Smith TD, Quigley T, et al. Screening performance of functional and structural measurements of neural damage in open-angle glaucoma: a case-control study from the Baltimore Eye Survey. *Journal of glaucoma* 2000;9:346-356.
33. Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, Fechtner RD, Weinreb RN. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *American journal of ophthalmology* 2004;138:S19-31.
34. Tarczy-Hornoch K, Ying-Lai M, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study G. Myopic refractive error in adult Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:1845-1852.

Bibliografía

35. Nomura H, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y. The relationship between intraocular pressure and refractive error adjusting for age and central corneal thickness. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2004;24:41-45.
36. Zheng Y, Wong TY, Cheung CY, et al. Influence of diabetes and diabetic retinopathy on the performance of Heidelberg retina tomography II for diagnosis of glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:5519-5524.
37. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *Journal of glaucoma* 1999;8:212-219.
38. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and ocular perfusion pressure. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:7943.
39. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Archives of ophthalmology* 2002;120:954-959.
40. Escribano J. [Glaucoma genetics: the light at the end of the tunnel fourteen years later]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2010;85:353-354.
41. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2011;22:347-355.
42. Paterson G. Studies on sibilings of patients with both angle-closure and chronic simple glaucoma. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom* 1961;81:561-576.
43. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-670.
44. Escribano J. Genética del glaucoma: la luz al final del túnel catorce años después. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2010;85:353-354.
45. Jansson M, Marknell T, Tomic L, Larsson LI, Wadelius C. Allelic variants in the MYOC/TIGR gene in patients with primary open-angle, exfoliative glaucoma and unaffected controls. *Ophthalmic genetics* 2003;24:103-110.

46. Campos-Mollo E, Lopez-Garrido MP, Blanco-Marchite C, et al. CYP1B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. *Molecular vision* 2009;15:417-431.
47. Saenz-Frances F, Gonzalez-Pastor E, Borrego-Sanz L, et al. [Comparing central corneal thickness measured using ultrasound pachymetry and the Pentacam in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2012;35:333-337.
48. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:714-720; discussion 829-730.
49. European Glaucoma Prevention Study G, Pfeiffer N, Torri V, et al. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:454-459.
50. European Glaucoma Prevention Study G, Miglior S, Pfeiffer N, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
51. De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *Journal of glaucoma* 2012;21:209-213.
52. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *American journal of ophthalmology* 2006;141:868-875.
53. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-1719.
54. Grant WM, Burke JF, Jr. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology* 1982;89:991-998.
55. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:2099-2104.

Bibliografía

56. Sanchez JG. *LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, Diagnóstico y tratamiento de ángulo abierto*; 2013.
57. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:741-748.
58. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Archives of ophthalmology* 1991;109:77-83.
59. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
60. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology* 2000;44:367-408.
61. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Survey of ophthalmology* 1993;38:1-30.
62. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Survey of ophthalmology* 2009;54:643-662.
63. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1998;76:268-272.
64. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Sensitivity and specificity of the Swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 2002;109:1052-1058.
65. Bengtsson B, Heijl A. Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs. *Ophthalmology* 2006;113:1092-1097.
66. Shah NN, Bowd C, Medeiros FA, et al. Combining structural and functional testing for detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:1593-1602.

67. Sample PA, Medeiros FA, Racette L, et al. Identifying glaucomatous vision loss with visual-function-specific perimetry in the diagnostic innovations in glaucoma study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:3381-3389.
68. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *American journal of ophthalmology* 2008;145:343-353.
69. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Archives of ophthalmology* 1991;109:1684-1689.
70. Hart WM, Jr., Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology* 1982;89:268-279.
71. Mikelberg FS, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1984;98:443-445.
72. Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, Cello KE, Kass MA, Gordon MO. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Archives of ophthalmology* 2000;118:1187-1194.
73. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell and tissue research* 2013;353:287-296.
74. Ventura LM, Porciatti V. Pattern electroretinogram in glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2006;17:196-202.
75. Alvis DL. Electroretinographic changes in controlled chronic open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1966;61:121-131.
76. Fazio DT, Heckenlively JR, Martin DA, Christensen RE. The electroretinogram in advanced open-angle glaucoma. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1986;63:45-54.
77. Graham SL, Klistorner A, Grigg JR, Billson FA. Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. *Survey of ophthalmology* 1999;43 Suppl 1:S199-209.

