



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Evaluación de la Capacidad Diagnóstica del Software de Polo Posterior
de Spectralis SD-OCT con la Cuadrícula 8x8 Inclínada a 7° y
Horizontalizada en Ojos Glaucomatosos.

D^a AURORA ÁLVAREZ SARRIÓN

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Evaluación de la Capacidad Diagnóstica del Software de Polo Posterior
de Spectralis SD-OCT con la Cuadrícula 8x8 Inclínada a 7° y
Horizontalizada en Ojos Glaucomatosos.

Autor: D^a. Aurora Álvarez Sarrión

Director: D. José Javier García Medina



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Aurora Álvarez Sarrión

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Visión

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Evaluación de la Capacidad Diagnóstica del Software de Polo Posterior de Spectralis SD-OCT con la Cuadrícula 8x8 Inclinada a 7º y Horizontalizada en Ojos Glaucomatosos

y dirigida por,

D./Dña. José Javier García Medina

D./Dña.

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 5 de septiembre de 2023

Fdo.: Aurora Álvarez Sarrión

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

***MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTORA EN CIENCIAS DE LA VISIÓN***

ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS.....	24
II. AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL PARA SU PRESENTACIÓN.....	25
III. COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS INTERNACIONALES.....	26
IV. GLOSARIO DE ACRÓNIMOS.....	28
V. HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTE TRAJABO.....	30
VI. RESUMEN.....	32
VII. ABSTRACT.....	34
1. INTRODUCCIÓN.....	39
1.1 RETINA.....	39
1.2 MÁCULA.....	41
1.3 NERVIO ÓPTICO.....	42
1.4 GLAUCOMA.....	43
1.4.1. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	46
1.4.2. CLASIFICACIÓN.....	49
1.4.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.....	51
1.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	63
1.5.1. RECUERDO HISTÓRICO DE LA OCT.....	63

1.5.2.	PRINCIPALES USOS DE LA OCT	65
1.5.3.	SPECTRALIS SD-OCT.....	69
1.6	ÁNGULO DISCO-FÓVEA (FÓVEA-AMB)	73
2.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	81
3.	OBJETIVOS.....	87
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	87
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	87
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
4.1	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	91
4.2	TIPO DE ESTUDIO	91
4.3	MUESTRA.....	92
4.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	92
4.4.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	92
4.4.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	93
4.5	SEGMENTACIONES Y LÍMITES DE LAS SEGMENTACIONES.....	94
4.6	MÉTODO DE LA RECOGIDA DE DATOS.....	101
4.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	106
5.	RESULTADOS.....	111
5.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	111
5.2	EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE CADA UNA DE LAS CELDA DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA EN DIFERENTES CAPAS RETINIANAS.....	112

5.2.1. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA RETINA COMPLETA.....	113
5.2.2. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MACULARES -mCFNR-	114
5.2.3. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES- mCCG-.....	115
5.2.4. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DEL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES- mCFNR, mCCG y mCPI-	116
5.2.5. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES MÁS CAPA PLEXIFORME INTERNA MACULARES- mCCGCPI-	117
5.2.6. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPAS DE LA RETINA INTERNA MACULARES- mCRI-	118
5.2.7. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA PLEXIFORME EXTERNA MÁS CAPA NUCLEAR EXTERNA MACULARES- mCPE y mCNE-	119
5.2.8. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPAS DE LA RETINA EXTERNA MACULARES- mCRE-	120
5.2.9. CELDAS Y ÁREA BAJO LA CURVA	121
5.3 ÍNDICES GLOBALES DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA.....	122
5.4 COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA.....	126
5.5 COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS ENTRE LAS CAPAS EN EL PLANO HORIZONTAL.....	128

5.6	COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS ENTRE LAS CAPAS EN EL PLANO INCLINADO.....	129
5.7	PUNTOS DE CORTE E ÍNDICES DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA.....	131
6.	DISCUSIÓN.....	137
6.1	EVALUACIÓN DE LA ANATOMÍA RETINIANA SEGÚN LA ORIENTACIÓN DEL ALGORITMO DE ESTUDIO	138
6.2	EVIDENCIA SOBRE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE GLAUCOMA EN MÁCULA	142
6.3	METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE GLAUCOMA EN MÁCULA EN LA BIBLIOGRAFÍA	145
6.3.1.	MODELO ESQUEMÁTICO DE DAÑO GLAUCOMATOSO	145
6.3.2.	MAPAS DE PROBABILIDAD.....	147
6.3.3.	DISMINUCIÓN DEL GROSOR INTRARRETINIANO	148
6.4	CAPACIDAD DIAGNÓSTICA Y ELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE	151
6.5	VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO...	155
7.	LIMITACIONES ENCONTRADAS EN EL DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	159
8.	CONCLUSIONES	163
9.	BIBLIOGRAFÍA	167
10.	ANEXOS.....	193

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Anatomía normal de la retina. Imagen obtenida de Koeppen y Stanton, (2008). 39
- Figura 2. Fondo de ojo. Esquema de la retina central. Imagen obtenida de Pastor-Jimeno y cols., (2011). 40
- Figura 3. Vista esquemática de la retina, $\pm 30^\circ$ de excentricidad. Morfología del camino y trazado de las rutas de las fibras nerviosas retinianas humanas, cálculo basado en las fórmulas de Jansonius y cols., 2009/2012 con un programa R. Las fibras parten hasta la cabeza del nervio óptico (quedando el área circular de la derecha libre). Imagen obtenida de Bach y cols., (2018). 41
- Figura 4. Imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta resolución en face de un ojo izquierdo que muestra el rafe temporal anatómico. El rafe temporal es el área donde se unen los haces de la CFNR superior e inferior, cerca de la línea media horizontal, como se muestra en la línea blanca a la derecha de la fovea (F). La imagen se obtuvo con el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH). Imagen obtenida de Denniss y cols., (2018). 42
- Figura 5. Fotografías oftalmoscópicas de un disco óptico sano a la izquierda y otro glaucomatoso a la derecha. (A) En el disco óptico sano, el borde neuroretiniano tiene su forma normal con su parte más ancha en la región inferior, seguido de la región superior y la región nasal, y finalmente la región temporal (conocida como la regla ISNT). (B) En el disco óptico glaucomatoso, el borde neuroretiniano es notablemente más delgado que en el disco óptico sano, y la copa óptica es más grande y más profunda. Imagen obtenida de Jonas JB y cols., (2017). 43
- Figura 6. Vías de drenaje del humor acuoso. (A) Trabecular; (B) Uveoescleral; (C) Iris. Imagen obtenida de <http://blogs.sld.cu/elierortiz/files/2011/04/Imagen03.jpg> 45
- Figura 7. Aumento de la PIO por acumulación de humor acuoso y daño del NO. Imagen obtenida de <http://ninanien.blogspot.com.es/> 46
- Figura 8. Prevalencia estimada de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) por edad y etnia en hombres y mujeres. (Las estimaciones corresponden a la prevalencia

(%) y al 95% de intervalos creíbles, y están estandarizadas para encuestas que realizaron un campo visual pero no una evaluación de la presión intraocular en todos los participantes). 47

Figura 9. Incidencia de glaucoma en la población basado en un estudio alrededor del mundo. Imagen obtenida de Mwanza y cols., (2019). 49

Figura 10. A) Ubicación de los puntos de prueba del campo de visual Humphrey 24-2. B) Defectos aislados en el área paracentral. C) Pequeños defectos aislados se combinan para formar un defecto mayor. D y E) Se forma un defecto arqueado y empeora, eventualmente se abre paso a la periferia. F) Defecto en la etapa final, con solo una pequeña área macular funcional restante. Imagen obtenida en: <https://www.slideshare.net/mauriciogiraldohoyos/campos-visuales-enfocado-a-glaucoma> 52

Figura 11. Modelo esquemático de proyecciones de la CFNR y daño glaucomatoso en las CGR más la CPI y CFNR. (A) Modelo esquemático del daño glaucomatoso de los axones de las CFNR superpuesto a los trazados de los haces de la CFNR modificado de Jansonius y cols., (2009), 1660 en 55 ojos. (B) Modelo esquemático superpuesto a patrones de daño de CGR más la CPI y la CFNR. Los paquetes de axones de la CFNR (curvas negras discontinuas) de la CCG que pasan justo por fuera de la mácula se proyectan en las regiones (arcos rojos) de los cuadrantes superior (S) e inferior (I) del disco, muestran el mayor daño de fibras nerviosas de la retina. El adelgazamiento de la mCCG y la mCPI inferior es más grave que en la mácula superior. Imagen obtenida de Hood (2012(b))..... 58

Figura 12. Mapas de espesor de la capa externa de la retina y ocho capas intrarretinianas en nueve sectores para sujetos normales y POAG. Imagen obtenida de Chen y cols., (2017). 59

Figura 13. Mapa espacial entre las ubicaciones del campo visual y la cabeza del nervio óptico para un ojo derecho según lo publicado por Garway-Heath y cols. El círculo de la izquierda denota la división del nervio óptico en seis sectores. El campo visual denota un patrón de prueba 24-2, con el número dentro de cada ubicación del campo visual que ilustra el sector correspondiente de la cabeza del nervio óptico. Imagen obtenida de Denniss y cols., (2018). 62

Figura 14. Discordancia entre las imágenes obtenidas por TD-OCT y SD-OCT. (A) Los lectores TD-OCT no detectaron la membrana epirretiniana en el lugar de hiperreflectividad retiniana interna adyacente a la adhesión vitreo-macular. (B) La separación visible de la membrana epirretiniana de la superficie interna de la retina (flecha) permitió a los lectores SD-OCT detectarla. Imagen obtenida de Folgar y cols., (2012). 64

Figura 15. Perfil de espesor en Spectralis SD-OCT: permite visualizar el perfil de datos de valores normales de espesor de CFNR y compararlos con el ojo a estudiar. Imagen obtenida de Spectralis OCT Guía rápida. Versión de software 5 © Heidelberg Engineering GmbH 2009 N° art. 19069 N° QM. 97 209-001. 67

Figura 16. Nueve límites de las estructuras intrarretinianas desde la retina interna a la externa. Las capas intrarretinianas se definieron como las estructuras entre dos límites vecinos: NFL: capa de fibras nerviosas de la retina; GCL + IPL: capa de células ganglionares y capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; HFL + ONL: capa de fibra de Henle y capa nuclear externa; MEZ: zona mioide y elipsoide; OS: segmento externo de fotorreceptores; IZ + RPE: zona de interdigitación y complejo de epitelio pigmentario de la retina/ complejo de Bruch. Imagen obtenida de Chen y cols., (2017). 68

Figura 17. Protocolos de adquisición de imágenes predeterminados en el estudio de la mácula en Spectralis SD-OCT. Imagen obtenida de Spectralis OCT® Software versión 5. Manual de usuario. Heidelberg Engineering, (2009). 70

Figura 18. Cuadrícula de PP obtenida de la Spectralis SD-OCT. En la imagen se observa el espesor de cada una de las celdas de la capa nuclear externa (CNE) en la cuadrícula 8x8 de polo posterior de la Spectralis SD-OCT. 72

Figura 19. Imagen de OCT donde se muestra el eje horizontal estándar (línea de puntos) y el eje disco-fóvea (línea sólida). Tomado de Mwanza y cols., (2016). 73

Figura 20. Representación de la relación entre el ángulo disco-fóvea y la distribución del grosor de la CFNR. (Imagen superior) Una mujer de 25 años con un error de refracción de -5.0D y una longitud axial de 25.67 mm. El ángulo disco-fóvea fue de 13,68°. El cuadrante inferior CFNR es relativamente más grueso que el cuadrante

superior CFNR, con una gran diferencia de IS. El lado temporal RNFL es relativamente delgado. (Imagen inferior) Una mujer de 29 años con un error de refracción de -7.5D y una longitud axial de 27.42 mm. El ángulo disco-fóvea fue de 1,66°. En comparación con el primer caso, el cuadrante superior RNFL es más grueso que el cuadrante inferior CFNR, con una diferencia de IS invertida. El lado temporal RNFL era relativamente grueso. Imagen obtenida de Choi y cols., (2014)..... 76

Figura 21. Cuadrícula de PP 8x8 descentrada. 93

Figura 22. Capas de la retina en OCT. Imagen obtenida en: <https://www.neco.edu/news/entry/new-england-college-of-optometry-professor-releases-oct-visual-atlas-app-octavia> 94

Figura 23. Límites de la segmentación automática para cada capa de la retina realizada por la SD-OCT Spectralis. Cada capa se encuentra representada entre los límites indicados en color. 24. A. Segmentación de la retina completa. Límites MLI y MB. 24. B. Segmentación de CFNR, delimitada por la MLI y CFNR. 24. C. Segmentación de la CCG, delimitada por CFNR y CCG. 24. D. Segmentación de CPI, delimitada por CCG y CPI. 24. E. Segmentación de CNI, delimitada CPI y CNI. 24. F. Segmentación de CPE, delimitada por CNI y CPE. 24. G. Segmentación de CNE, delimitada por CPE y MLE. 24. H. Segmentación del EPR, delimitado por EPR y MB. 24. I. Segmentación de CRI, delimitadas por MLI y MLE. 24. J. Segmentación de CRE, delimitadas por MLE y MB. Imágenes obtenidas en el HGURS..... 101

Figura 24. Tabla de Microsoft Office Excel con quince hojas, cada una con parte de la información de las diferentes capas a estudiar..... 102

Figura 25. Segmentaciones automáticas del dispositivo Spectralis de las distintas capas intrarretinianas maculares..... 103

Figura 26. Tabla de Microsoft Excel con espesores de diferentes celdas de la cuadrícula de PP exportados de la Spectralis SD-OCT. 104

Figura 27. Cuadrícula 8x8 de PP alineada con el eje disco-fóvea..... 104

Figura 28. Cuadrícula 8x8 de PP horizontalizada. Imagen obtenida por Álvarez-Sarrión, (2018)..... 105

Figura 29. Nomenclatura de la cuadrícula de 8x8 de la OCT. Se representa el ojo derecho (OD) y el izquierdo (OS). Los puntos como se ven son complementarios. Por ejemplo, la celda 1.1 del ojo derecho y del ojo izquierdo son temporales inferiores (y correspondientes). Representado por una línea verde se encuentra el meridiano horizontal, el cual separa los hemisferios superior e inferior.	106
Figura 30. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de la retina en el área macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.....	113
Figura 31. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de fibras nerviosas de la retina maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.	114
Figura 32. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de células ganglionares maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.	115
Figura 33. Mapas de calor de las áreas bajo la curva del complejo de células ganglionares maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.	116
Figura 34. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de células ganglionares macules más capa plexiforme interna macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.	117
Figura 35. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de las capas de la retina interna maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.....	118
Figura 36. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa plexiforme externa macular más la capa nuclear externa macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.	119

Figura 37. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de las capas de la retina externa maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.....	120
Figura 38. ABC según la posición del plano.....	127
Figura 39. ABC de las capas en el plano horizontal.....	129
Figura 40. ABC de las capas en el plano inclinado.	131
Figura 41. La figura central indica los grosores con el eje fóvea-disco adecuado. Obsérvese el cambio de grosores en los cuadrantes según se desplace hacia arriba o hacia abajo manualmente dicho eje. Tomado de Valverde-Megías y cols., (2014).	138
Figura 42. Imagen de OCT donde se muestra el eje horizontal estándar y el eje disco-fóvea. Tomado de Amini y cols., (2014).	139
Figura 43. A) Cubo macular y mapa de espesor de la Spectralis SD-OCT con las delimitaciones por zonas realizadas para su estudio por Alluwimi y cols., B) Mapa de asimetría obtenido con el cubo macular de la Spectralis SD-OCT. La asimetría se clasifica en una escala de grises donde el gris más oscuro indica una retina más delgada y el blanco indica el mismo grosor de la retina. Imagen obtenida de Alluwimi y cols., (2018).....	140
Figura 44. (a) Ejemplo de la línea disco-fóvea y línea horizontal. El ángulo “a” indica la inclinación de la línea disco-fóvea. (b) Cubo macular 8x8 inclinado en la línea disco-fóvea. (c) Cubo macular 8x8 horizontalizado. Imágenes obtenidas de Mayama y cols., (2015).	141
Figura 45. Comparación de la sensibilidad/ especificidad para la detección del glaucoma con y sin compensación de la inclinación de la línea disco-fóvea. Los valores indican la sensibilidad/especificidad. “Compensation (-)” indica la no compensación de la inclinación disco-fóvea y “Compensation (+)” indica la compensación de la línea disco-fóvea. Tabla obtenida de Mayama y cols., (2015).	142
Figura 46. Modelo esquemático que predice los defectos arqueados del daño macular inicial la “isla central” que queda preservada relativamente en la mácula en pacientes	

con glaucoma avanzado. A: Modelo esquemático de adelgazamiento de la CCG, CPI y CFNR en el glaucoma superpuesto a los puntos de un campo visual con la estrategia 10-2, tras la corrección del desplazamiento de las CGR. Imagen obtenida de Hood y cols., (2013 (a)). 145

Figura 47. Arriba a la izquierda, mapa de calor de las áreas bajo la curva de la mCFNR con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7°. Arriba a la derecha, mapa de calor de las áreas bajo la curva de la mCCG mapa de calor de las áreas bajo la curva. Abajo, mapa de calor de las áreas bajo la curva del complejo de células ganglionares maculares con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7°. 146

Figura 48. Mapas de probabilidad (A, B) Gráficas de probabilidad RGC+ y RNFL, respectivamente, con las ubicaciones 24-2 y 10-2 superpuestas como *círculos grandes* (24-2) y *pequeños* (10-2). Un *círculo relleno (negro)* indica una ubicación anormal de CV. La escala de probabilidad del mapa OCT varía continuamente de *verde* ($P > 10\%$) a *rojo oscuro* ($P < 0,1\%$). Las ubicaciones encerradas en los *símbolos grandes* indican un acuerdo estructura-función anormal para las ubicaciones 24-2 (*rombos*) y 10-2 (*cuadrados*). Obtenido de Tsamis y cols., (2020). 147

Figura 49. Protocolo de polo posterior representado en azul. Protocolo ETDRS representado en rojo. Un sector del protocolo ETDRS (resaltado en naranja) incluye varias celdas del protocolo del polo posterior 8x8. El protocolo del polo posterior de 8x8 está inclinado a lo largo del eje disco-fóvea. Imagen obtenida de García-Medina y cols., (2020). 150

Figura 50. Grosor regional de CCG y CPI divididos en 6 sectores en forma de cuña adquirido por el protocolo macular de Cirrus HD-OCT con su cubo de 200 x 200. Imagen obtenida de Chen MJ., y cols., (2019). 150

Figura 51. El mapa PPAA corresponde al CV. (A) Entre los 52 puntos de prueba del patrón central 24-2, los 4X4 puntos centrales corresponden al mapa de grosor del polo posterior del SPECTRALIS SD-OCT. Se divide esa área en 4 cuadrantes y se promedian los valores. (B) Se promediaron los valores de grosor de la retina de dieciséis celdas cuadradas adyacentes en la cuadrícula 8x8 del mapa de grosor del

polo posterior. Cada cuadrante se numeró del 1 al 4: temporal superior = 1, nasal superior = 2, temporal inferior = 3 y nasal inferior = 4. Se dieron los mismos números a las áreas coincidentes en el CV. Imagen obtenida de Rolle y cols., (2016). 153