Bibliografía

78. Sakemi F, Yoshii M, Okisaka S. Multifocal electroretinograms in early primary open-angle glaucoma. *Japanese journal of ophthalmology* 2002;46:443-450.
79. Maddess T, James AC, Goldberg I, Wine S, Dobinson J. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:3827-3832.
80. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *European journal of ophthalmology* 2001;11 Suppl 2:S41-49.
81. Bach M, Hoffmann MB. Update on the pattern electroretinogram in glaucoma. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2008;85:386-395.
82. Grippo TM, Hood DC, Kanadani FN, et al. A comparison between multifocal and conventional VEP latency changes secondary to glaucomatous damage. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:5331-5336.
83. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108:905-912.
84. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci MG. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 2006;113:216-228.
85. Rodarte C, Hood DC, Yang EB, et al. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:1132-1136.
86. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC, et al. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:492-498.
87. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 1999;40:2242-2250.

88. Airaksinen PJ, Alanko HI. Effect of retinal nerve fibre loss on the optic nerve head configuration in early glaucoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1983;220:193-196.
89. Vingrys AJ, Helfrich KA, Smith G. The role that binocular vision and stereopsis have in evaluating fundus features. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1994;71:508-515.
90. Abrams LS, Scott IU, Spaeth GL, Quigley HA, Varma R. Agreement among optometrists, ophthalmologists, and residents in evaluating the optic disc for glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1662-1667.
91. Fingeret M, Medeiros FA, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Five rules to evaluate the optic disc and retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Optometry* 2005;76:661-668.
92. Susanna R, Jr., Vessani RM. New findings in the evaluation of the optic disc in glaucoma diagnosis. *Current opinion in ophthalmology* 2007;18:122-128.
93. Drance SM. Glaucoma: a look beyond intraocular pressure. *American journal of ophthalmology* 1997;123:817-819.
94. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Archives of ophthalmology* 2004;122:22-28.
95. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1988;29:1151-1158.
96. Hewitt AW, Poulsen JP, Alward WL, et al. Heritable features of the optic disc: a novel twin method for determining genetic significance. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:2469-2475.
97. He M, Liu B, Huang W, et al. Heritability of optic disc and cup measured by the Heidelberg Retinal Tomography in Chinese: the Guangzhou twin eye study. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:1350-1355.

Bibliografía

98. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 1988;226:522-530.
99. Suh MH, Park KH. Period prevalence and incidence of optic disc haemorrhage in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology* 2011;39:513-519.
100. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989;30:908-918.
101. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989;30:919-926.
102. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2000;2:9-25.
103. Wong JJ, Chen TC, Shen LQ, Pasquale LR. Macular imaging for glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography: a review. *Seminars in ophthalmology* 2012;27:160-166.
104. Bussel, II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *The British journal of ophthalmology* 2014;98 Suppl 2:ii15-19.
105. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Current opinion in ophthalmology* 1995;6:89-95.
106. Sung KR, Na JH, Lee Y. Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD optical coherence tomography. *Journal of glaucoma* 2012;21:498-504.
107. Muñoz Negrete FJ. *LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología, Tomografía de Coherencia Óptica*; 2011.

108. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Cirrus OCTNDSG. Interocular symmetry in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes. *American journal of ophthalmology* 2011;151:514-521 e511.
109. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR, Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study G. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011;118:241-248 e241.
110. Leung CK, Lam S, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2010;117:1684-1691.
111. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224-231.
112. Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Japanese journal of ophthalmology* 2007;51:197-203.
113. Tan O, Li G, Lu AT, Varma R, Huang D, Advanced Imaging for Glaucoma Study G. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2008;115:949-956.
114. Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, Beaton S, Fujimoto JG, Schuman JS. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:2012-2017.
115. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *The Journal of comparative neurology* 1990;300:5-25.
116. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:8323-8329.

Bibliografía

117. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta ophthalmologica Scandinavica Supplement* 2002;236:34-36.
118. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2003;121:41-46.
119. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *American journal of ophthalmology* 2004;138:218-225.
120. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112:391-400.
121. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2005;139:44-55.
122. Wang M, Hood DC, Cho JS, et al. Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2009;127:875-881.
123. Cho JW, Sung KR, Lee S, et al. Relationship between visual field sensitivity and macular ganglion cell complex thickness as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:6401-6407.
124. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:1446-1452.
125. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:4646-4651.

126. Kotera Y, Hangai M, Hirose F, Mori S, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of macular inner structures in glaucoma by using spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1412-1421.
127. Rao HL, Leite MT, Weinreb RN, et al. Effect of disease severity and optic disc size on diagnostic accuracy of RTVue spectral domain optical coherence tomograph in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:1290-1296.
128. Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, et al. Macular ganglion cell layer imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:2414-2426.
129. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:7872-7879.
130. Koh VT, Tham YC, Cheung CY, et al. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012;53:5853-5859.
131. Weinreb RN, Lusk M, Bartsch DU, Morsman D. Effect of repetitive imaging on topographic measurements of the optic nerve head. *Archives of ophthalmology* 1993;111:636-638.
132. Tan JC, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Variability across the optic nerve head in scanning laser tomography. *The British journal of ophthalmology* 2003;87:557-559.
133. Hatch WV, Flanagan JG, Williams-Lyn DE, Buys YM, Farra T, Trope GE. Interobserver agreement of Heidelberg retina tomograph parameters. *Journal of glaucoma* 1999;8:232-237.
134. Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma. II: Optical image analysis. *Seminars in ophthalmology* 2000;15:206-220.

Bibliografía

135. Arthur SN, Aldridge AJ, De Leon-Ortega J, McGwin G, Xie A, Girkin CA. Agreement in assessing cup-to-disc ratio measurement among stereoscopic optic nerve head photographs, HRT II, and Stratus OCT. *Journal of glaucoma* 2006;15:183-189.
136. Miglior S, Guareschi M, Albe E, Gomasasca S, Vavassori M, Orzalesi N. Detection of glaucomatous visual field changes using the Moorfields regression analysis of the Heidelberg retina tomograph. *American journal of ophthalmology* 2003;136:26-33.
137. Weinreb RN. Laser scanning tomography to diagnose and monitor glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 1993;4:3-6.
138. Cioffi GA, Robin AL, Eastman RD, Perell HF, Sarfarazi FA, Kelman SE. Confocal laser scanning ophthalmoscope. Reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal laser scanning ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1993;100:57-62.
139. Vizzeri G, Weinreb RN, Martinez de la Casa JM, et al. Clinicians agreement in establishing glaucomatous progression using the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 2009;116:14-24.
140. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-1563.
141. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006;47:1008-1015.
142. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Honrubia FM. Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomograph 3 classifications: glaucoma probability score versus Moorfields regression analysis. *Ophthalmology* 2007;114:1981-1987.
143. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2004;122:827-837.

144. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Martinez-de-la-Casa JM, Honrubia FM. [Diagnostic usefulness of optical coherence tomography (OCT), scanning laser tomography (HRT-II) and laser polarimetry (GDx) in open-angle glaucoma]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2006;81:693-700.
145. Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:2393-2401.
146. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, LeBlanc RP. Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:775-782.
147. Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, et al. Clinical evaluation of the proper orthogonal decomposition framework for detecting glaucomatous changes in human subjects. *Investigative ophthalmology & visual science* 2010;51:264-271.
148. Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, et al. Performance of confocal scanning laser tomograph Topographic Change Analysis (TCA) for assessing glaucomatous progression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:691-701.
149. Patterson AJ, Garway-Heath DF, Strouthidis NG, Crabb DP. A new statistical approach for quantifying change in series of retinal and optic nerve head topography images. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:1659-1667.
150. Rhee DJ, Greenfield DS, Chen PP, Schiffman J. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using scanning laser polarimetry in pseudophakic eyes. *Ophthalmic surgery and lasers* 2002;33:117-122.
151. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation. *Eye* 2005;19:308-311.
152. Zeimer RC, Mori MT, Khoobehi B. Feasibility test of a new method to measure retinal thickness noninvasively. *Investigative ophthalmology & visual science* 1989;30:2099-2105.