Figura 52. Valores ABC (AROC), desviación estándar, intervalo de confianza del 95 %, significación estadística, mejor balance de sensibilidad-especificidad, razón de verosimilitud positiva (+LR), razón de verosimilitud negativa (-LR). Imagen obtenida de Rolle T. y cols., (2016)..... 154

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del ángulo disco-fóvea en cada grupo de estudio. (Grupo 1 normales, grupo 2 hipertensos oculares, grupo 3 glaucomatosos). Obtenida de Álvarez -Sarrión, (2018).	74
Tabla 2. Resultados estadísticos de la comparación del ángulo disco-fóvea entre los diferentes grupos de estudio. Análisis realizado con el Test Mann Whitney U. Obtenida de Álvarez -Sarrión, (2018).....	75
Tabla 3. Número de ojos y pacientes estudiados dentro de cada grupo de estudio.	92
Tabla 4. Capas de la retina estudiadas y delimitaciones superior e inferior.	95
Tabla 5. Estudio descriptivo de la muestra.	111
Tabla 6. Número de celdas con un área bajo la curva superior a 0,7 en el área macular de la retina completa, capa de fibras nerviosas de la retina, capa de células ganglionares, complejo de células ganglionares, combinación de la capa de células ganglionares más la capa plexiforme interna, capas de la retina interna, combinación de la capa plexiforme externa más la capa nuclear externa y el conjunto de capas de la retina externa en el plano inclinado a 7º y en el plano horizontal.	121
Tabla 7. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la Retina completa.....	122
Tabla 8. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCFNR.....	123
Tabla 9. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCCG.....	123
Tabla 10. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado del complejo de células ganglionares maculares.	124
Tabla 11. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCCGCPI.....	124

Tabla 12. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de las mCRI.	125
Tabla 13. Comparación ABC en el índice medio entre posiciones en las capas y combinaciones de la retina macular estudiadas.	126
Tabla 14. Comparación del ABC entre las capas en el plano horizontal.	128
Tabla 15. Comparación del ABC entre las capas del plano inclinado.	130
Tabla 16. Puntos de corte e índices de capacidad diagnóstica de las capas.	132
Tabla 17. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de fibras nerviosas (CFNR) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	193
Tabla 18. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de células ganglionares (CCG) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	196
Tabla 19. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la retina con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	199
Tabla 20. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular del complejo de células ganglionares (CFNR+CCG+CPI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	202
Tabla 21. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna (CCG+CPI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	205
Tabla 22. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa plexiforme externa y la capa nuclear externa (CPE+CNE) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.	208

Tabla 23. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de las capas de la retina interna (CRI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal. 211

Tabla 24. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de las capas de la retina externa (CRE) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal. 214

I. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quería dar las gracias a mi director de tesis José Javier García Medina. Gracias por acompañarme desde mis estudios de máster, por tus brillantes ideas, por la oportunidad que me brindaste al aceptar ser mi director de tesis y confiar siempre en mí. Científico excelente, innovador, comprometido, constante, tranquilo, positivo, guía y referente. Sin tu ayuda y apoyo nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a la profesora D^a María Paz Villegas Pérez por tutorizar esta tesis doctoral y permitir que el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Reina Sofía fuera mi segunda casa en la extensa recogida de datos.

Gracias a Ana Stelea, por el apoyo y ayuda que siempre me ofreces en todos los aspectos de la vida. A mi querida amiga Lydia, gracias por llegar para quedarte, por entenderme y quererme como soy.

Gracias a mi familia, a mi sobrino y hermana que quiero con locura.

En especial, quería dar las gracias a mi madre, por ser el pilar fundamental de mi vida con su apoyo incansable. Gracias por levantarme y ayudarme en mis peores momentos, gracias por estar a mi lado y celebrar siempre los mejores. Sin ti no habría logrado tanto, sin ti no sería la persona que hoy soy.

Por último, a ti Antonio, gracias por hacerme tan feliz, por dar todo de ti cada día, por tu paciencia, comprensión, apoyo y positivismo ante mis días interminables frente al ordenador.

II. AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL PARA SU PRESENTACIÓN



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Javier García Medina, Profesor Titular de Universidad del Área de Oftalmología y Optometría en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación de la Capacidad Diagnóstica del Software de Polo Posterior de Spectralis SD-OCT con la Cuadrícula 8x8 Inclinada a 7º y Horizontalizada en Ojos Glaucomatosos.", realizada por D^a. Aurora Álvarez Sarrión, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de septiembre de 2023

Firmado por GARCIA MEDINA JOSE JAVIER - ***7360** el día 04/09/2023 con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

Mod:T-20

III. COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS INTERNACIONALES

- ❖ **TÍTULO:** Does Fovea-Disc Alignment Affect Macular Ganglion Cell Layer Thickness Results Measured by Posterior Pole Grid? A Study in Healthy, Hypertensive and Glaucomatous Patients.

AUTORES: R. Soriano-Gil, **A. Alvarez-Sarrión**, R. Góngora-Rodríguez, J. Vargas-Sánchez, M.P. Villegas-Pérez, J.J. García-Medina.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

PUBLICACIÓN: Sí. Abstracts publicados en la revista Ophthalmic Research.

CONGRESO: VI International Congress of Research in Retina and Vision (SIREV).

LUGAR DE CELEBRACIÓN-FECHA: Celebrado en el Instituto de Investigaciones Oftalmológicas

Ramón Castroviejo de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid, del 29 al 30 de junio de 2018.

- ❖ **TÍTULO:** Base de datos normativa para el grosor de la capa de células ganglionares macular estimada con el protocolo de polo posterior 8x8 de la OCT Spectralis

AUTORES: Ana Palazón Cabanes, Ignacio Lozano García, **Aurora Álvarez Sarrión**, M^a Paz Villegas Pérez, José Javier García Medina.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

CONGRESO: XIV Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma.

LUGAR DE CELEBRACIÓN-FECHA: Círculo de Bellas Artes. C/ Alcalá, 42. 28014. Madrid. Del 7 al 9 de marzo de 2019.

- ❖ **TÍTULO:** Espesor de la capa de células ganglionares macular según la alineación de la cuadrícula de polo posterior 8x8 del Spectralis SDOCT en ojos sanos, hipertensos y glaucomatosos.

AUTORES: José Javier García Medina, **Aurora Álvarez Sarrión**, Raquel Soriano Gil, Ana Palazón Cabanes, M^a Paz Villegas Pérez.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral.

CONGRESO: XIV Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma

LUGAR DE CELEBRACIÓN-FECHA: Círculo de Bellas Artes. C/ Alcalá, 42. 28014. Madrid. Del 7 al 9 de marzo de 2019

✚ **TÍTULO:** Diagnostic ability of the thickness of the macular inner retinal layers as measured by 8x8 posterior pole and ETDRS protocols to differentiate between ocular hypertension and early primary-open angle glaucoma.

AUTORES: José Javier García Medina, Mónica Del-Rio-Vellosillo, Ana Palazón-Cabanes, **Aurora Álvarez-Sarrión**, Laura Martínez-Campillo, Vicente Zanon-Moreno, María D. Pinazo-Duran, María Paz Villegas-Pérez.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Abstract

PUBLICACIÓN: Sí. Investigative Ophthalmology & Visual Science June 2020, Vol.61, n°7: 3901.

CONGRESO: ARVO 2020 Annual Meeting Abstract

LUGAR DE CELEBRACIÓN-FECHA: Junio 2020 | Virtual.

❖ **TÍTULO:** Comparison of diagnosis accuracy of the ganglion cell complex thickness in the 7-degree inclined versus horizontalized 8x8 grid of the posterior pole algorithm to distinguish between healthy and glaucomatous eyes.

AUTORES: Mónica Del-Rio-Vellosillo, **Aurora Álvarez-Sarrión**, María D. López-Bernal, Elena Rubio-Velázquez, María D. Pinazo-Duran, José Javier García-Medina.

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.

CONGRESO: ARVO 2021 Annual Meeting.

LUGAR DE CELEBRACIÓN-FECHA: May 1 - 7, 2021 | Virtual.

IV. GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

2D	Bidimensional
3D	Tres dimensiones
°	Grados
µm	Micras
AAPP	Análisis de asimetría de polo posterior
ABC	Área bajo la curva característica operativa del receptor
AMB	Abertura de la membrana de Bruch
ART	Tiempo real automático
CA	Cámara anterior
CCG	Capa de células ganglionares
CCGR	Capa de células ganglionares de la retina
CGR	Células ganglionares de la retina
CFNR	Capa de las fibras nerviosas de la retina
CP	Cámara posterior
CNE	Capa nuclear externa
CNI	Capa nuclear interna
CPE	Capa plexiforme externa
CPI	Capa plexiforme interna
CRE	Capas de la retina externa
CRI	Capas de la retina interna
CRM	Capas de la retina macular
CV	Campo visual
DM	Desviación media
DSM	Desviación estándar modelo
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ETDRS	Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética
EXCEL	Tabla de Microsoft Excel
GMPE	Glaucoma Module Premium Edition
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
GPAC	Glaucoma primario de ángulo cerrado

HGURS	Hospital General Universitario Reina Sofía
Log-lineal	Modelo logarítmico lineal
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MB	Membrana de Bruch
mCCG	Capa de células ganglionares maculares
mCCGCPI	Capa de células ganglionares maculares más capa plexiforme interna macular
mCFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina maculares
mCNE	Capa nuclear externa macular
mCNI	Capa nuclear interna macular
mCPE	Capa plexiforme externa macular
mCPI	Capa plexiforme interna macular
mCRE	Capas de la retina externa macular
mCRI	Capas de la retina interna macular
mEPR	Epitelio pigmentario de la retina macular
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna
mm	Milímetros
MVZ	Zona de vulnerabilidad macular
NO	Nervio óptico
OCT	Tomografía de coherencia óptica
P	Resultado del análisis estadístico
pCFNR	Capa de fibras nerviosas peripapilares
PIO	Presión intraocular
PP	Polo posterior
RETINA	Espesor completo de la retina
ROC	Curva característica operativa del receptor
SD-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral
TD-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Temporal
TFM	Trabajo fin de máster
UHR-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de Resolución Ultra Alta
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

V. HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTE TRAJABO

No se ha encontrado en la bibliografía ningún estudio con una metodología similar a la empleada en esta tesis doctoral aparte de una investigación predecesora, llevada a cabo, entre otros, por la doctoranda Álvarez-Sarrión A. Se realizó un estudio del complejo de células ganglionares donde se comparó la capacidad diagnóstica del software de polo posterior en Spectralis SD-OCT con la cuadrícula 8x8 en dos planos diferentes, el obtenido de forma sistemática a 7° y con la cuadrícula 8x8 horizontalizada, para diferenciar ojos sanos de glaucomatosos.

En esta tesis se han evaluado por primera vez la capacidad diagnóstica de cada una de las celdas de la cuadrícula 8x8 del polo posterior (PP) de la Spectralis SD-OCT en la capa de fibras nerviosas de la retina maculares (mCFNR), capa de células ganglionares maculares (mCCG), capas de la retina interna macular (mCRI), capas de la retina externa macular (mCRE), retina macular completa, complejo formado por la capa de células ganglionares maculares más capa plexiforme interna macular (mCCGCPI), complejo de células ganglionares maculares (mCFNR + mCCG + mCPLI), y complejo formado por la capa plexiforme externa y la capa nuclear externa (mCPE + mCNE) de sujetos sanos y glaucomatosos, con la cuadrícula inclinada a 7° y en el plano horizontal, para la obtención de un índice global que indique la capacidad diagnóstica de glaucoma de cada una de ellas en ambos planos y sea fácilmente extrapolable a otras investigaciones futuras.

Lo novedoso de esta investigación aparte de la metodología empleada y el hallazgo de un índice global en cada capa y cada plano estudiado, es la demostración de forma empírica de que la modificación de la orientación del cubo macular no parece rentable.

Los resultados también ofrecen qué capa macular es más rentable utilizar para que el proceso de diagnóstico de pacientes glaucomatosos no se extienda innecesariamente, estudiando solo aquellos parámetros que ofrecen mayor rentabilidad diagnóstica.

Además, como novedad se presenta un punto de corte del espesor retiniano en cada una de las capas estudiadas, en base a la sensibilidad y la especificidad obtenida mediante este método, que permite facilitar la discriminación de pacientes

glaucomatosos como prueba complementaria a otros procedimientos y medidas para el diagnóstico del GPAA.

Introducción. La Spectralis SD-OCT contiene un software de polo posterior (PP) que proporciona el valor total del grosor de la retina en una cuadrícula 8x8 (con 64 cubos o celdas maculares), además, permite la cuantificación independiente de todas las capas de la retina en la mácula.

Objetivo. Evaluación de la capacidad diagnóstica del software de PP de Spectralis SD-OCT, con la cuadrícula 8x8 inclinada a 7° y horizontalizada, para distinguir entre ojos sanos y ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).

Material y métodos. Se trata de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se han incluido un total de 299 ojos (136 de 81 sujetos sanos y 163 de 104 con GPAA).

Las capas y agrupaciones de capas retinianas estudiadas han sido la mCFNR, mCCG, mCRI, mCRE, mCCGCPI, la retina macular completa, el complejo de células ganglionares maculares (mCFNR + mCCG + mCPI) y complejo formado por mCPE + mCNE de sujetos sanos y glaucomatosos.

Los datos de análisis han sido obtenidos de cada ojo y en cada capa de los mapas de espesor de 64 celdas (8x8) del patrón de PP de la Spectralis SD-OCT alineado automáticamente con el eje disco-fóvea a 7°. Posteriormente, se ha realizado la horizontalización de todas las cuadrículas para cada ojo y se han vuelto a obtener del mismo modo los valores de espesor de las 64 celdas.

La capacidad diagnóstica del espesor de cada una de las capas ha sido evaluada mediante el valor del área bajo la curva característica operativa del receptor (ABC) y representada en mapas de calor. El grosor de las celdas con valores del ABC $\geq 0,70$ se combinó en cada inclinación obteniendo un índice global para cada una de las cuadrículas, inclinada a 7 grados y horizontalizada. Se estableció el punto de corte para clasificar a un paciente como sano o enfermo y se calcularon los índices de validez diagnóstica e intervalos de confianza al 95% en cada una de las capas. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

Resultados. Los patrones de los mapas de calor y los resultados de las comparaciones de los índices globales han presentado una capacidad diagnóstica de las segmentaciones estudiadas similar cuando se considera el cubo macular 8X8 inclinado a 7° u horizontalizado.

La segmentación que ofrece mayor rentabilidad diagnóstica es la mCFNR con un ABC (IC 95%) de 0,796 (0,746 - 0,845), seguida respectivamente de mayor a menor por el complejo de células ganglionares maculares 0,785 (0,734 - 0,835), mCCG 0,784 (0,732 - 0,836), mCCGCPI 0,770 (0,717 - 0,824), mCRI 0,755 (0,701 - 0,809) y la retina macular en su conjunto 0,752 (0,698 - 0,806).

Conclusiones. El cubo macular 8x8 del software de polo posterior en Spectralis SD-OCT ofrece una buena capacidad diagnóstica en diferentes capas y combinaciones de capas de la retina interna como método complementario a otras medidas para el diagnóstico del GPAA.

Palabras clave

Glaucoma, polo posterior, mácula, espesor, capa, segmentación, mapa, 8x8, sensibilidad, especificidad.

Introduction: The Spectralis SD-OCT contains a posterior pole software (PP) that provides the total value of retinal thickness in an 8x8 grid (with 64 cubes or macular cells) and allows independent quantification of all retinal layers in the macula.

Purpose: To evaluate the diagnostic ability of Spectralis SD-OCT PP software, with the 8x8 grid tilted at 7° and horizontalized, to distinguish between healthy eyes and those with primary open-angle glaucoma (POAG).

Methods: This is an observational, cross-sectional, retrospective, and descriptive study. A total of 299 eyes were studied (136 of 81 healthy subjects and 163 of 104 with POAG).

The following retinal layers and retinal layer groupings were studied mRNFL, mGCL, mIRL, mORL, mGCL IPL, the entire macular retina, the macular ganglion cell complex (mRNFL + mGCL + mIPL) and mOPL complex + mONL of healthy and glaucomatous subjects.

The analysis data have been obtained from each eye and in each layer of the 64-cell (8x8) thickness maps of the Spectralis SD-OCT PP pattern automatically aligned with the disc-fovea axis at 7°. Subsequently, all grids were horizontalised for each eye and the 64-cell thickness values were obtained again in the same way.

The diagnostic ability of the thickness of each of the layers has been evaluated by the value of the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) and represented in heat maps. The thickness of the cells with ≥ 0.70 AUROC values was combined in each inclination to obtain a global index for each of the grids, inclined at 7° and horizontalised.

A cut-off point for classifying healthy or sick patients was established. The diagnostic validity indices and 95% confidence intervals were computed for each of the layers. The statistically significant differences considered are those with $p < 0.05$.

Results: The heat map patterns and the results of the comparison of the global index have shown a similar diagnostic ability of the studied segmentations when considering the macular cube 8X8 inclined at 7° or horizontalised.

The segmentation with the highest diagnostic yield is mRNFL with an AUROC (95% CI) of 0,796 (0,746 – 0,845), followed respectively from the highest to the lowest by macular ganglion cell complex 0,785 (0,734 – 0,835), mGCL 0,784 (0,732 – 0,836), mGCLIPL 0,770 (0,717 – 0,824), mIRL 0,755 (0,701 – 0,809) and macular retina as a whole 0,752 (0,698 – 0,806).

Conclusions: The 8x8 macular cube of the posterior pole software in Spectralis SD-OCT offers good diagnostic ability in different layers and combinations of layers of the inner retina as a complementary method, to other measurements, for POAG diagnosis.

Keywords: Glaucoma, posterior pole, macula, thickness, layer, segmentation, mapping, 8x8, sensitivity, specificity.

INTRODUCCIÓN

1.1 RETINA

La retina es la capa interna del ojo que recubre el polo posterior (PP). Su función es transformar la luz que se proyecta en ella a través de los medios refringentes del ojo en estímulos nerviosos que son conducidos a través del nervio óptico (NO) hasta la corteza cerebral.

Está formada por dos capas, la externa o epitelio pigmentario y la interna o retina neurosensorial. La retina neurosensorial está compuesta por células neuronales, gliales y vasculares que están dispuestas formando 10 capas diferentes (Pastor-Jimeno y cols., 2002).