Bibliografía

153. Zeimer RC, Shahidi M, Mori MT, Benhamou E. In vivo evaluation of a noninvasive method to measure the retinal thickness in primates. *Archives of ophthalmology* 1989;107:1006-1009.
154. Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996;37:1994-2001.
155. Asrani S, Zeimer R, Goldberg MF, Zou S. Application of rapid scanning retinal thickness analysis in retinal diseases. *Ophthalmology* 1997;104:1145-1151.
156. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Archives of ophthalmology* 1990;108:557-560.
157. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal laser ellipsometer. *Applied optics* 1992;31:3730-3735.
158. Da Pozzo S, Marchesan R, Ravalico G. Scanning laser polarimetry - a review. *Clinical & experimental ophthalmology* 2009;37:68-80.
159. Greenfield DS, Knighton RW, Feuer WJ, Schiffman JC, Zangwill L, Weinreb RN. Correction for corneal polarization axis improves the discriminating power of scanning laser polarimetry. *American journal of ophthalmology* 2002;134:27-33.
160. Garway-Heath DF, Greaney MJ, Caprioli J. Correction for the erroneous compensation of anterior segment birefringence with the scanning laser polarimeter for glaucoma diagnosis. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:1465-1474.
161. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation: identification and correction for corneal birefringence in eyes with macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003;44:1969-1976.
162. Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. Visualization of localized retinal nerve fiber layer defects with the GDx with individualized and with fixed compensation of anterior segment birefringence. *Ophthalmology* 2003;110:1512-1516.

163. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN. Association between scanning laser polarimetry measurements using variable corneal polarization compensation and visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Archives of ophthalmology* 2003;121:961-966.
164. Choplin NT, Zhou Q, Knighton RW. Effect of individualized compensation for anterior segment birefringence on retinal nerve fiber layer assessments as determined by scanning laser polarimetry. *Ophthalmology* 2003;110:719-725.
165. Reus NJ, Lemij HG. The relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:840-845.
166. Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:1823-1829.
167. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN. Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2004;122:698-704.
168. Reus NJ, Lemij HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:1860-1865.
169. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, et al. Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma? *Journal of glaucoma* 2007;16:372-383.
170. Poinoosawmy D, Tan JC, Bunce C, Hitchings RA. The ability of the GDx nerve fibre analyser neural network to diagnose glaucoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2001;239:122-127.
171. Sinai MJ, Essock EA, Fechtner RD, Srinivasan N. Diffuse and localized nerve fiber layer loss measured with a scanning laser polarimeter: sensitivity and specificity of detecting glaucoma. *Journal of glaucoma* 2000;9:154-162.

Bibliografía

172. Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *American journal of ophthalmology* 2005;139:437-446.
173. Bozkurt B, Irkeç M, Gedik S, Orhan M, Erdener U. Topographical analysis of corneal astigmatism in patients with tilted-disc syndrome. *Cornea* 2002;21:458-462.
174. Sehi M, Guaqueta DC, Greenfield DS. An enhancement module to improve the atypical birefringence pattern using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:749-753.
175. McKean-Cowdin R, Varma R, Wu J, Hays RD, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study G. Severity of visual field loss and health-related quality of life. *American journal of ophthalmology* 2007;143:1013-1023.
176. Rein DB, Wittenborn JS, Lee PP, et al. The cost-effectiveness of routine office-based identification and subsequent medical treatment of primary open-angle glaucoma in the United States. *Ophthalmology* 2009;116:823-832.
177. Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Archives of ophthalmology* 2011;129:1205-1211.
178. Raza AS, Zhang X, De Moraes CG, et al. Improving glaucoma detection using spatially correspondent clusters of damage and by combining standard automated perimetry and optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:612-624.
179. Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA. Strategies for improving early detection of glaucoma: the combined structure-function index. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2014;8:611-621.
180. Mardin CY, Peters A, Horn F, Junemann AG, Lausen B. Improving glaucoma diagnosis by the combination of perimetry and HRT measurements. *Journal of glaucoma* 2006;15:299-305.