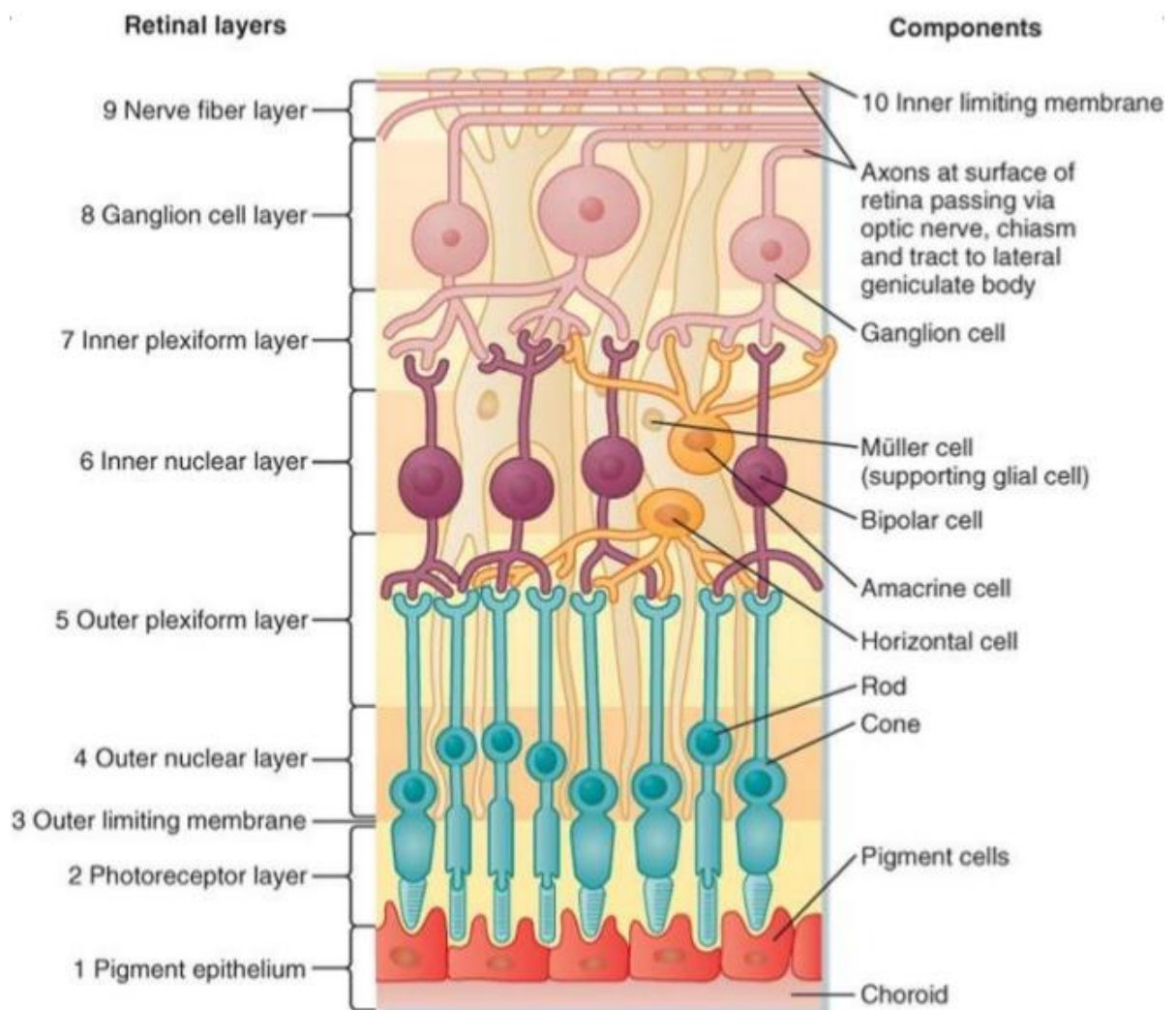


Figura 1. Anatomía normal de la retina. Imagen obtenida de Koeppen y Stanton, (2008).

Retina periférica y retina central

Topográficamente, podemos distinguir entre retina periférica y retina central (Pastor-Jimeno y cols., 2002; Pastor-Jimeno y cols., 2011):

- Retina periférica: corresponde con el área entre los límites de las arcadas vasculares temporales y la ora serrata (zona más extrema de la retina). Los fotorreceptores por los que está compuesta son principalmente los bastones. Los núcleos de las células ganglionares se disponen en una sola capa, por lo que la capa de células ganglionares de la retina (CCGR) es más fina.
- Retina central: región de 6 mm de diámetro que se sitúa dentro de las arcadas temporales en el polo posterior. Predomina el número de conos frente al número de bastones y la capa de células ganglionares (CCG) es más gruesa que en otras regiones ya que sus núcleos se disponen en varias capas. En su zona central está situada la mácula y en su centro se encuentra la fovea.

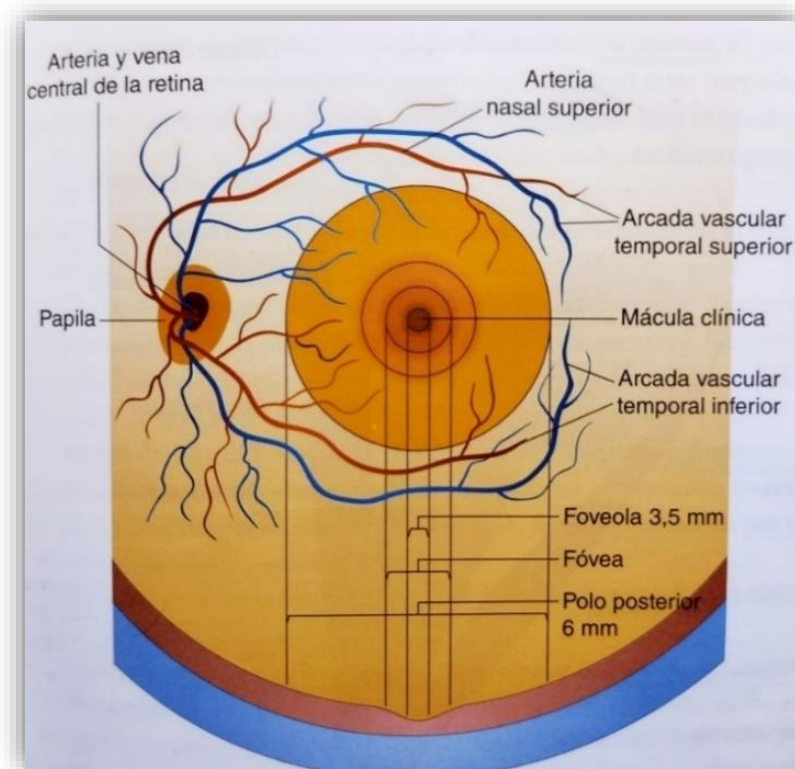


Figura 2. Fondo de ojo. Esquema de la retina central. Imagen obtenida de Pastor-Jimeno y cols., (2011).

1.2 MÁCULA

El término de “mácula” describe la pequeña región de la retina situada en el centro de las arcadas vasculares temporales, posee un diámetro de 1.4 mm y contiene una alta concentración en pigmento xantófilo que le proporciona un color amarillento (en el cadáver), de ahí que sea denominada como *mácula lútea* (Pastor-Jimeno y cols., 2002; Pastor-Jimeno y cols., 2011). Representa menos del 2 % del área de la retina y la fijación circundante central de ± 8 grados ($^{\circ}$) (Curcio y Allen, 1990).

En el centro de la mácula se haya la fovea que es una zona deprimida y avascular donde se encuentra la máxima agudeza visual (AV) debido a que no posee vasos sanguíneos retinianos y tiene una alta proporción de fotorreceptores, en particular conos (Pastor-Jimeno y cols., 2002).

Anatómicamente, la mácula se define como la región de la retina donde la CCG tiene más de una célula de espesor (Guedes y cols., 2003), por lo que incluye la región con mayor densidad de células ganglionares de la retina (CGR), más del 30 %, siendo fundamental para la función visual diaria (Hood y cols., 2013 (a)) ya que proporciona la visión central, que es la que permite distinguir detalles (Pastor-Jimeno y cols., 2011).

Los axones de las CGR viajan, desde los cuerpos de las células, en paquetes por la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) hasta el NO (Hood y cols., 2013 (a)). Los factores conocidos que determinan la distribución normal de la CFNR son la edad, la etnia, la longitud axial y el área del disco óptico (Choi JA y cols., 2014).

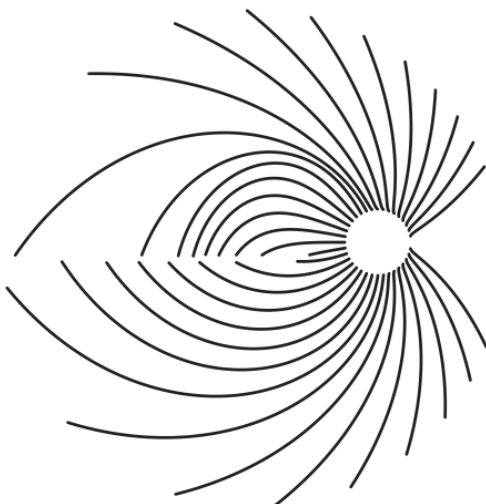


Figura 3. Vista esquemática de la retina, $\pm 30^{\circ}$ de excentricidad. Morfología del camino y trazado de las rutas de las fibras nerviosas retinianas humanas, cálculo basado en las fórmulas de Jansonius y cols., 2009/2012 con un programa R. Las fibras parten hasta la cabeza del nervio óptico (quedando el área circular de la derecha libre). Imagen obtenida de Bach y cols., (2018).

Los paquetes de fibras nerviosas de la retina forman un arco alrededor de la fóvea. Existe una asimetría entre los hemisferios superior e inferior y hay una considerable variabilidad entre sujetos, parte de esta variabilidad se explica por la refracción y posiblemente por la inclinación del NO (Jansonius y cols., 2012).

En el lado temporal de la fóvea se forma un rafe con pocos axones ya que éstos no cruzan el meridiano horizontal (Hood y cols., 2013 (a)). El rafe temporal es el área donde se unen los haces de la CFNR superior e inferior, cerca de la línea media horizontal (Denniss y cols., 2018).

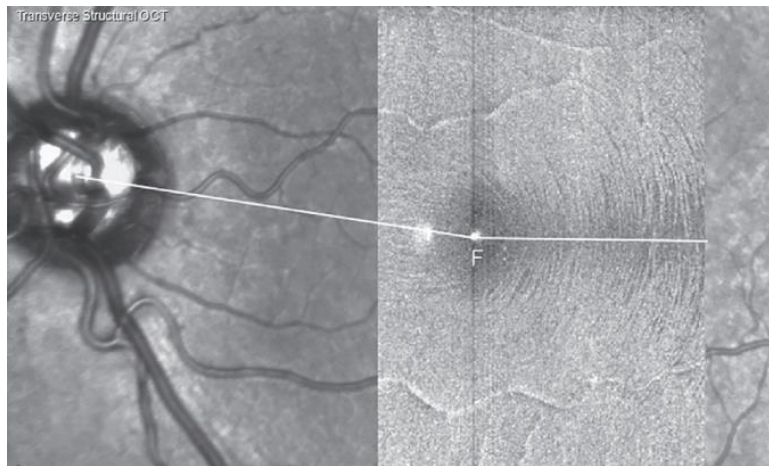


Figura 4. Imagen de tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta resolución en face de un ojo izquierdo que muestra el rafe temporal anatómico. El rafe temporal es el área donde se unen los haces de la CFNR superior e inferior, cerca de la línea media horizontal, como se muestra en la línea blanca a la derecha de la fóvea (F). La imagen se obtuvo con el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH). Imagen obtenida de Denniss y cols., (2018).

1.3 NERVIO ÓPTICO

Se trata de un área ovalada situada en el fondo del ojo. Su diámetro es de aproximadamente unos 1.8 mm y se sitúa a 3 mm de la fóvea medialmente. Está formado por los axones de las células ganglionares (en su salida del globo ocular) y por los grandes vasos centrales de la retina (arteria y vena) (Pastor-Jimeno y cols., 2002).

Normalmente el NO se encuentra aproximadamente 6° sobre el meridiano horizontal, aunque esta posición es variable entre individuos. El conjunto de

paquetes de fibras nerviosas de la retina es característicamente más grueso en los cuadrantes superior e inferior (Hood y cols., 2013 (a)).

Para realizar una estimación precisa del centro del disco óptico se utiliza el borde de disco, definido en base a la identificación de la membrana de Bruch.

1.4 GLAUCOMA

Este término se ha empleado para describir un grupo de afecciones que comparten como característica común el presentar una neuropatía óptica progresiva crónica, caracterizada por la pérdida de CGR (Budenz y cols., 2005; Weinreb y cols., 2014), alteraciones estructurales en la cabeza del NO, en el que el anillo neural está adelgazado (atrofia del NO) y la excavación de la papila aumentada de tamaño. Se manifiesta en alteraciones del campo visual (CV) características del glaucoma y suele haber un aumento de la presión intraocular (PIO) (Spalton y cols., 2006) (Pastor-Jimeno y cols., 2011).

En la imagen inferior se puede observar la diferencia entre el NO de un ojo sano y el NO de un ojo glaucomatoso, donde se aprecia el borde neurorretinal inferior asimétrico.

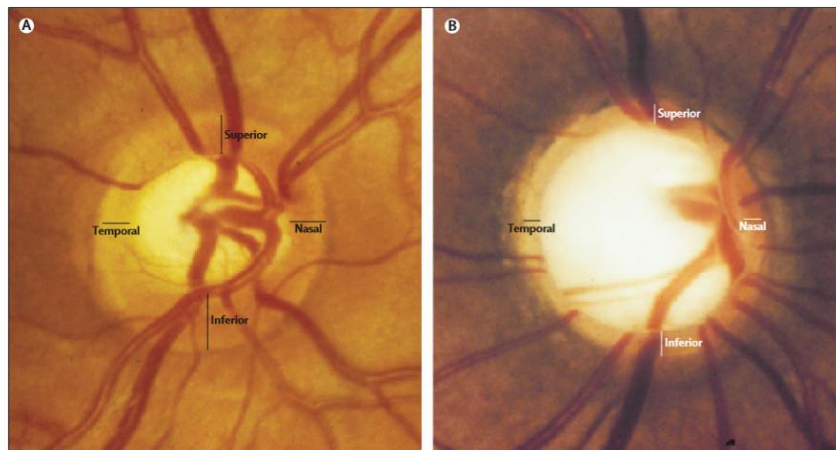


Figura 5. Fotografías oftalmoscópicas de un disco óptico sano a la izquierda y otro glaucomatoso a la derecha. (A) En el disco óptico sano, el borde neurorretiniano tiene su forma normal con su parte más ancha en la región inferior, seguido de la región superior y la región nasal, y finalmente la región temporal (conocida como la regla ISNT). (B) En el disco óptico glaucomatoso, el borde neurorretiniano es notablemente más delgado que en el disco óptico sano, y la copa óptica es más grande y más profunda. Imagen obtenida de Jonas JB y cols., (2017).

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible a nivel mundial (Castañeda y cols., 2014; Weinreb y cols., 2014). En la mayoría de los casos, comienza como una enfermedad del segmento anterior del ojo, en el que existe una resistencia aumentada a la evacuación del humor acuoso, dando lugar a la PIO elevada, o demasiado alta para el ojo del paciente, lo que produce daño al NO. La disminución de la perfusión de la cabeza del NO y los procesos isquémicos que afectan a las CGR se traducen en un deterioro progresivo de la CFNR del NO (Pastor-Jimeno y cols., 2011).

La PIO está determinada por el equilibrio entre la tasa de secreción y drenaje de humor acuoso, y es el único factor de riesgo que puede modificarse (Mantravadi y cols., 2015).

El humor acuoso fluye a través de la pupila, desde la cámara posterior (CP) a la cámara anterior (CA), y se drena por dos vías diferentes (Kanski y cols., 2012; Weinreb y cols., 2014):

- La vía trabecular (convencional) se encarga del drenaje aproximadamente del 90% del humor acuoso. Éste fluye a través de la trabécula hasta el canal de Schlemm y de ahí es evacuado por las venas episclerales.
- La vía uveoescleral (no convencional) drena el 10% restante de humor acuoso, que pasa a través del cuerpo ciliar hacia el espacio supracoroideo, y es drenado por la circulación venosa de la coroides, el cuerpo ciliar y la esclerótica.

Cierta cantidad de humor acuoso también drena a través del iris.

La distribución de la PIO en la población general se encuentra en el intervalo de 11 y 21 milímetros de mercurio (mmHg). Aunque no hay un punto patológico absoluto, valores superiores se consideran sospechosos (Kanski y cols., 2012). Se ha demostrado en estudios con animales que una PIO por encima de 25 mmHg altera el flujo sanguíneo y axoplásmico a nivel del NO (Castañeda y cols., 2014).

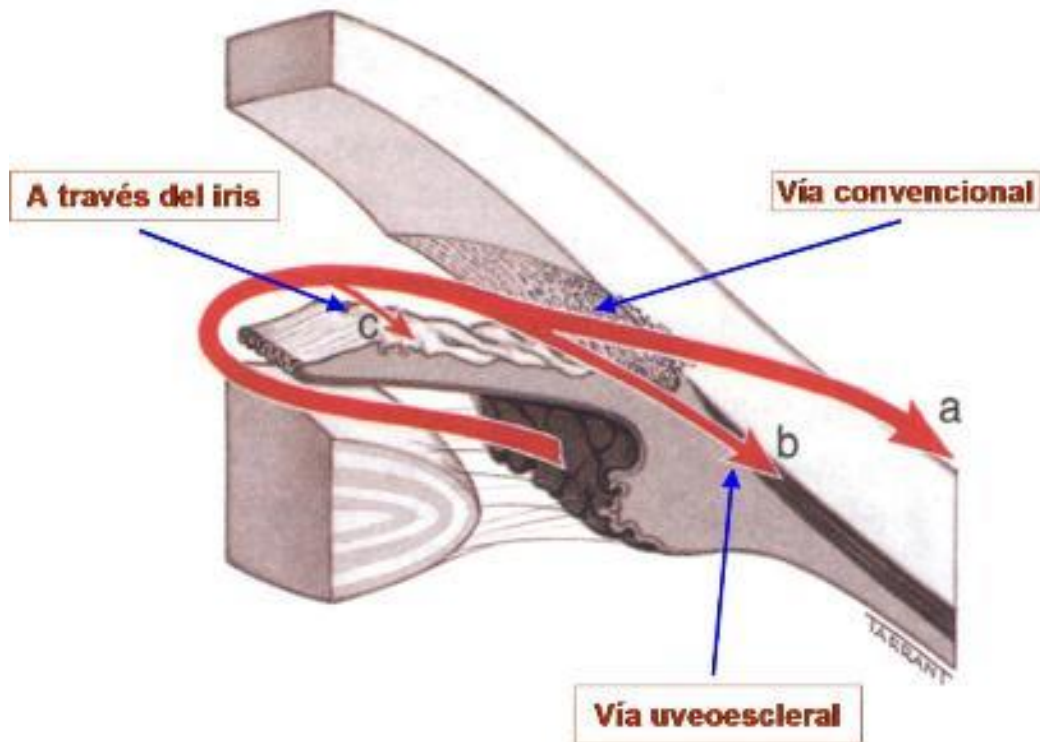


Figura 6. Vías de drenaje del humor acuoso. (A) Trabecular; (B) Uveoescleral; (C) Iris. Imagen obtenida de <http://blogs.sld.cu/elierortiz/files/2011/04/Imagen03.jpg>

El término “hipertensión ocular” hace referencia a un ojo que tiene una PIO por encima de los valores normales, con un campo visual, papila óptica y CFNR normales.

El “glaucoma de presión normal” (o de baja tensión) describe un ojo con glaucoma primario y ángulos abiertos, pero con una PIO en la gama normal (Spalton y cols., 2006). Se caracteriza por (Kanski y cols., 2012):

- PIO sistemáticamente igual o inferior a 21 mmHg.
- Signos de lesión de NO en un patrón glaucomatoso característico.
- Ángulo de CA abierto.
- Pérdida de CV al progresar la lesión.
- Sin signos de glaucoma secundario ni causa no glaucomatosa de neuropatía.

Aunque la PIO elevada es un factor de riesgo para el glaucoma, existen estudios que muestran entre el 25 y el 50 % de casos con la patología y una PIO inferior a 22 mmHg (Weinreb y cols., 2014).

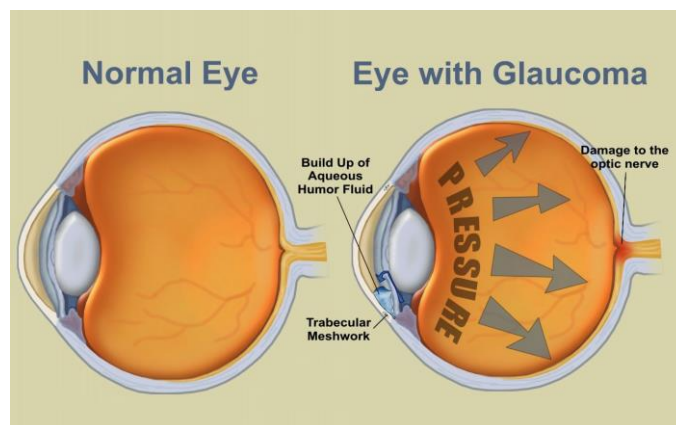


Figura 7. Aumento de la PIO por acumulación de humor acuoso y daño del NO.
 Imagen obtenida de <http://ninanien.blogspot.com.es/>

1.4.1. PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma afecta hasta el 2% de las personas mayores de 40 años, y hasta el 10% de las personas de 80 años. Un 50% puede estar no diagnosticado. A nivel mundial, el glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) constituye hasta la mitad de los casos, con una prevalencia especialmente elevada en individuos asiáticos (Kanski y cols., 2012; Tham y cols., 2014; Jonas y cols. 2017) y no parece estar tan determinada por el sexo como lo está por la edad (García-Feijóo y cols., 2012).

La identificación de individuos con alto riesgo de glaucoma es importante para adaptar los enfoques específicos de prevención y / o tratamiento. Además, son necesarios datos de incidencia para planificar servicios de rehabilitación en personas que desarrollan pérdida visual (Mwanza y cols., 2019).

Estimaciones basadas en un metaanálisis indican que el glaucoma es responsable del 8,5% de la ceguera a nivel mundial y se clasifica como la tercera causa principal de ceguera en todo el mundo en personas de 50 años o más, detrás de cataratas (35,2%) y errores de refracción no corregidos (20,3 %) (Mwanza y cols., 2019).

En poblaciones de origen étnico europeo o africano, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es la forma más frecuente (Kanski y cols., 2012). Representa las tres cuartas partes (74%) de todos los casos de glaucoma (Kapetanakis y cols., 2016), asimismo, supone el 12% de los casos de ceguera

en países desarrollados, por ello se sitúa como una de las principales causas de ceguera (Kanski y cols., 2012).

La prevalencia étnica específica de GPAA por edad se muestra en la figura 8. Las estimaciones están estandarizadas para evaluaciones donde se realizaron campos visuales, pero no valoraciones de PIO en todos los participantes. Todos los grupos étnicos mostraron un aumento del modelo logarítmico lineal (log-lineal) en la prevalencia del GPAA con la edad, pero la pendiente de la asociación log-lineal difirió según el grupo étnico. El aumento dependiente de la edad en la prevalencia de GPAA es más alto para las poblaciones blancas e hispanas, las poblaciones negras tienen los niveles absolutos más altos de prevalencia de GPAA en todas las edades, excepto mayores de 80 años, donde la prevalencia es más alta entre los hispanos (Kapetanakis y cols., 2016).

Prevalencia de POAG por edad y etnia (%)							
Años de edad)	Blanco	Negro	asiático del este	Del sur de Asia	Sudeste Asiatico	hispano o latino	Otro / Mixto
35	0.3 (0.2, 0.4)	1,7 (1,2, 2,4)	0.7 (0.4, 1.0)	0.6 (0.4, 0.9)	0,7 (0,3, 1,5) *	0.3 (0.1, 0.8) *	0,5 (0,2, 1,0)
40	0.4 (0.2, 0.5)	2,1 (1,5, 3,0)	0.8 (0.5, 1.2)	0.8 (0.5, 1.1)	0,9 (0,4, 1,8) *	0,5 (0,2, 1,2) *	0.6 (0.3, 1.3)
45	0,5 (0,4, 0,7)	2,6 (1,9, 3,8)	1.0 (0.7, 1.5)	1.0 (0.7, 1.4)	1.1 (0.6, 2.2)	0,8 (0,3, 1,7)	0.9 (0.5, 1.6)
50	0,7 (0,5, 1,0)	3,3 (2,4, 4,7)	1,2 (0,8, 1,8)	1.3 (0.9, 1.8)	1.4 (0.8, 2.6)	1,2 (0,5, 2,6)	1,2 (0,7, 2,1)
55	1.0 (0.7, 1.4)	4,1 (3,0, 5,8)	1,5 (1,0, 2,1)	1,7 (1,2, 2,3)	1,7 (1,0, 3,1)	1,8 (0,8, 3,8)	1,7 (1,0, 2,8)
60 60	1,4 (1,0, 1,9)	5,2 (3,7, 7,2)	1,8 (1,2, 2,6)	2,1 (1,5, 3,0)	2,2 (1,2, 3,9)	2,7 (1,2, 5,7)	2,3 (1,4, 3,8)
sesenta y cinco	2,0 (1,5, 2,7)	6,4 (4,7, 9,0)	2,2 (1,5, 3,1)	2,8 (2,0, 3,9)	2,7 (1,5, 4,8)	4,0 (1,8, 8,4)	3,2 (1,8, 5,3)
70	2,7 (2,1, 3,7)	8,0 (5,8, 11,1)	2,6 (1,8, 3,8)	3,6 (2,5, 5,0)	3,3 (1,9, 6,0)	5,9 (2,7, 12,2)	4,3 (2,4, 7,7)
75	3,8 (2,9, 5,1)	9,9 (7,2, 13,6)	3,2 (2,1, 4,6)	4,6 (3,2, 6,5)	4,2 (2,3, 7,5)	8,7 (4,0, 17,4)	5,8 (3,0, 11,1)
80	5,3 (4,0, 7,1)	12,2 (8,9, 16,6)	3,8 (2,6, 5,6)	5,9 (4,1, 8,4)	5,1 (2,8, 9,5) *	12,7 (6,0, 24,4)	7,9 (3,7, 16,0)
85	7,3 (5,5, 9,8)	14,9 (10,9, 20,2)	4,6 (3,1, 6,8)	7,6 (5,2, 10,8)	6,4 (3,3, 12,1) *	18,2 (8,7, 33,1)	10,5 (4,5, 22,7) *
90	10,0 (7,4, 13,5)	18,1 (13,4, 24,3)	5,5 (3,7, 8,2) *	9,6 (6,6, 13,8) *	7,8 (3,9, 15,3) *	25,2 (12,7, 43,1)	14,0 (5,4, 31,3) *
95	13,6 (10,1, 18,1)	21,8 (16,2, 29,0)	6,6 (4,4, 9,9) *	12,1 (8,2, 17,5) *	9,6 (4,5, 19,3) *	33,9 (18,0, 53,7)	18,3 (6,6, 41,6) *

Figura 8. Prevalencia estimada de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) por edad y etnia en hombres y mujeres. (Las estimaciones corresponden a la prevalencia (%) y al 95% de intervalos creíbles, y están estandarizadas para encuestas que realizaron un campo visual pero no una evaluación de la presión intraocular en todos los participantes).

* Estimaciones obtenidas por extrapolación del modelo ajustado. Tabla obtenida de Kapetanakis y cols., (2015).

La incidencia del GPAA es creciente, Jonas y cols., en 2017 ya estimaba que en el año 2020 afectaría a casi 80 millones de personas en todo el mundo, llegando a ser la primera causa de ceguera irreversible.

Mwanza y cols. indicaron que los estudios confiables basados en la población siguen siendo escasos, pero que los datos disponibles muestran una mayor carga de glaucoma en África occidental que en el resto del África subsahariana. Los datos de prevalencia e incidencia obtenidos por el autor en “Glaucoma at the center of the earth” (2019), mostraron que los africanos occidentales pueden tener la mayor carga a nivel mundial. Esto probablemente se deba a la naturaleza irreversible de la enfermedad, la falta de vigilancia y el acceso deficiente al tratamiento. En África, como en otras partes del mundo en desarrollo, los programas integrales de atención ocular que incluyen tanto la detección en la comunidad como el manejo del glaucoma siguen siendo escasos.

Como resultado de la mejora de la esperanza de vida y el crecimiento de la población mundial (Tham y cols., 2014; Kapetanakis y cols., 2016), los modelos predictivos estiman una tendencia hacia un aumento en el número de personas con glaucoma en todo el mundo en los próximos 20 años.

El número de personas con glaucoma en todo el mundo aumentará a 111.8 millones en 2040, afectando desproporcionadamente a las personas que residen en Asia y África. Estas estimaciones son importantes para guiar los diseños de detección de glaucoma, tratamiento y estrategias de salud pública relacionadas (Tham y cols., 2014).

A continuación, podemos observar en la figura 9 la incidencia de glaucoma en la población alrededor del mundo según el estudio realizado por Mwanza y cols., encontrado las incidencias mayores en Ghana y USA (Estados Unidos de América).

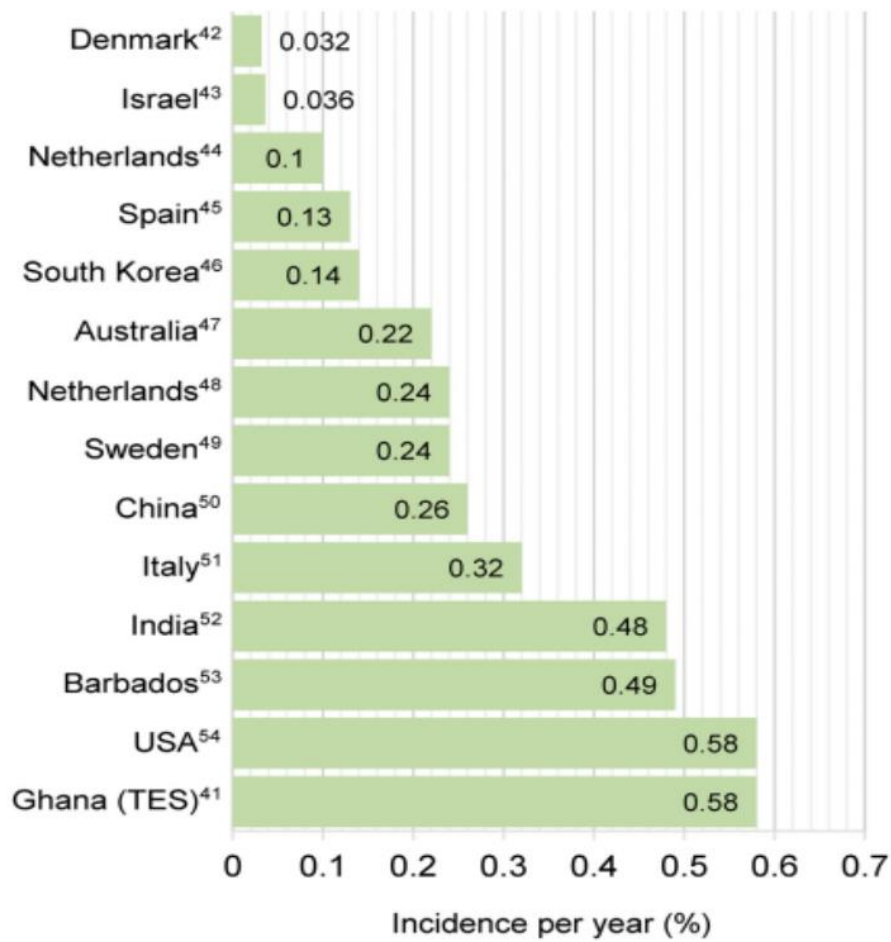


Figura 9. Incidencia de glaucoma en la población basado en un estudio alrededor del mundo. Imagen obtenida de Mwanza y cols., (2019).

1.4.2. CLASIFICACIÓN

El glaucoma puede clasificarse según las características del ángulo iridocorneal, su etiología y su instauración (Kanski y cols., 2012):

- Según las características del ángulo:
 - Glaucoma de ángulo abierto:
 - ✓ Los factores de riesgo para el GPAA son (Kanski y cols., 2012; Castañeda y cols., 2014; Mantravadi y cols., 2015; Jonas y cols., 2017):
 - PIO elevada.
 - Córnea central más fina. (menos de 550 micras (µm)).

- Aumento de la relación copa-disco (excavación papilar amplia o asimétrica).
 - Miopía alta (más de 6 dioptrías).
 - Edad avanzada.
 - Antecedentes familiares de GPAA.
 - Diabetes mellitus.
 - Raza afroamericana.
 - Enfermedad vascular.
- Glaucoma de ángulo cerrado. Basado en el mecanismo por el cual se encuentra afectado el drenaje del humor acuoso con respecto a la configuración del ángulo iridocorneal.
 - ✓ Los factores de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado son (Kanski y cols., 2012; Mantravadi y cols., 2015; Jonas y cols., 2017):
 - Edad avanzada.
 - Género femenino.
 - Etnia asiática.
 - Hipermetropía.
 - Antecedentes familiares.
 - Longitud del eje ocular.
- Según la etiología:
 - Primario:
 - Glaucoma congénito.
 - Glaucoma infantil y juvenil.
 - Glaucoma primario de ángulo abierto.
 - Glaucoma primario por cierre angular.
 - Glaucoma normotensional.
 - Secundario (a trastorno, ya sea ocular o no, que contribuye al aumento de la PIO):

- Glaucoma traumático.
 - Glaucoma pigmentario.
 - Glaucoma pseudoexfoliativo.
 - Glaucoma facolítico.
 - Glaucoma facomórfico.
 - Glaucoma uveítico.
 - Glaucoma neovascular.
- Según su instauración:
 - Crónico.
 - Agudo. Frecuentemente en el glaucoma crónico por cierre angular.

En esta tesis doctoral, todos los pacientes que se incluyen para hacer el estudio en el grupo de glaucoma presentan un GPAA.

1.4.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por la pérdida de CGR y los axones y dendritas asociados (Chen y cols., 2017).

También denominado como glaucoma crónico simple (Kanski y cols., 2012), es generalmente de inicio adulto y bilateral, aunque puede ser asimétrico. Se inicia de forma gradual y progresa lentamente, lo cual determina que, en la mayoría de los casos, sea una enfermedad asintomática.

A excepción de casos puntuales que cursen con una PIO excesivamente elevada (por encima de 40 mmHg) el glaucoma no producirá dolor ni ningún otro síntoma.

Igualmente, y debido a la distribución topográfica de las lesiones del NO y defectos del CV, hasta que la enfermedad no se encuentra en una fase avanzada, no se produce alteración del CV central con la consiguiente disminución de AV (García-Feijoó y cols., 2012).

El daño que se produce en la mácula suele ser arqueado y más grave en la retina inferior, que se corresponde con el campo visual superior (Hood y cols.

2012 (b)). La progresión generalmente se detiene si la PIO se reduce entre un 30% y un 50% con respecto al valor inicial (Jonas y cols., 2017).

El GPAA se caracteriza por (Kanski y cols.,2012):

- PIO > 21 mmHg en alguna fase.
- Lesión glaucomatosa del NO.
- Ángulo iridocorneal abierto.
- Pérdida característica del CV con la progresión de la lesión.
- Ausencia de signos de glaucoma secundario o una causa no glaucomatosa para la neuropatía óptica.

La siguiente imagen muestra un esquema del progreso de los patrones de pérdida de campo visual en el glaucoma de ángulo abierto.

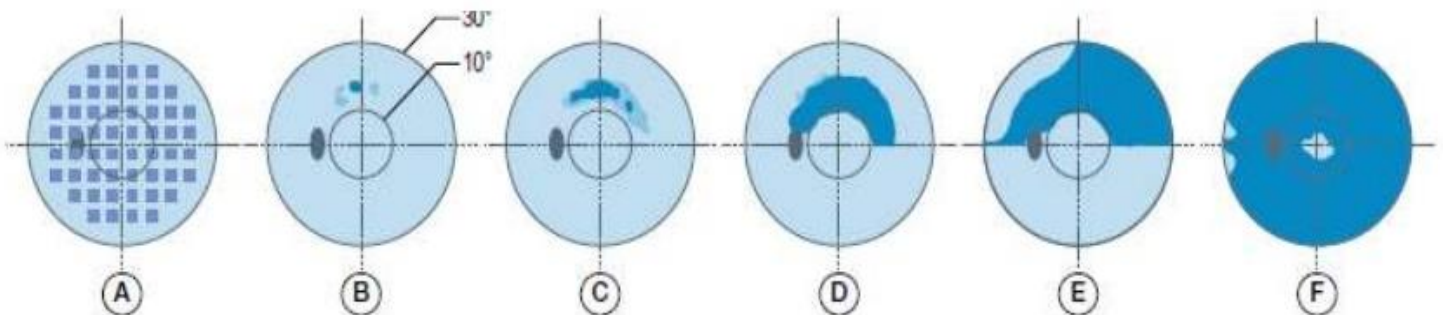


Figura 10. A) Ubicación de los puntos de prueba del campo de visual Humphrey 24-2. B) Defectos aislados en el área paracentral. C) Pequeños defectos aislados se combinan para formar un defecto mayor. D y E) Se forma un defecto arqueado y empeora, eventualmente se abre paso a la periferia. F) Defecto en la etapa final, con solo una pequeña área macular funcional restante. Imagen obtenida en: <https://www.slideshare.net/mauriciogiraldohoyos/campos-visuales-enfocado-a-glaucoma>

En un estudio reciente Lešták y cols., (2020) indicaron que cuando la PIO aumenta por encima de 20 mmHg, el componente vascular macular y papilar se reduce significativamente.

La pérdida del campo visual glaucomatoso normalmente se caracteriza por defectos arqueados, escalones nasales y patrones que se corresponden con el paso de las fibras nerviosas de la retina, estas respetan el meridiano horizontal nasal y típicamente evitan el centro del campo visual. Cuando el daño afecta al campo visual paracentral se entiende como un signo de pérdida visual avanzada de daño glaucomatoso en etapa terminal (Schiefer y cols., 2010).

Un estudio realizado por Kim y cols., (2019), indicaron que la edad avanzada, la PIO elevada, el glaucoma pseudoexfoliativo y la diabetes mellitus (DM) basal se asocia con el empeoramiento glaucomatoso en el campo visual.

Las anomalías del campo visual pueden clasificarse como defectos glaucomatosos leves, moderados o severos utilizando el sistema Hodapp-Anderson-Parrish. Este criterio utiliza el tamaño del defecto del campo visual, la profundidad y la proximidad al punto de fijación para diferenciar la gravedad (Hodapp y cols., 1993).