181. Turpin A, Sampson GP, McKendrick AM. Combining ganglion cell topology and data of patients with glaucoma to determine a structure-function map. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:3249-3256.
182. Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Archives of ophthalmology* 2008;126:1500-1506.
183. Mathers K, Rosdahl JA, Asrani S. Correlation of macular thickness with visual fields in glaucoma patients and suspects. *Journal of glaucoma* 2014;23:e98-104.
184. Boling W, WuDunn D, Cantor LB, Hoop J, James M, Nukala V. Correlation between macular thickness and glaucomatous visual fields. *Journal of glaucoma* 2012;21:505-509.
185. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *Journal of glaucoma* 2011;20:252-259.
186. Kanadani FN, Hood DC, Grippo TM, et al. Structural and functional assessment of the macular region in patients with glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:1393-1397.
187. Lancaster G. Design and analysis of pilot studies recommendations for good practice. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2002;10:307-312.
188. Wand MPJ, Jones MC. Kernel Smoothing. Monographs on Statistics and Applied Probability. Boston Chapman & Hall 1995:97-103.
189. Pearson K. On lines and planes of Closest fit to systems of points in space. *Philosophical Magazine* 1901;2:559-572.
190. Hotelling H. Analysis of a complex of statistical variables into principal components. *Journal of Educational Psychology* 1933;24:417-441.

Bibliografía

191. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, Garcia-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008;49:3018-3025.
192. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in retinal and eye research* 2007;26:688-710.
193. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL, 3rd. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:763-773.
194. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-1815.
195. Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:568-574.
196. Yamagishi N, Anton A, Sample PA, Zangwill L, Lopez A, Weinreb RN. Mapping structural damage of the optic disk to visual field defect in glaucoma. *American journal of ophthalmology* 1997;123:667-676.
197. Anton A, Yamagishi N, Zangwill L, Sample PA, Weinreb RN. Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *American journal of ophthalmology* 1998;125:436-446.
198. Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:3662-3668.
199. Horn FK, Mardin CY, Laemmer R, et al. Correlation between local glaucomatous visual field defects and loss of nerve fiber layer thickness measured with polarimetry and spectral domain OCT. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:1971-1977.

200. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-189.
201. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, et al. Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:940-946.
202. Kim JM, Sung KR, Yoo YC, Kim CY. Point-wise relationships between visual field sensitivity and macular thickness determined by spectral-domain optical coherence tomography. *Current eye research* 2013;38:894-901.
203. Rolle T, Manerba L, Lanzafame P, Grignolo FM. Diagnostic Power of Macular Retinal Thickness Analysis and Structure-Function Relationship in Glaucoma Diagnosis Using SPECTRALIS OCT. *Current eye research* 2016;41:667-675.
204. Na JH, Kook MS, Lee Y, Yu SJ, Choi J. Detection of macular and circumpapillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2012;250:595-602.
205. Honjo M, Omodaka K, Ishizaki T, Ohkubo S, Araie M, Nakazawa T. Retinal Thickness and the Structure/Function Relationship in the Eyes of Older Adults with Glaucoma. *PloS one* 2015;10:e0141293.
206. Rao HL, Januwada M, Hussain RS, et al. Comparing the Structure-Function Relationship at the Macula With Standard Automated Perimetry and Microperimetry. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:8063-8068.
207. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, et al. Macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer Thickness in Glaucomatous Eyes with Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *PloS one* 2016;11:e0160549.
208. Hirooka K, Misaki K, Nitta E, Ukegawa K, Sato S, Tsujikawa A. Comparison of Macular Integrity Assessment (MAIA), MP-3, and the Humphrey Field Analyzer in the Evaluation of the Relationship between the Structure and Function of the Macula. *PloS one* 2016;11:e0151000.