Los campos visuales glaucomatosos progresan principalmente de 3 formas diferentes: desarrollo de un defecto nuevo, expansión de un defecto existente y depresión de un defecto existente (de Moraes y cols., 2016).

Los defectos campimétricos típicos del glaucoma son: defectos paracentrales, aumento de la mancha ciega, escalón nasal y escotoma arqueado en el área de Bjerrum. Puede darse uno, varios o ausencia de defecto. A pesar de la ausencia o presencia de defectos, un solo campo visual no descarta ni confirma la presencia de glaucoma (Castañeda y cols., 2014), pues se puede estar ante un glaucoma preperimétrico, caracterizado por presentar disco óptico glaucomatoso, anomalías en la CFNR y un campo visual normal (Xu y cols., 2019). Por otro lado, es posible encontrar el centro del campo visual afectado por el glaucoma, en este caso hay que tener en cuenta que el patrón de prueba 24-2 de la perimetría automatizada estándar tiene solo cuatro puntos dentro de los 8° centrales de fijación y solo un punto dentro de la fóvea, que es opcional, por lo que hay defectos que solo se aprecian en las pruebas 10-2 (Hood y cols., 2011a), cuyo patrón tiene muchos puntos dentro de los 8° centrales (región en la que reside más del 30% de las CCR) , sin embargo,

perderá información de los daños situados fuera de los 10 ° centrales (Hood y cols., 2012; Traynis y cols., 2014).

Traynis y cols., (2014) concluyeron que debe considerarse la modificación de la cuadrícula de 6° utilizada en las pruebas de campo visual 24-2, siendo importante utilizar una prueba de CV que muestre mejor los 10° centrales, pues el adelgazamiento localizado de CFNR en el glaucoma temprano puede provocar defectos arqueados en el campo tanto periféricos como centrales. Es por este motivo que Hood y cols., (2018), recomendaron pruebas de CV que incluyan más puntos en la mácula, como el patrón 10-2, en todos los pacientes con glaucoma o sospecha de glaucoma.

El daño arqueado fuera de la mácula no afecta a la calidad de vida relacionada con la visión en el glaucoma temprano, sin embargo, el daño macular glaucomatoso temprano (regiones topográficas anormales detectadas mediante medidas de estructura y función) sí que se asocia con una disminución de la calidad de vida relacionada con la visión en estos pacientes (Garg y cols., 2018).

1.4.3.1. DIAGNÓSTICO

Las personas con glaucoma generalmente son asintomáticas hasta el final de los procesos de la enfermedad. Es posible ralentizar o prevenir la progresión de la pérdida de visión si se detecta temprano y mediante un tratamiento adecuado (Bussel y cols., 2014), por lo que la detección temprana y la prevención del daño glaucomatoso son de vital importancia (Kanamori y cols., 2003) para frenar el desarrollo de esta enfermedad (Perucho y cols., 2009). La observación clínica atenta y minuciosa y la comparación con las pruebas morfo-funcionales basales son cruciales en el manejo de los pacientes con glaucoma (Wilson y cols., 2012).

El diagnóstico de glaucoma se basa en anomalías estructurales y funcionales (Hood y cols. 2012a), generalmente se realiza mediante evaluación clínica, que incluye biomicroscopía con lámpara de hendidura, medición de la PIO (tonometría), evaluación cuidadosa del ángulo de la CA (gonioscopia), valoración del NO, (Mantravadi y cols., 2015), campimetría y

tomografía de coherencia óptica (OCT) (Perucho y cols., 2009). Ozturker y cols., (2017), señalaron además la importancia de un examen cuidadoso de la cabeza del NO en busca de la presencia de hemorragia de disco, que aparece con mayor frecuencia en la parte inferior, como un biomarcador importante del daño por glaucoma.

La adquisición de una representación topográfica espacial de la pérdida visual obtenida con perimetría automatizada estándar puede ser una gran ventaja para la obtención de un mejor diagnóstico y seguimiento del glaucoma, pues los resultados pueden compararse con patrones específicos de daño glaucomatoso, pero resulta muy importante seleccionar la estrategia más adecuada en cada caso (Hood y Raza, 2011b), ya que no siempre el patrón 24-2 de la perimetría automatizada estándar es un patrón de prueba óptimo para detectar el daño glaucomatoso (Hood y cols., 2012; Hood, 2013(a); Hood y cols., 2013(b)).

El daño característico clínicamente evidente del NO y los déficits de CV asociados establecen claramente el diagnóstico, aunque puede ocurrir que se produzca daño sin pérdida del CV en las etapas tempranas y moderadas; por lo que se debe hacer una documentación cuidadosa de la apariencia del NO. Chen y cols., (2019), indicaron que el defecto del CV puede no ser clínicamente detectable hasta que se pierde entre el 25 y el 35 % de las CGR, por lo tanto, los métodos tradicionales basados en la oftalmoscopia, fotografía de NO y pruebas de CV no reflejan el alcance exacto de la pérdida de CGR ya que no existe una relación proporcional entre la pérdida de éstas y la sensibilidad visual (Choi y cols., 2013).

Aparte del seguimiento clásico mediante campos visuales seriados, un método emergente para diagnosticar la enfermedad y controlar su progresión es a través del uso de imágenes del NO y de las medidas de los diferentes espesores retinianos con la OCT (Mantravadi y cols., 2015; Perucho y cols., 2009). A la hora de realizar estas exploraciones y evaluarlas, según Nieves-Moreno y cols., (2018), se debería conocer que el grosor global de la retina es mayor en hombres que en mujeres (Meyer y cols., 2021) y que con la edad se producen cambios en la mayoría de las

capas, aunque no detectaron un impacto significativo en los espesores de mCFNR, CNI o el EPR. Según Hoffmann y cols., (2018), la capa de fibras nerviosas peripapilar (pCFNR) también disminuyó con la edad, sin embargo, el género no mostró una asociación significativa con el grosor de pCFNR.

A pesar de que la función visual es lo que más importa a los pacientes, los cambios estructurales progresivos asintomáticos pueden preceder a la pérdida funcional, por lo que observar estos cambios de forma precoz ofrece la posibilidad de aplicar el tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad y preservar mejor la visión (Tatham y col., 2017).

En los ojos glaucomatosos se producen cambios localizados en el espesor macular además de una pérdida regional del CV (Bagga y cols., 2005). La exploración de estos cambios a lo largo del tiempo puede mejorar la detección de la progresión en pacientes con glaucoma avanzado (Sung y cols., 2012(a)).

Las alteraciones estructurales de la papila y la pCFNR también preceden a la aparición del daño funcional glaucomatoso detectable mediante perimetría. Además, los grosores promedio de la pCFNR, mCCG, mCPI y la combinación de ambas (mCCGCPI), son considerados predictores significativos del futuro deterioro del CV, pues los cambios en mCCGCPI se suelen detectar antes que los cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina pCFNR (Tan y cols., 2008; Kim y cols., 2017(b); Hou y cols., 2018; Daneshvar y cols., 2019). Por tanto, la evaluación de la mácula con OCT debería ser incluida en las revisiones de los pacientes con sospecha de glaucoma o con la patología ya detectada (Kim y cols., 2017(b)). La presencia de un defecto localizado en la CFNR es indicativo de daño en la región macular correspondiente topográficamente a la ubicación del defecto de CFNR (Zhang y cols., 2016).

De este modo, el uso de la OCT para el diagnóstico de glaucoma se ha convertido en una práctica clínica común. Se debe tener en cuenta que existen determinados factores como el defecto refractivo, en particular la miopía elevada, que según Xu y cols., (2019), proporciona una mayor

variabilidad del grosor de CFNR y CCG. Esto puede llevar a un sesgo en el diagnóstico.

Desde hace más de 40 años se puede encontrar en la literatura evidencia científica de daño glaucomatoso temprano e incluso inicial en la mácula, para detectar este daño con OCT se debe obtener una exploración con el cubo macular (Hood y cols., 2016).

La valoración del espesor macular podría ser una valiosa herramienta en la evaluación del cambio estructural glaucomatoso, pues este cambio se produce en la CCG y sería fácil de detectar ya que su densidad aumenta en la región macular debido a que los núcleos se concentran en más de una capa (Sung y cols., 2011).

El daño glaucomatoso local no se distribuye de forma parcial alrededor del NO y tampoco está relacionado únicamente con la disposición de los vasos sanguíneos o el grosor de la CFNR. Es por ello que Wang DL y cols., (2015) indican que deben incorporarse en los protocolos clínicos de valoración las exploraciones de mácula para la detección del daño glaucomatoso, pues solo con los análisis de espesor de pCFNR obtenidos con el escaneo del NO mediante OCT se pierde información del daño macular.

En un estudio realizado por Kim y cols., (2017(a)), indicaron que los cambios en el espesor de mCCGCPI inferior se detectan de forma más precoz que el defecto de pCFNR en la zona de vulnerabilidad macular (MVZ). Por lo que la exploración de la macula con OCT es fundamental para la detección del daño glaucomatoso en etapa temprana.

Generalmente, los defectos maculares implican también daño arqueado en la CFNR. Hood y cols., (2013(a)), localizaron el daño en el disco circunpapilar asociado con los defectos arqueados de la CFNR utilizando el mapa TSNIT de la exploración circular circunpapilar de la OCT, definiendo la “zona de vulnerabilidad macular”. Los axones de las CGR macular inferior entran en la región arqueada inferior de alto riesgo del disco, mientras que los de la mácula superior entran en el cuadrante temporal (Hood y cols., 2018).

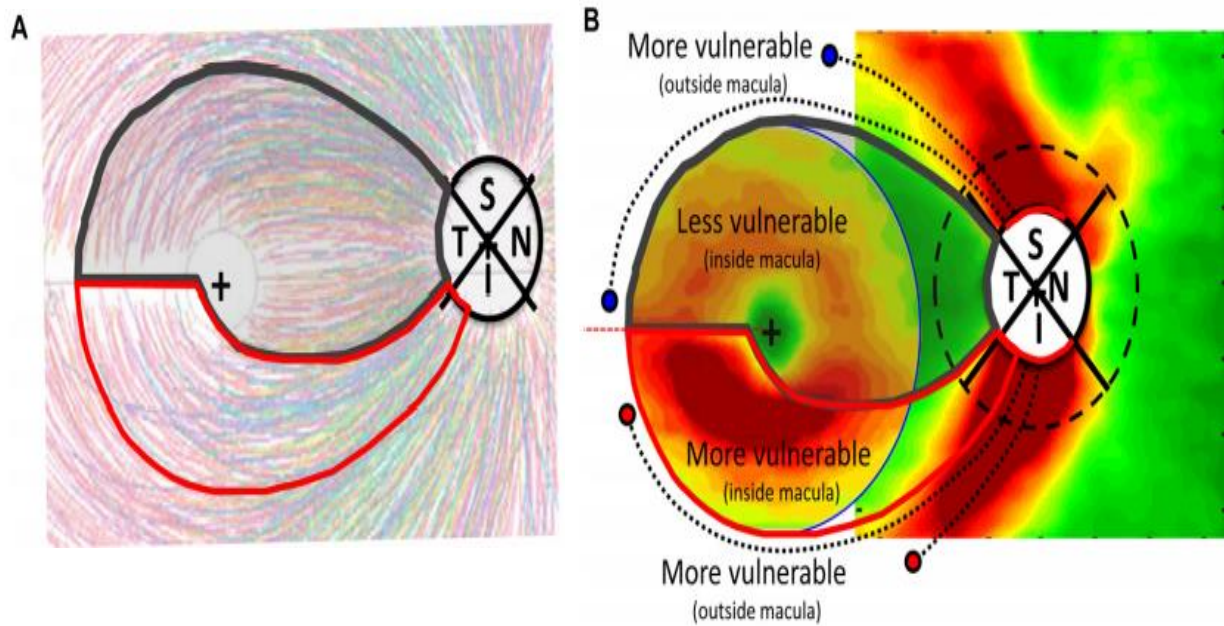


Figura 11. Modelo esquemático de proyecciones de la CFNR y daño glaucomatoso en las CGR más la CPI y CFNR. (A) Modelo esquemático del daño glaucomatoso de los axones de las CFNR superpuesto a los trazados de los haces de la CFNR modificado de Jansonius y cols., (2009), 1660 en 55 ojos. (B) Modelo esquemático superpuesto a patrones de daño de CGR más la CPI y la CFNR. Los paquetes de axones de la CFNR (curvas negras discontinuas) de la CCG que pasan justo por fuera de la mácula se proyectan en las regiones (arcos rojos) de los cuadrantes superior (S) e inferior (I) del disco, muestran el mayor daño de fibras nerviosas de la retina. El adelgazamiento de la mCCG y la mCPI inferior es más grave que en la mácula superior. Imagen obtenida de Hood, (2012(b)).

Chen y cols., (2017), evaluaron el grosor de las capas intrarretinianas en pacientes con GPAA y en sujetos sanos mediante tomografía de coherencia óptica de resolución ultra alta (UHR-OCT) y el círculo del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS).

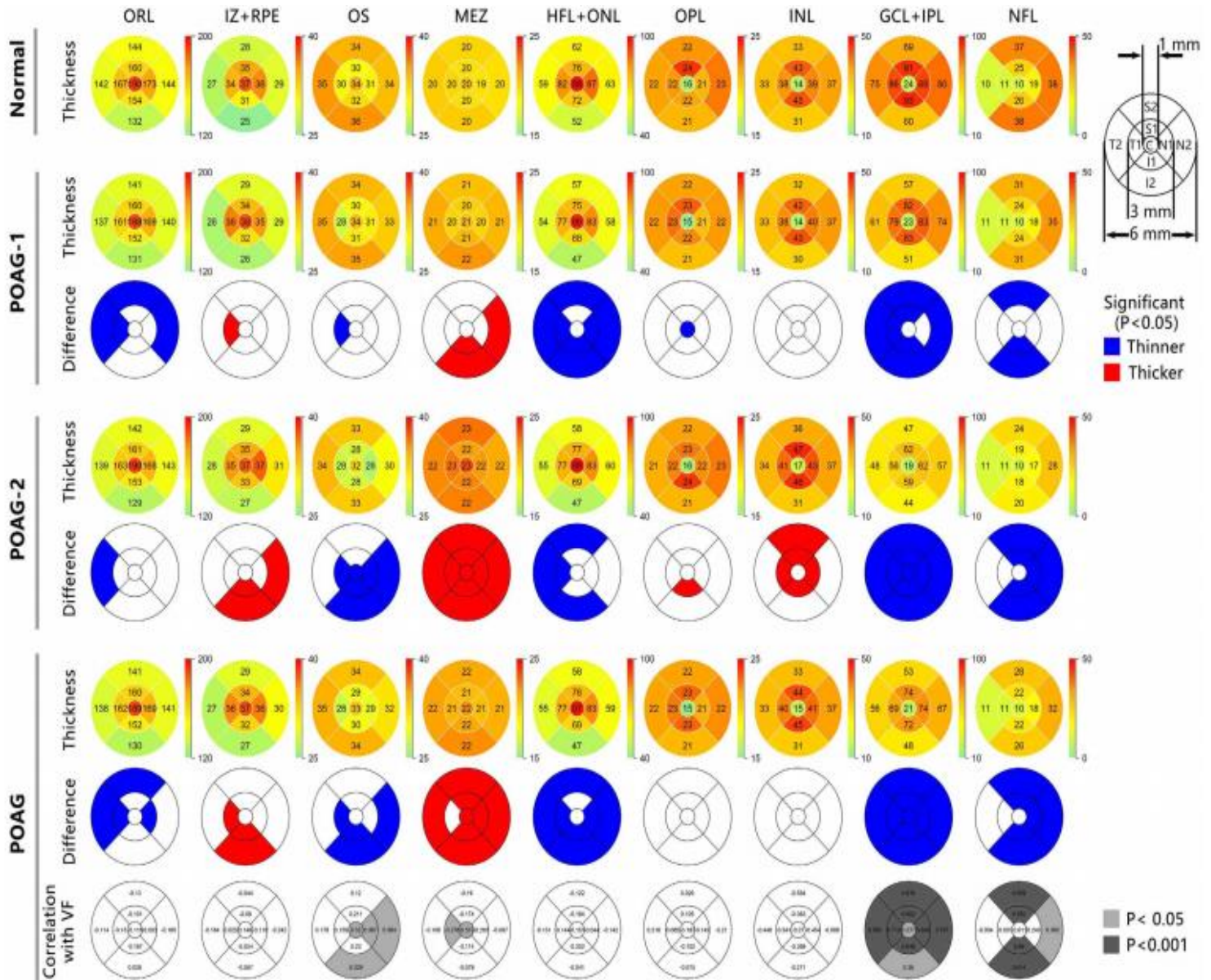


Figura 12. Mapas de espesor de la capa externa de la retina y ocho capas intrarretinianas en nueve sectores para sujetos normales y POAG. Imagen obtenida de Chen y cols., (2017).

Mapas de espesor: fila 1, grupo normal; Fila 2: grupo POAG leve (POAG-1); Fila 4: grupo POAG moderado a avanzado (POAG-2); Fila 6: grupo POAG total. El grosor de cada una de las nueve regiones maculares se indica mediante la barra de color a la derecha de cada mapa. Mapas de diferencia de grosor entre el grupo normal y los grupos POAG: Fila 3, grupo POAG leve (POAG-1); Fila 5: grupo POAG moderado a avanzado (POAG-2); Fila 7: grupo POAG total. El azul indica capas significativamente más delgadas ($P < 0.05$) y

el rojo indica capas significativamente más gruesas ($P < 0.05$) en comparación con el grupo normal. Mapa de correlación: fila 8, correlación entre el grosor y la sensibilidad del campo visual macular (FV) (dB) en todas las regiones para el grupo POAG total. C, región central; S1, región superior en el anillo interno; S2, región superior en el anillo externo; I1 región inferior en el anillo interno; I2, región inferior en el anillo externo; N1, región nasal en el anillo interno; N2, región nasal en el anillo externo; T1, región temporal en el anillo interno; T2, región temporal en el anillo externo. ORL: capa externa de la retina; NFL: capa de fibra nerviosa; GCL + IPL: capa de células ganglionares y capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; HFL + ONL: capa de fibra Henle y capa nuclear externa; MEZ: zona mioide y elipsoide; OS: segmento externo de fotorreceptores; IZ + RPE: zona de interdigitación y complejo de epitelio pigmentario retiniano / complejo de Bruch. GCL + IPL: capa de células ganglionares y capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; HFL + ONL: capa de fibra Henle y capa nuclear externa; MEZ: zona mioide y elipsoide; OS: segmento externo de fotorreceptores; IZ + RPE: zona de interdigitación y complejo de epitelio pigmentario retiniano / complejo de Bruch. Imagen obtenida de Chen Q y cols., 2017.

El GPAA afectó a las capas internas de la retina, a las capas de fotorreceptores y al epitelio pigmentario de la retina (EPR) externa. La pérdida de CV se correlacionó principalmente con el daño de las capas internas de la retina.

Otra medida estructuralmente valiosa para el diagnóstico del glaucoma es conocer la cantidad de células ganglionares que residen en la mácula ya que su número es relativamente constante entre las personas con ojos sanos (Asrani y cols., 2011). Se pueden perder entre el 30 y al 50% de CGR

antes de que aparezca una anomalía en la perimetría acromática estándar (Weinreb y cols., 2014).

Diferentes autores son los que se han enfocado en el estudio de la relación estructura-función como forma de mejorar la capacidad de detectar la presencia y la progresión del daño glaucomatoso (Hood y cols., 2009, 2011(a), 2011(b), 2013(a); Raza y cols., 2011; Rao y cols., 2015, 2016; Ballae y cols., 2015; De Moraes y cols., 2016; Denniss y cols., 2018; Tsamis y cols., 2020; García-Medina y cols., 2021) encontrando una relación significativa entre ambas.

Existe un acuerdo general sobre la necesidad de comparar los resultados estructurales y funcionales, pero no hay consenso sobre cuál es el mejor método a utilizar (Tsamis y cols., 2020).

La pérdida funcional normalmente se explora con pruebas subjetivas, la pérdida estructural se puede evaluar mediante la CCG y sus axones, que constituyen la mayor parte de la CFNR y en la forma de la cabeza de NO (Raza y cols., 2011).

Tanabe y cols., (2017), indicaron que la posición del disco y el rafe temporal afecta el mapeo entre estructura y función con respecto a los hemisferios superior e inferior. Por lo que se deben tener en cuenta las diferencias individuales en las posiciones al mapear entre estructura y función para el patrón de prueba 10-2.

Denniss y cols., (2018), analizaron las medidas estructurales de la OCT y las medidas funcionales del campo visual como base para el diagnóstico y tratamiento del glaucoma y proponen el análisis de mapas estructura-función como método de diagnóstico.

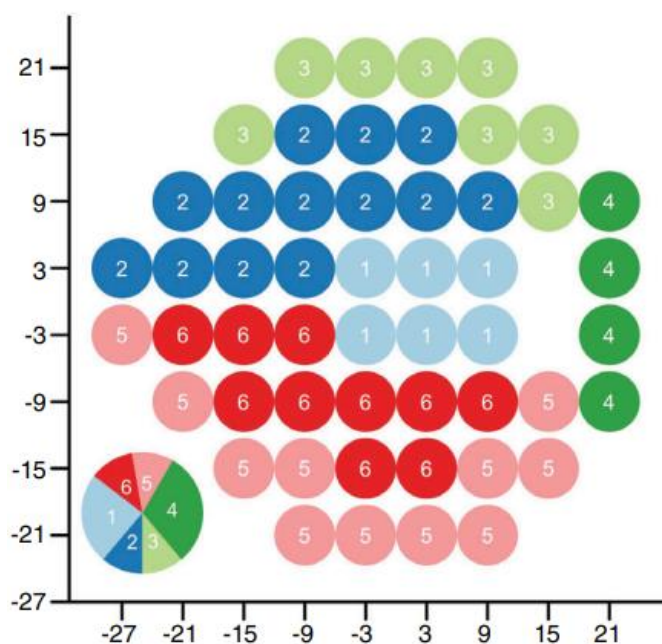


Figura 13. Mapa espacial entre las ubicaciones del campo visual y la cabeza del nervio óptico para un ojo derecho según lo publicado por Garway-Heath y cols. El círculo de la izquierda denota la división del nervio óptico en seis sectores. El campo visual denota un patrón de prueba 24-2, con el número dentro de cada ubicación del campo visual que ilustra el sector correspondiente de la cabeza del nervio óptico. Imagen obtenida de Denniss y cols., (2018).

García-Medina y cols., (2021), hallaron que las capas internas y externas de la retina se comportan de manera diferente en términos de la relación estructura-función en el GPAA, además de que las correlaciones estructura-función significativas para las diferentes capas intrarretinianas son mayores en los ojos con GPAA que en los ojos sanos y son más marcadas para las capas internas de la retina.

Los parámetros que tienen una fuerte influencia en la relación estructura-función son la posición de la cabeza del NO en relación con la fóvea, la longitud axial, la refracción, el tamaño del disco óptico, la forma, elipticidad, la orientación y la inclinación. Esta influencia acentúa la necesidad de un enfoque individualizado, además, estos mapas son importantes para relacionar con una mayor precisión las medidas funcionales con las estructurales, las cuales podrían ayudar a los médicos a detectar glaucoma y monitorizar su progresión (Lamparter y cols., 2013; Ballae y cols., 2015).

Aparte de las comparaciones que se pueden realizar intraocularmente para intentar conseguir una detección temprana del glaucoma, son diferentes autores los que evidencian la asimetría interocular como método con buena capacidad diagnóstica de glaucoma temprano, aunque se necesitan más estudios para validar los resultados, (Sullivan-Mee y cols., 2013; Park y cols., 2014; Hwang y cols., 2015; Lee y cols., 2015), pues los sujetos sanos muestran una simetría significativa de las capas de la retina entre ambos ojos, además de que la aparición y la progresión de una enfermedad clínica normalmente es asimétrica entre los ojos (Lee y cols., 2016).

Las pruebas funcionales tienen una alta tasa de falsos positivos, lo que conduce a una especificidad deficiente y al tratamiento innecesario de por vida de muchos sujetos normales o sospechosos de glaucoma.

Una vez iniciado el tratamiento no hay forma de saber si el glaucoma se habría desarrollado, por lo que parece haber una necesidad de encontrar métodos con una sensibilidad y especificidad mayor para detectar la patología (Budenz y cols., 2005). La reducción del rango de pacientes considerados como sospechosos de padecer glaucoma reduciría los costos debido a las repetidas visitas y pruebas (Hood y cols., 2016).

La gran mayoría de los pacientes con glaucoma podrán disfrutar de una función visual satisfactoria a lo largo de sus vidas y también mantener una calidad de vida razonable si el médico y el paciente trabajan en equipo (Stamper y cols., 2009).

1.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

1.5.1. RECUERDO HISTÓRICO DE LA OCT

La tomografía de coherencia óptica fue descrita por primera vez en 1991 por Huang y cols. Es una técnica diagnóstica no invasiva y sin contacto (Wilson y cols., 2012) que proporciona imágenes de secciones *in vivo* de la parte anterior del ojo y de la retina con una alta resolución (Nema y cols., 2010). Se basa en la interferometría de baja coherencia y sirve para visualizar cortes de la retina con una resolución de micras.

Su empleo se ve limitado por las opacidades de los medios intraoculares tales como hemorragias vítreas, cataratas densas y edema corneal, pues atenúan los haces de medición y la luz reflejada (Nema y cols., 2010).

El primer sistema de OCT fue el denominado OCT de dominio de tiempo o TD-OCT. Forma una imagen bidimensional (2D), contiene un diodo superluminiscente como fuente de iluminación que viaja hasta el ojo y a un espejo de referencia, la imagen se forma cuando el fotodetector que contiene procesa el patrón de interferencia de la luz que retorna del ojo y del espejo de referencia. Esta tecnología tiene una resolución baja ($\sim 10 \mu\text{m}$) y una velocidad de obtención de imágenes lenta (~ 1.3 segundos para realizar una imagen 2D) (Chen y cols., 2018).

En 2003 se desarrolló una nueva tecnología para conseguir velocidades de obtención de imágenes simultáneas y resoluciones ultra elevadas llamada OCT de dominio espectral (SD-OCT) u OCT de dominio de Fourier. (Chen, 2009; Huang y cols., 1991).

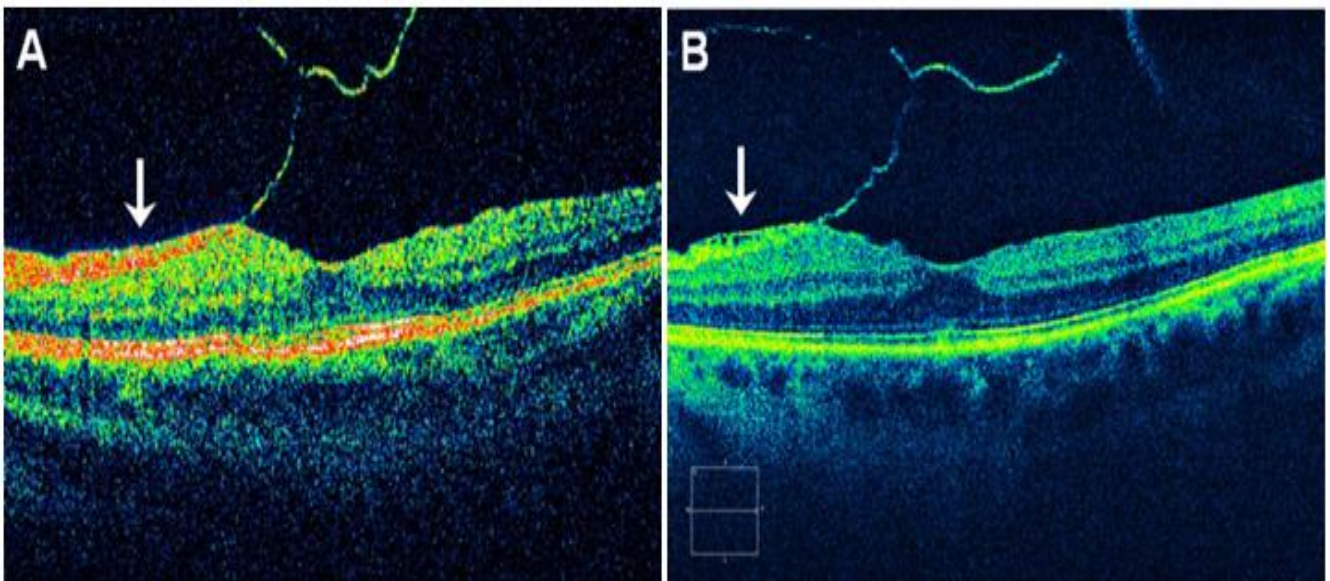


Figura 14. Discordancia entre las imágenes obtenidas por TD-OCT y SD-OCT. (A) Los lectores TD-OCT no detectaron la membrana epirretiniana en el lugar de hiperreflectividad retiniana interna adyacente a la adhesión vitreo-macular. (B) La separación visible de la membrana epirretiniana de la superficie interna de la retina (flecha) permitió a los lectores SD-OCT detectarla. Imagen obtenida de Folgar y cols., (2012).

La tecnología más reciente de Fourier o dominio espectral tiene una gran sensibilidad, permite conseguir más detalles en un tiempo de adquisición de datos más corto que los aparatos de OCT de dominio temporal (Wojtkowski y cols., 2004; Chen y cols., 2005; Sung y cols., 2011; Wilson y cols., 2012) gracias a que procesa la luz reflejada del ojo y del espejo de referencia con un espectrómetro, que es más eficiente que el fotodetector empleado en TD-OCT (Chen y cols., 2018).

La resolución axial de los sistemas SD-OCT disponibles en el mercado es elevada, de 3 a 6 μm (Sung y cols., 2011). Por lo tanto, la SD-OCT permite mediciones precisas del grosor de todas las capas de la retina con una buena sensibilidad y especificidad para la detección del daño glaucomatoso (Wojtkowski y cols., 2004; Sakamoto y cols., 2010; Choi y cols., 2014), lo que ha provocado que las SD-OCT hayan ido sustituyendo a las TD-OCT en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Además de tener una mayor velocidad de adquisición de imágenes y mejor resolución, tiene una mejor receptibilidad de las medidas del espesor de la CFNR, capacidad de generar mapas de espesor de la CFNR, barrido circular peripapilar y capacidad para estudiar la CCG y medir su espesor (Muñoz Negrete y cols., 2011; Sung y cols., 2011).

1.5.2. PRINCIPALES USOS DE LA OCT

La OCT permite investigar la correlación clínico-patológica de las enfermedades del fondo de ojo (Kanski y cols., 2012), además, es un método establecido para evaluar objetivamente los cambios estructurales en ojos con glaucoma (Hong y cols., 2018) ya que puede medir el espesor absoluto de la pCFNR y de la cabeza del NO.

La SD-OCT se usa principalmente para obtener imágenes del NO, la mácula y CFNR en la evaluación clínica de pacientes con glaucoma. Las mediciones pueden compararse con valores normales ajustados por la edad y seguirse en el tiempo para detectar la progresión clínica de la patología (Wilson y cols., 2012).

El parámetro más utilizado para el seguimiento de pacientes con glaucoma es la medida del grosor de la pCFNR (Chen y cols., 2018), pero el glaucoma

también daña las CGR, ya que diferentes estudios han indicado que la CCG es más delgada en aquellos pacientes con progresión del CV glaucomatoso (Daneshvar y cols., 2019). Por tanto, las mediciones de espesor de la mCCG con la SD-OCT pueden reflejar su pérdida, pues esta región contiene el 50 % de CGR y más de una capa de células (Dave y cols., 2015). La medida del grosor de la CFNR por OCT es útil para detectar daños tempranos en esta capa, el grosor puede proporcionar información clínicamente relevante para controlar los cambios glaucomatosos (Kanamori y cols., 2003).

SD-OCT

La SD-OCT es considerada el método estándar para detectar daño estructural en el glaucoma, pues la segmentación automatizada de las capas de la retina permite la medida del grosor de las capas retinianas tanto internas como externas y la combinación de las diferentes capas (Ghassabi y cols., 2018). Hood y cols., (2016) sugirieron que el informe obtenido con SD-OCT acelera el proceso de diagnóstico mediante la obtención de un único examen de fondo de ojo y CV.

Existen diferentes softwares de adquisición de imágenes SD-OCT, cada uno tiene su propio protocolo de análisis según el fabricante. Permiten obtener imágenes a una velocidad mayor de exploración y con mayor resolución en comparación con versiones anteriores de esta tecnología (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublín, CA, EE. UU) (Rao y cols. 2011; Nassif y cols., 2004; Wojtkowski y cols., 2004).

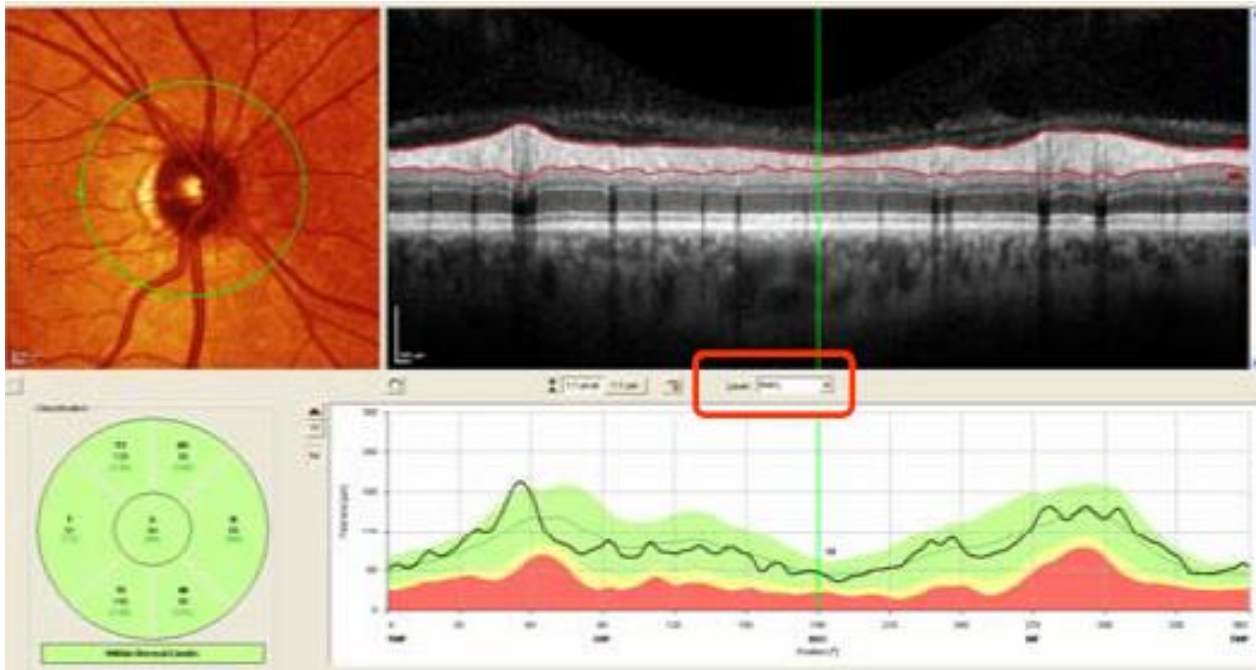


Figura 15. Perfil de espesor en Spectralis SD-OCT: permite visualizar el perfil de datos de valores normales de espesor de CFNR y compararlos con el ojo a estudiar. Imagen obtenida de Spectralis OCT Guía rápida. Versión de software 5 © Heidelberg Engineering GmbH 2009 N° art. 19069 N° QM. 97 209-001.

Las mediciones de grosor no son intercambiables entre los diferentes dispositivos, pero todos son capaces de detectar el mismo patrón típico glaucomatoso.

Cuando se describen protocolos de escaneo de volumen en tres dimensiones (3D) para cada dispositivo, normalmente el primer número indica el número de escaneos A o líneas A que componen un escaneo B, y el segundo número generalmente indica el número de escaneos B o cuadros que componga el escaneo de volumen (Chen y cols., 2018), por ejemplo, un protocolo Macular cube 512 x 128 usa 512 líneas A para componer un solo escaneo B, y hay 128 escaneos B que conforman este escaneo de cubos de volumen.

Se destacan los siguientes dispositivos SD-OCT: Cirrus High-Definition (HD) OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA), Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemania) y 3D OCT-1000 y 3D OCT-2000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón).

En la siguiente imagen se muestran las diferentes estructuras intrarretinianas obtenidas con SD-OCT.