Bibliografía

209. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:3712-3717.
210. Kim S, Lee JY, Kim SO, Kook MS. Macular structure-function relationship at various spatial locations in glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2015.
211. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *The British journal of ophthalmology* 1998;82:643-649.
212. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2006;124:853-859.
213. Lin XC, R. J. . Semiparametric Regression for Clustered Data Using Generalized Estimating Equations. *Journal of the American Statistical Association* 2001;96:1045-1056.
214. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
215. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science, and vision* 2002;19:197-207.
216. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:736-744.
217. Alasil T, Wang K, Yu F, et al. Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and visual fields in glaucoma: a broken stick model. *American journal of ophthalmology* 2014;157:953-959.
218. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Progress in retinal and eye research* 2013;32:1-21.
219. Wallace L. Glaucoma. The requisites in Ophthalmology. S.A. Elsevier 2000:44-46

220. Nicholas SP, Werner EB. Location of early glaucomatous visual field defects. *Canadian journal of ophthalmology* 1980;15:131-133.
221. Drance SM. The visual field of low tension glaucoma and shock-induced optic neuropathy. *Archives of ophthalmology* 1977;95:1359-1361.
222. Heijl A, Lundqvist L. The frequency distribution of earliest glaucomatous visual field defects documented by automatic perimetry. *Acta Ophthalmol* 1984;62:658-664.
223. Abou-Hinin O. Estudio de correlación entre función retiniana determinada con perimetría (octopus TG1) y pruebas objetivas en medición de capa de fibras nerviosas (tomografía de coherencia óptica) y cabeza del nervio óptico (tomografía de láser barrido HRT) 2011:345.
224. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clinical & experimental ophthalmology* 2012;40:369-380.
225. Monsalve B, Ferreras A, Khawaja AP, et al. The relationship between structure and function as measured by OCT and Octopus perimetry. *The British journal of ophthalmology* 2015;99:1230-1235.
226. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *The British journal of ophthalmology* 2012;96:1452-1455.
227. Tanito M, Itai N, Ohira A, Chihara E. Reduction of posterior pole retinal thickness in glaucoma detected using the Retinal Thickness Analyzer. *Ophthalmology* 2004;111:265-275.
228. Cvenkel B. Retinal thickness at the posterior pole in glaucoma and ocular hypertension. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 2004;242:920-925.
229. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-2314 e2301-2302.

Bibliografía

230. Solé LA, R. ; Alonso, M. ;. Espesor y volumen macular normal, mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, en nuestra población de referencia. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2013;88:352-358.
231. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *American journal of ophthalmology* 2009;147:267-275 e262.
232. Hagen S, Krebs I, Haas P, et al. Reproducibility and comparison of retinal thickness and volume measurements in normal eyes determined with two different Cirrus OCT scanning protocols. *Retina* 2011;31:41-47.
233. Huang J, Liu X, Wu Z, et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *Journal of glaucoma* 2011;20:118-125.
234. Jeong JS, Kang MG, Kim CY, Kim NR. Pattern of Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Defect Generated by Spectral-Domain OCT in Glaucoma Patients and Normal Subjects. *Journal of glaucoma* 2015.
235. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2007;48:258-263.
236. Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *The British journal of ophthalmology* 2012;96:47-52.
237. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Investigative ophthalmology & visual science* 2000;41:1774-1782.
238. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* 2002;43:2213-2220.

239. Raza AS, Hood DC. Evaluation of the Structure-Function Relationship in Glaucoma Using a Novel Method for Estimating the Number of Retinal Ganglion Cells in the Human Retina. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:5548-5556.
240. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, Zangwill LM. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Archives of ophthalmology* 2012;130:E1-10.
241. Swanson WH, Felius J, Pan F. Perimetric defects and ganglion cell damage: interpreting linear relations using a two-stage neural model. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004;45:466-472.
242. Drasdo N, Mortlock KE, North RV. Ganglion cell loss and dysfunction: relationship to perimetric sensitivity. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 2008;85:1036-1042.



Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Titulo:

ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN RETINIANA DETERMINADA CON PERIMETRÍA (HUMPHREY) Y EL GROSOR RETINIANO MEDIDO CON OCT SPECTRALIS.

Investigadora Principal: D^a. Laia Jaumandreu Urquijo

Servicio: **Oftalmología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 28 de Noviembre de 2012

COMITÉ ÉTICO
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