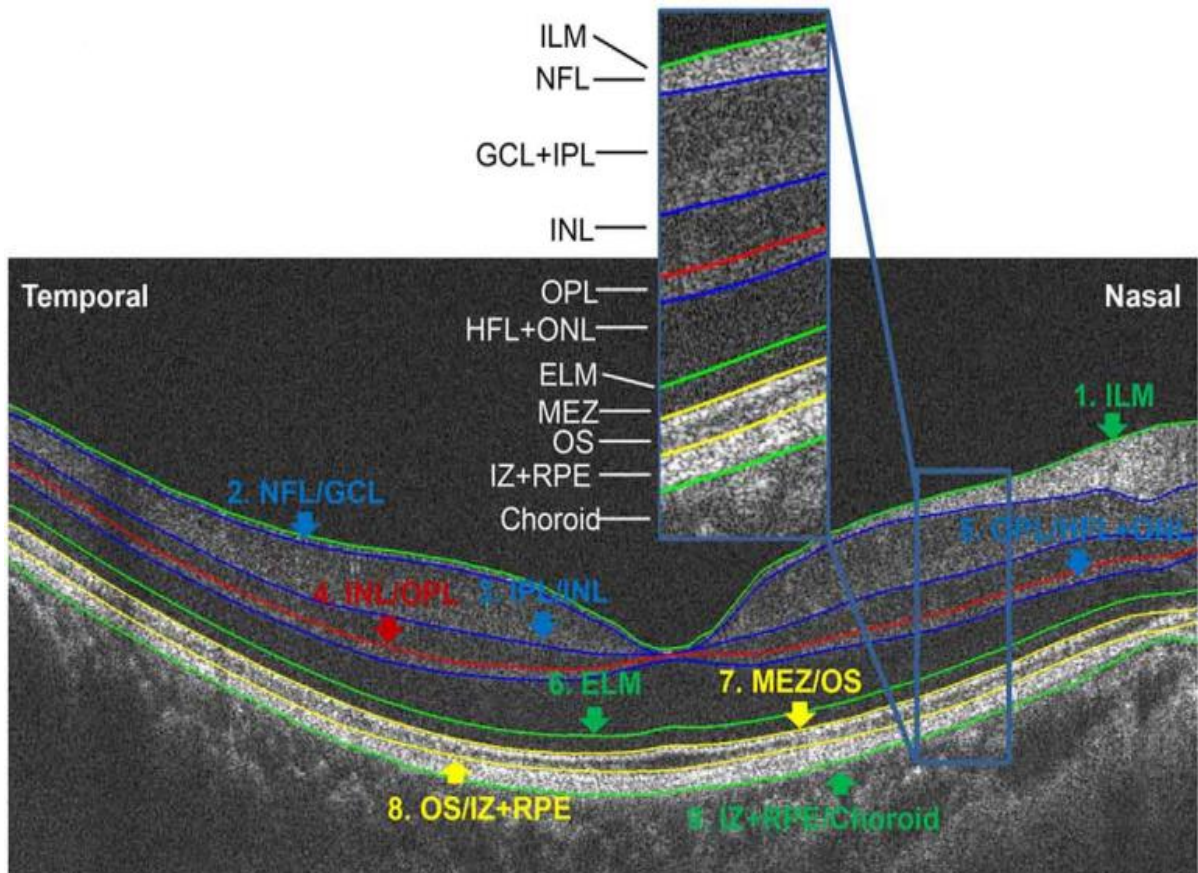


Figura 16. Nueve límites de las estructuras intrarretinianas desde la retina interna a la externa. Las capas intrarretinianas se definieron como las estructuras entre dos límites vecinos: NFL: capa de fibras nerviosas de la retina; GCL + IPL: capa de células ganglionares y capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; HFL + ONL: capa de fibra de Henle y capa nuclear externa; MEZ: zona mioide y elipsoide; OS: segmento externo de fotorreceptores; IZ + RPE: zona de interdigitación y complejo de epitelio pigmentario de la retina/ complejo de Bruch. Imagen obtenida de Chen y cols., (2017).

La SD-OCT discrimina la membrana de Bruch (MB), membrana limitante interna (MLI), CFNR, CCG, capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), la membrana limitante externa (MLE), la unión de los segmentos interno y externo de los fotorreceptores y el EPR; por lo tanto, es posible la medición in vivo del espesor de la capa de fotorreceptores (Fan y cols., 2011).

Este trabajo está basado en los resultados obtenidos mediante OCT, en particular OCT de dominio espectral, Spectralis SD-OCT. Heidelberg Engineering, Alemania: software versión 6.0.

1.5.3. SPECTRALIS SD-OCT

El dispositivo Spectralis SD-OCT (Segmentation Technology; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) tiene una velocidad de exploración de 40.000 líneas A por segundo, con una resolución axial de 7 μm . Las medidas del espesor de la CFNR se obtienen a lo largo de un círculo de exploración peripapilar que abarca 12° de arco, el diámetro final depende de la longitud axial (Chen y cols., 2018). Algunos estudios sugieren que para una longitud axial típica el diámetro se traduce en un círculo de 3,45 cm centrado manualmente en el NO de un ojo (Leung y cols., 2010; Leite y cols., 2011; Schweitzer y cols., 2016).

Utiliza una línea que conecta la fovea a la abertura de la membrana de Bruch (AMB), siendo esta el eje de la asimetría vertical temporal con la fovea. El ángulo que conecta el centro de AMB con el centro de la fovea y el eje horizontal de la imagen SD-OCT se denomina ángulo fovea-AMB o ángulo disco-fovea.

La Spectralis SD-OCT utiliza el ángulo disco-fovea para ajustar las mediciones de grosor de la CFNR en la curva TSNIT y que sea anatómicamente precisa (Ghassabi y cols., 2018). Al realizar la medida, el ángulo disco-fovea debe ajustarse como eje nasal-temporal para sectorizar la cabeza del NO en lugar de una línea paralela al eje horizontal, ya que influye significativamente en los valores de borde obtenidos (He y cols., 2014).

La Spectralis SD-OCT está equipada con diferentes protocolos de adquisición de imágenes predeterminadas en el estudio de la mácula, lo que no evita que su configuración pueda ser modificada y que se realice el estudio en cualquier parte de la retina visualizada, pues el área de escaneo puede ser movilizado manualmente.

En la pantalla de adquisición de imágenes pueden ser seleccionados diferentes patrones de barrido, el patrón puede ser lineal (en dirección horizontal o

vertical), en estrella y barridos de volumen, donde es posible precisar el número de líneas de barrido.

A continuación, se presentan en una tabla las principales características de cada uno de los protocolos maculares predeterminados de adquisición de imágenes que contiene la Spectralis SD-OCT:








	Rápido 	Densidad 	Detalle 	Polo posterior 	Disco óptico 	CFNR 	7 Líneas 
Tipo de Barrido	Volumen	Volumen	Volumen	Volumen	Volumen	Círculo	Volumen
Ángulo de Barrido	30°	30°	30°	30°	30°	30°	30°
Alta resolución	-	-	si	-	-	-	si
Alta velocidad	si	si	-	si	si	si	-
Ayuda de fijación ART mean¹	Central 9	Central 16	Central 16	Nasal 9	Nasal 9	Nasal 16	Central 25
OCT Ancho de barrido	20°x20°	20°x20°	15°x5°	30x25°	15x15°	12°	30°x5°
altura²/diámetro³ x Densidad² (distancia en µm)	240	120	30	120	60	--	240
Pos X⁴	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	2.6	0.0
PosY⁴	0.0	0.0	0.0	0.0	-2.1	-2.1	0.0
Ángulo de inclinación⁵	0.0	0.0	0.0	7°	0.0	--	0.0

Figura 17. Protocolos de adquisición de imágenes predeterminados en el estudio de la mácula en Spectralis SD-OCT. Imagen obtenida de Spectralis OCT® Software versión 5. Manual de usuario. Heidelberg Engineering, (2009).

1 ART Mean – Cantidad de imágenes procesadas para el valor medio

2. Solo barridos de volumen

3. Solo barridos circulares, el diámetro del círculo (mm) depende de los ajustes y de la curvatura corneal.

4. Posición del centro de barrido en grados medida desde el centro de la imagen. En las áreas Temporal/Superior, los valores son negativos, en las áreas Nasal/Inferior, los valores son positivos.

5. Solo en barridos lineales y barridos de volumen.

El nuevo software de segmentación diseñado para Spectralis SD-OCT (software de Glaucoma Module Premium Edition, cuyas siglas son GMPE) permite la cuantificación independiente de todas las capas de la retina en la mácula (García-Medina y cols., 2018; Ghassabi y cols., 2018; Kim y cols., 2016), incluidas las mediciones separadas de las 3 capas más afectadas por el glaucoma: mCFNR), mCCG y mCPI (Pazos y cols., 2017), y el espesor macular total (Ghassabi y cols., 2018). Esta diferenciación puede contribuir a mejorar nuestro conocimiento de la patogénesis temprana en la enfermedad en términos de qué capa se ve afectada primero (cuerpo celular frente a axones) (Pazos y cols., 2017).

La Spectralis SD-OCT contiene un software de análisis de polo posterior (Chen y cols., 2018) que proporciona el valor total del grosor de la retina en una cuadrícula 8x8 (con 64 cubos o celdas maculares) colocada en el eje disco-fóvea e inclinada automáticamente 7°, el punto central de la cuadrícula está situado en la fóvea. Proporciona un algoritmo de imagen macular (algoritmo horizontal del polo posterior) compuesto por 61 escaneos B horizontales, cada uno está constituido por 768 escaneos A que comprenden un área de 30° x 25° (Alluwimi y cols., 2018). La obtención de escaneos B se repite entre 9 y 11 veces en cada posición para disminuir el ruido de moteado (Tiempo real automático o ART). Tras la adquisición de las imágenes se promedian los datos y se crea una capa 8x8 con las medidas de grosor (64 superpíxeles o “celdas” centradas en la fóvea que comprenden 24° x 24°, cada una de las celdas abarcan 3°) para cada una de las capas o segmentos estudiados (Ghassabi y cols., 2018). La cuadrícula 8x8 está orientada a lo largo del eje fóvea-AMB (o disco-fóvea). Según Zeimer y cols., (1998), la detección del daño glaucomatoso de forma cuantitativa mediante mapas del espesor de la retina puede facilitar el diagnóstico y seguimiento de la pérdida temprana de tejido glaucomatoso, pues el soma de la CCG tiene un tamaño de 15 μ mientras que el tamaño de su axón es de 1 a 2 μ .

También, tiene un software de complemento especial que permite exportar las medidas de grosor de la cuadrícula de polo posterior 8x8 (Ghassabi y cols., 2018). Además, posee un sistema de seguimiento del ojo (TruTrack Active Eye Tracking) que compensa los movimientos de los ojos al realizar el examen (García-Medina y cols., 2018). Se trata de un sistema de imágenes de doble haz con oftalmoscopia láser de escaneo confocal simultáneo que permite el seguimiento en tiempo real del ojo explorado, corrigiendo los movimientos oculares sacádicos y la reproducibilidad (Chen y cols., 2018).

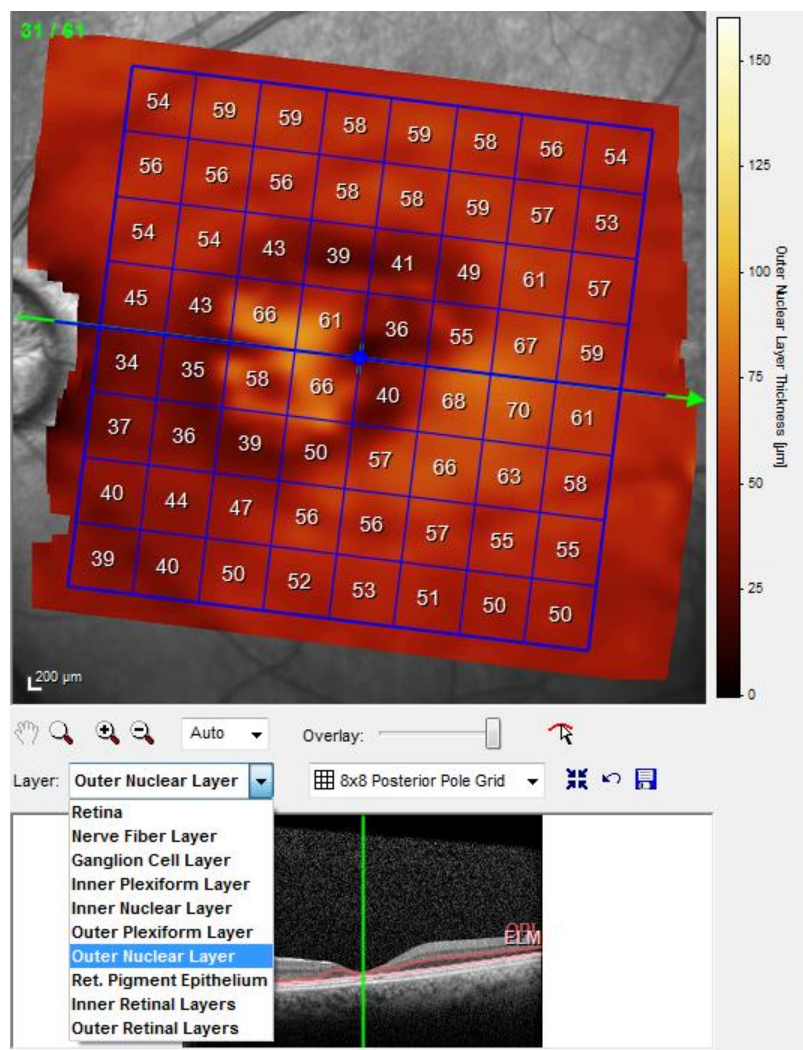


Figura 18. Cuadrícula de PP obtenida de la Spectralis SD-OCT. En la imagen se observa el espesor de cada una de las celdas de la capa nuclear externa (CNE) en la cuadrícula 8x8 de polo posterior de la Spectralis SD-OCT.

Otro software disponible en la Spectralis SD-OCT es el de alineación FoDi, este verifica que la fijación foveal del individuo al que se le está realizando la prueba sea adecuada (Martínez-de-la-Casa y cols., 2014).

1.6 ÁNGULO DISCO-FÓVEA (FÓVEA-AMB)

El ángulo disco-fóvea se define como el ángulo que conecta el centro del disco óptico con el centro de la fóvea y la horizontal (Amini y cols., 2014; Jonas y cols., 2015; Ghassabi y cols., 2018).

La posición de la cabeza del NO con respecto a la fóvea puede variar hasta 20 grados entre individuos (Denniss y cols., 2018). La fóvea se coloca normalmente debajo de la cabeza del NO, por lo que el ángulo disco-fóvea influye notablemente en la distribución regional del patrón de grosor de la CFNR y es una posible causa de asimetría en la CFNR superior e inferior (Choi y cols., 2014; Jonas y cols., 2015). El ángulo se considera negativo cuando la fóvea está por debajo del centro del disco óptico (Ghassabi y cols., 2018).

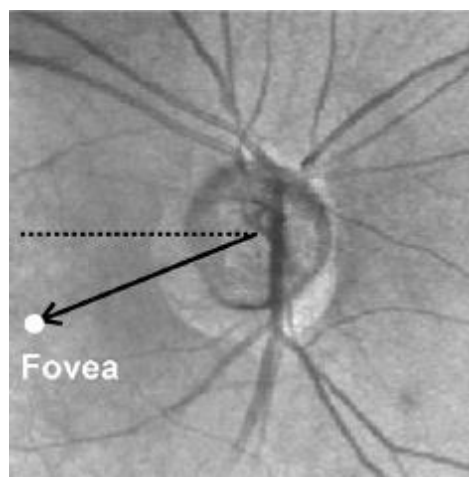


Figura 19. Imagen de OCT donde se muestra el eje horizontal estándar (línea de puntos) y el eje disco-fóvea (línea sólida). Tomado de Mwanza y cols., (2016).

El ángulo disco-fóvea es utilizado como método estándar para cuantificar la ciclotropía en clínicas de estrabismo (Choi y cols., 2014). No se ve afectado por la lateralidad, la edad o el sexo, aunque existen pequeños cambios en la rotación

ocular fisiológica entre sujetos, lo que puede afectar a la reproducción de las medidas de los espesores de la CFNR (Choi y cols., 2014; Ghassabi y cols., 2018).

Diferentes autores han indicado que existe una relación directa entre el ángulo disco-fóvea y la desviación temporal de rafe con respecto al meridiano horizontal (Chauhan y cols., 2014; Bedggood y cols., 2016), por lo que la posición de la fóvea con respecto al disco óptico determina de forma significativa el perfil del grosor normal de los parámetros maculares internos como la CFNR, CCG o CPI, a lo largo del rafe temporal y / o el meridiano horizontal (Jonas y cols., 2015).

Así pues, conocer la variación anatómica normal asociada a la posición foveal ayudará a identificar y seguir a los pacientes con glaucoma (Choi y cols., 2014; Ghassabi y cols., 2018).

Precediendo a esta investigación (Álvarez-Sarrión, 2018), se recopilaron los ángulos disco-fóvea de sujetos sanos, hipertensos oculares y glaucomatosos con Spectralis SD-OCT y se llevó a cabo una comparación entre ellos.

ÁNGULO	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
NÚMERO	132	124	163
MÍNIMO	-16,0	-19,1	-20,4
MÁXIMO	1,3	8,7	6,4
MEDIA	-6,991	-6,991	-7,730
DESVIACIÓN	3,2995	4,3798	4,3473

Tabla 1. Características del ángulo disco-fóvea en cada grupo de estudio. (Grupo 1 normales, grupo 2 hipertensos oculares, grupo 3 glaucomatosos). Obtenida de Álvarez -Sarrión, (2018).

En el resultado del análisis estadístico (p) obtenido de la comparación entre los ángulos, solo se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre el grupo de sujetos sanos versus los glaucomatosos. Las otras dos comparaciones no mostraron diferencias significativas ($p > 0,05$).

	SANOS VS HIPERTENSOS	SANOS VS GLAUCOMA	HIPERTENSOS VS GLAUCOMA
P	0,738	0,024	0,143

Tabla 2. Resultados estadísticos de la comparación del ángulo disco-fóvea entre los diferentes grupos de estudio. Análisis realizado con el Test Mann Whitney U. Obtenida de Álvarez -Sarrión, (2018).

Estos resultados coinciden con los de Amini y cols., (2014), encontrando que dicho ángulo es más negativo (es decir, la fóvea está más desplazada inferiormente) en sujetos con glaucoma versus sujetos sanos. Los resultados medios para Amini y cols. son $-6,6^\circ$ para sujetos sanos y $-7,9^\circ$ para pacientes con glaucoma, mientras que la media obtenida por Álvarez-Sarrión (2018) es de $-6,9^\circ$ para sujetos sanos y $-7,7^\circ$ en sujetos con glaucoma. Por lo que se ha sugerido que los ojos con un ángulo más negativo tienen más tendencia a ser glaucomatosos, aunque esto debe ser confirmado en futuros estudios.

Choi y cols., (2014), observaron en uno de sus estudios que a mayor ángulo disco-fóvea la CFNR superior es ligeramente más delgada ($p=0.087$), mientras que la CFNR inferior es más gruesa que en los ojos con un ángulo disco-fóvea menor.

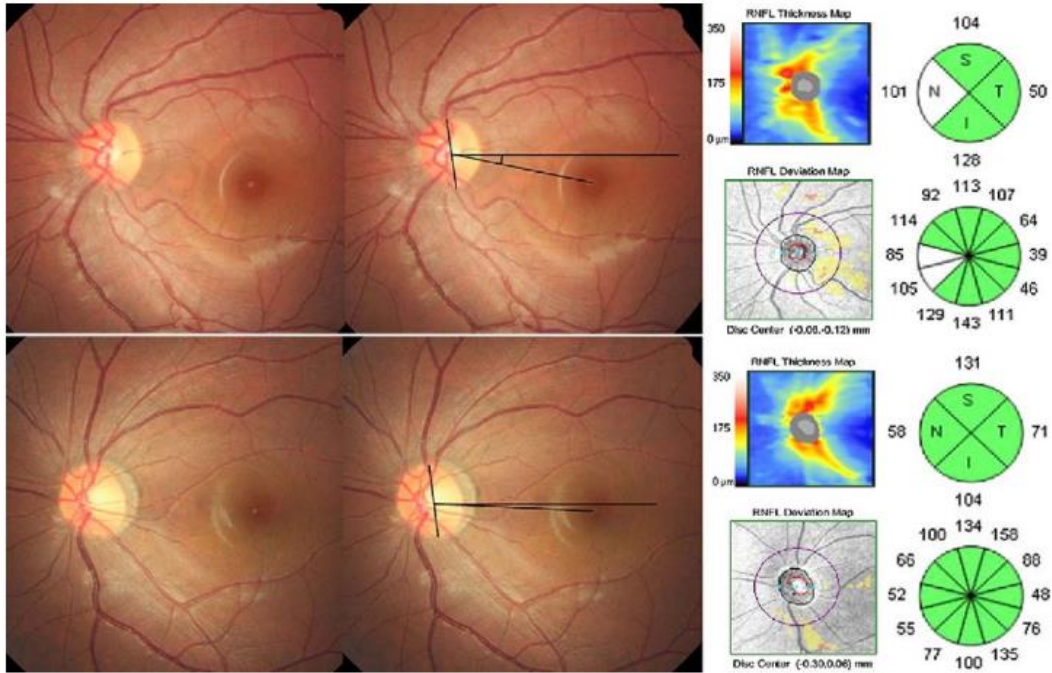


Figura 20. Representación de la relación entre el ángulo disco-fóvea y la distribución del grosor de la CFNR. (Imagen superior) Una mujer de 25 años con un error de refracción de -5.0D y una longitud axial de 25.67 mm. El ángulo disco-fóvea fue de 13,68°. El cuadrante inferior CFNR es relativamente más grueso que el cuadrante superior CFNR, con una gran diferencia de IS. El lado temporal RNFL es relativamente delgado. (Imagen inferior) Una mujer de 29 años con un error de refracción de -7.5D y una longitud axial de 27.42 mm. El ángulo disco-fóvea fue de 1,66°. En comparación con el primer caso, el cuadrante superior RNFL es más grueso que el cuadrante inferior CFNR, con una diferencia de IS invertida. El lado temporal RNFL era relativamente grueso. Imagen obtenida de Choi y cols., (2014).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que debido a cambios en la estructura retiniana puede provocar una pérdida irreversible de la visión. Determinar si el paciente está estable o detectar la progresión de la patología es fundamental para mantener o modificar el tratamiento (Bowd y cols., 2017).

Las principales pruebas que se realizan tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos aleatorizados para detectar y/o evaluar la progresión del glaucoma son el campo visual o perimetría automatizada estándar y la OCT (Hou y cols., 2018; Hu y cols., 2021). La pérdida funcional de la visión se explora mediante el CV, que es una prueba subjetiva del paciente. La pérdida estructural es capaz de reconocerse y ser interpretada por el oftalmólogo a través de las medidas y datos obtenidos por la OCT (Raza y cols., 2011).

La OCT permite la evaluación cuantitativa de los parámetros estructurales de la retina (Mwanza y cols., 2012; Nouri-Mahdavi y cols., 2013; Hu y cols., 2021). El software de PP de la Spectralis SD-OCT proporciona el valor total del grosor de la retina en una cuadrícula 8x8 inclinada a 7° y, además, permite la segmentación de las diferentes capas retinianas para obtener el grosor aislado de cada capa o el grosor resultante de la combinación de diferentes capas.

Se conoce que la progresión de adelgazamiento de mCCGCPI sucede antes que la progresión aparente de defectos en la perimetría automatizada estándar en la mayoría de los ojos glaucomatosos, por lo que comprender secuencias de daño macular y los patrones específicos maculares puede proporcionar información relevante en la monitorización de la progresión glaucomatosa (Shin y cols., 2018).

Los resultados obtenidos a través de pruebas diagnósticas pretenden ayudar a conocer la probabilidad que tiene un paciente de presentar o no una determinada patología. De ahí a importancia de estudiar los resultados en base a la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (Vizcaino-Salazar y cols., 2017).

La ciencia no se basa en intuición o mera deducción. La ciencia es empírica, las hipótesis se han de verificar o justificar mediante la observación de los fenómenos y su análisis estadístico, siendo esencial la búsqueda de la prevención y/o la detección temprana del glaucoma, como de cualquier patología, como clave para conseguir avanzar ante la disminución de patologías crónicas de una sociedad cada vez más longeva.

Los servicios de oftalmología cuentan con numerosas herramientas que a día de hoy pueden proporcionar información y datos adicionales relevantes para la mejora del rendimiento diagnóstico del glaucoma, y que no son utilizadas porque se desconoce qué método de uso ofrece los mejores resultados.

Es por ello que se propone como hipótesis de esta Tesis Doctoral la evaluación de la capacidad diagnóstica del algoritmo de polo posterior en Spectralis SD-OCT con la cuadrícula 8x8, inclinada a 7° y horizontalizada en ojos glaucomatosos, mediante el análisis de las áreas bajo la curva de los patrones de grosor obtenidos de la segmentación de las diferentes capas retinianas o conjuntos de capas en ambos planos. Se trata de un método completamente objetivo para seleccionar el plano y la capa o conjunto de éstas, que ofrezcan mayor capacidad de detectar ojos glaucomatosos, además de ofrecer un punto de corte en el espesor retiniano que determine clasificar a los pacientes como sanos o glaucomatosos.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es evaluar la capacidad diagnóstica del algoritmo de polo posterior de la Spectralis SD-OCT con la cuadrícula 8x8 inclinada automáticamente a 7° con el eje disco-fóvea y en el plano horizontal en ojos glaucomatosos mediante la determinación del grosor de la retina macular en diferentes segmentaciones.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar topográficamente el efecto de los diferentes estados de los grosores en las distintas capas intrarretinianas de pacientes glaucomatosos, intentando encontrar la capacidad diagnóstica de los distintos cambios con la cuadrícula de polo posterior 8x8 de la Spectralis SD-OCT inclinada y horizontalizada.
- Valorar si clínicamente es más rentable considerar la cuadrícula horizontalizada o inclinada según el eje disco-fóvea mediante un índice global que indique la capacidad diagnóstica de cada una de las capas y combinaciones estudiadas.
- Definir qué capa o combinación de las capas estudiadas tiene mayor capacidad diagnóstica.
- Determinar la especificidad y sensibilidad de la capas y combinaciones de capas estudiadas.
- Seleccionar los puntos de corte en cada capa o combinación de capas para clasificar a los pacientes como sanos o glaucomatosos.
- Estimar el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los resultados obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta Tesis Doctoral ha sido desarrollada en el Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia como continuación de la investigación llevada a cabo, entre otros, por la doctoranda Álvarez-Sarrión, donde se encontraron diferencias significativas tras comparar los espesores de la mCFNR, mCCG, mCPI y capas de la retina externa macular (mCRE) medidos con la cuadrícula de PP en Spectralis SD-OCT alineada automáticamente por el aparato diagnóstico y ésta horizontalizada.

4.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Respetando la confidencialidad y protección de datos, la búsqueda de datos ha sido realizada por Álvarez-Sarrión, investigadora principal y máxima responsable de garantizar la confidencialidad de los datos clínicos de cada uno de los participantes incluidos en este estudio.

Los datos recogidos han sido codificados para asegurar el anonimato de los mismos, solo la investigadora principal ha tenido acceso a ellos para poder relacionarlos con los sujetos incluidos.

Los datos clínicos recopilados se han tratado de acuerdo a las medidas de seguridad establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y siguiendo las normas para la adecuada protección de los datos personales según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

4.2 TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo realizado en el servicio de oftalmología del HGURS de Murcia con la SD-OCT Spectralis.

4.3 MUESTRA

Todos los participantes de esta investigación proceden del citado servicio, donde recibieron revisiones periódicas para descartar patologías o bien por presentar hipertensión ocular y/o glaucoma.

Se ha partido de una lista (cedida por el Dr. J.J. García-Medina) donde se encontraban clasificados 632 ojos.

Tras un proceso de selección, en el estudio se han incluido un total de 299 ojos (136 de 81 sujetos sanos y 163 de 104 con glaucoma primario de ángulo abierto - GPAA-).

	SANOS	GLAUCOMATOSOS
OJOS	n= 136	n= 163
SUJETOS	n= 81	n= 104

Tabla 3. Número de ojos y pacientes estudiados dentro de cada grupo de estudio.

Todos los pacientes habían sido previamente sometidos a exploración mediante OCT (Spectralis, Heidelberg, Alemania). La información para la realización de la investigación ha sido obtenida del patrón de PP, que obtiene un mapa de 64 celdas (8x8) centradas en la fovea, en los 20º centrales del PP y cuyo meridiano horizontal se alinea automáticamente con el eje disco-fovea a 7º.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se han tenido en cuenta criterios de inclusión y exclusión a la hora de seleccionar el mapa de PP más idóneo y para la realización este estudio. Todos los mapas han sido comprobados rigurosamente uno a uno.

4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para le realización de esta investigación se han incluido:

- Todos los mapas de PP centrados en fovea.
- Todas las OCT segmentadas correctamente.
- Pacientes diagnosticados de GPAA.

- Pacientes sanos, a excepción de aquellos con GPAA.
- Sujetos de raza caucásica.

4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Han quedado excluidos del estudio:

- Todos los mapas de PP cuyo centro de la cuadrícula se encontraba desplazado de la fovea.
- Todas las OCT que no estaban o se encontraban mal segmentadas.
- Todas las OCT cuya calidad de imagen no era adecuada (con fuerza de señal menor de 20).
- Todos los pacientes con alguna patología ocular diferente a GPAA.
- Todo aquel paciente con cualquier enfermedad general que pudiera alterar la determinación de los grosores maculares.
- Pacientes con una MAVC inferior a 20/60.
- Pacientes con hipertensión ocular.

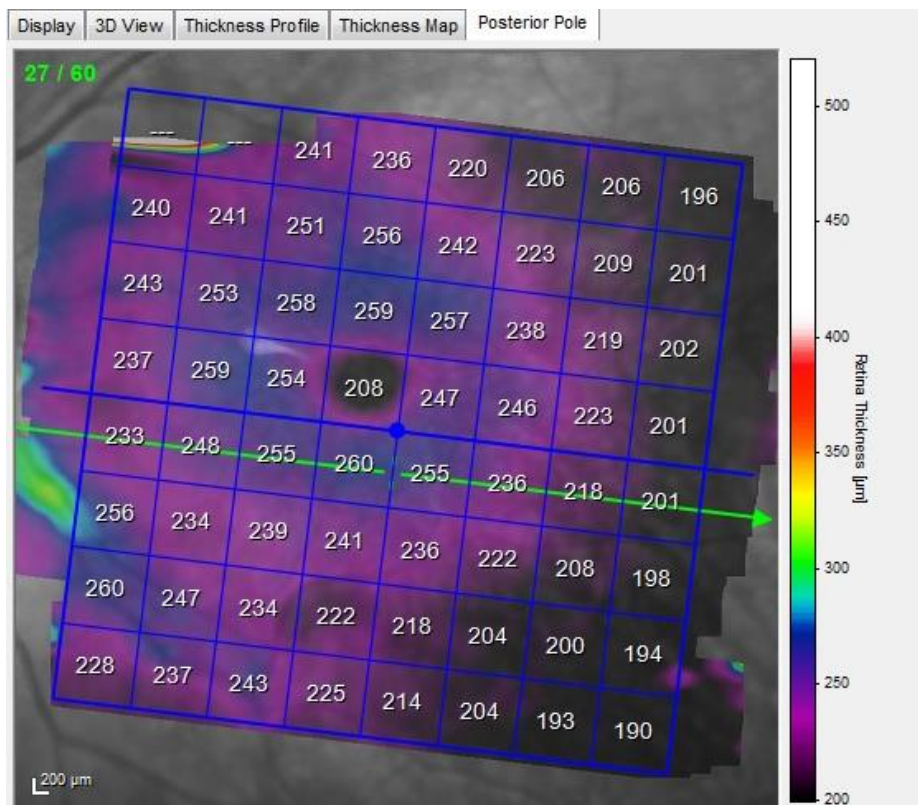


Figura 21. Cuadrícula de PP 8x8 descentrada.

4.5 SEGMENTACIONES Y LÍMITES DE LAS SEGMENTACIONES

Las imágenes obtenidas mediante la SD-OCT Spectralis permiten determinar de manera individual y colectiva el espesor de todas las capas de la retina mediante cortes o segmentaciones. Cada una de las segmentaciones obtenidas están limitadas por diferentes capas retinianas.

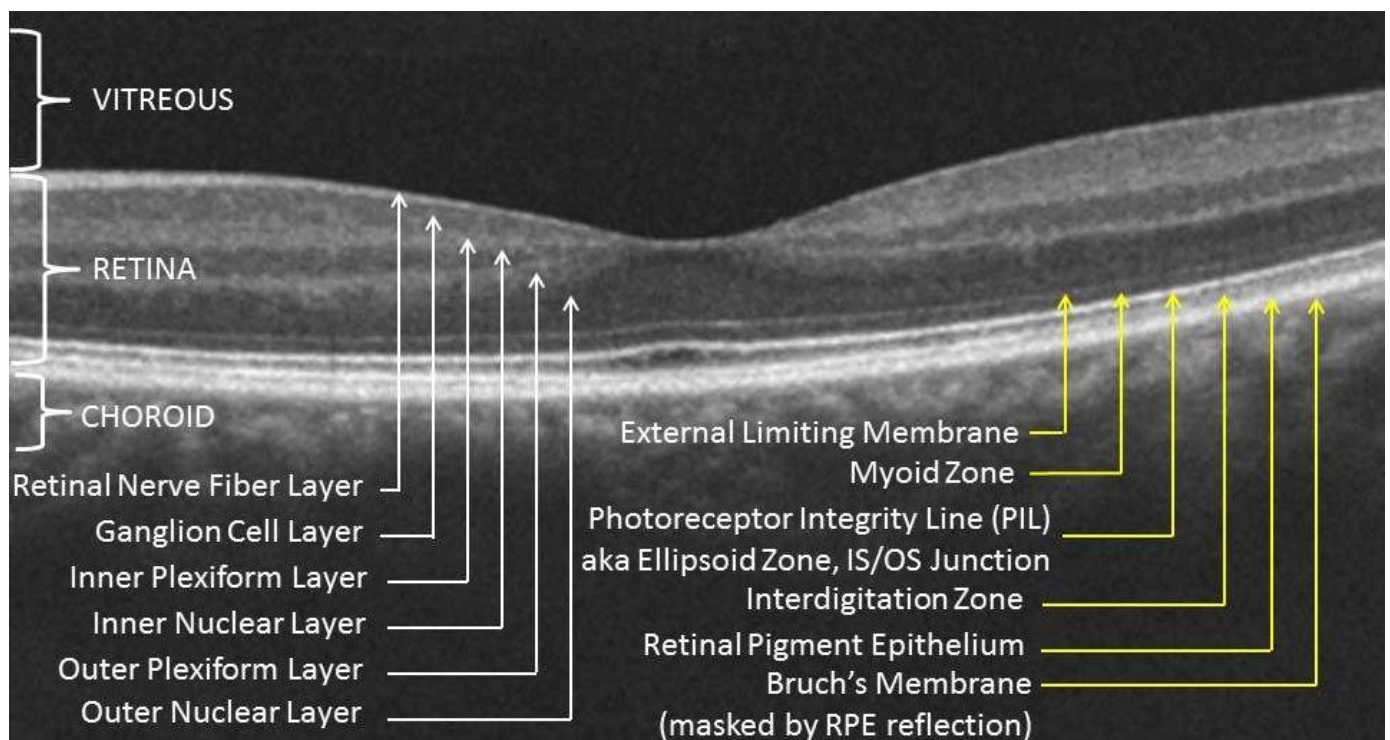


Figura 22. Capas de la retina en OCT. Imagen obtenida en:

<https://www.neco.edu/news/entry/new-england-college-of-optometry-professor-releases-oct-visual-atlas-app-octavia>

La retina se compone por una serie de capas que se pueden dividir en dos grupos, capas de la retina interna (CRI, señaladas por flechas blancas en la imagen anterior) y capas de la retina externa (CRE, indicadas por flechas amarillas).

Las capas de la retina interna son: membrana limitante interna (MLI), CFNR, CCG, CPI, CNI, CPE y CNE.

La retina externa está compuesta por: MLE, capa de conos y bastones y epitelio EPR hasta la membrana de Bruch.

El conjunto de CFNR, CCG y CPI es denominado como complejo de células ganglionares (Rao HL y cols., 2015), y la resta del espesor de CRE menos EPR se corresponde con el espesor de la capa de conos y bastones.

Para llevar a cabo esta investigación se han realizado medidas de cada una de las capas de la retina incluidas en este estudio y de diferentes agrupaciones entre distintas capas con la cuadrícula 8x8 de PP de la SD-OCT Spectralis. En la siguiente tabla se muestran qué capas delimitan cada segmento estudiado en esta tesis.

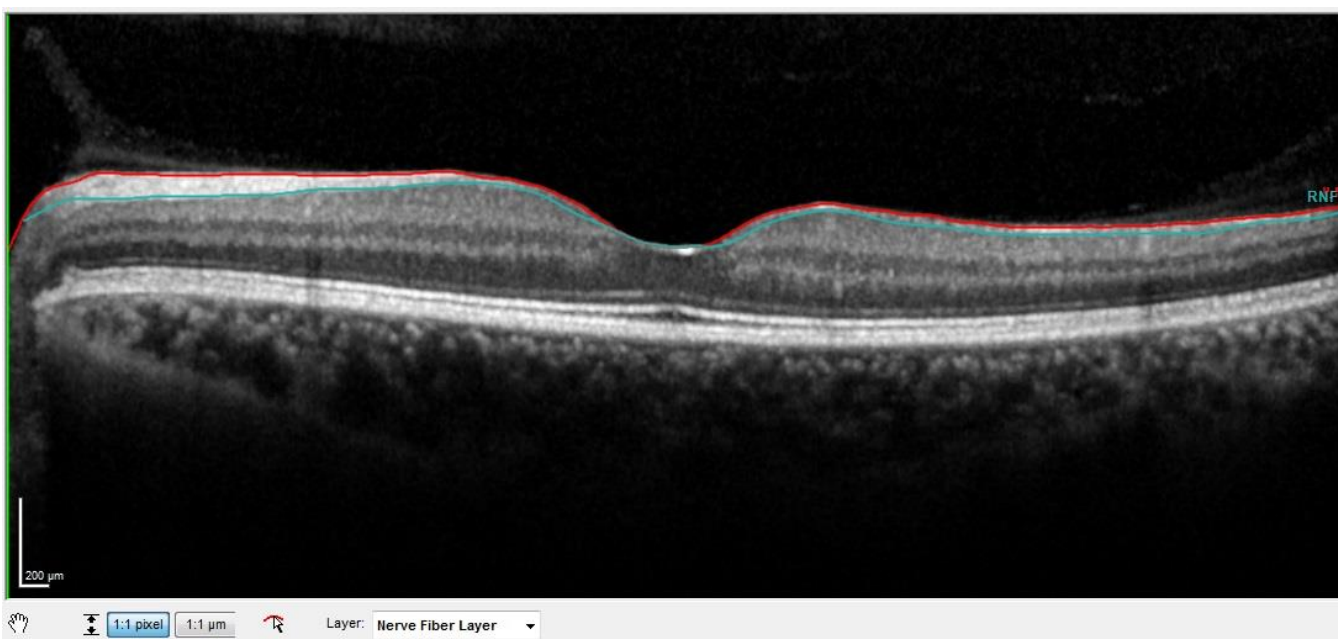
CAPAS ESTUDIADAS	CAPA SUPERIOR	CAPA INFERIOR
RETINA	MLI	MB
CFNR	MLI	CFNR
CCG	CFNR	CCG
CRI	MLI	CNE
CRE	MLE	MB
CCGCPI	CFNR	CPI
CFNR + CCG + CPI	MLI	CPI
CPE + CNE	CNI	MLE

Tabla 4. Capas de la retina estudiadas y delimitaciones superior e inferior.

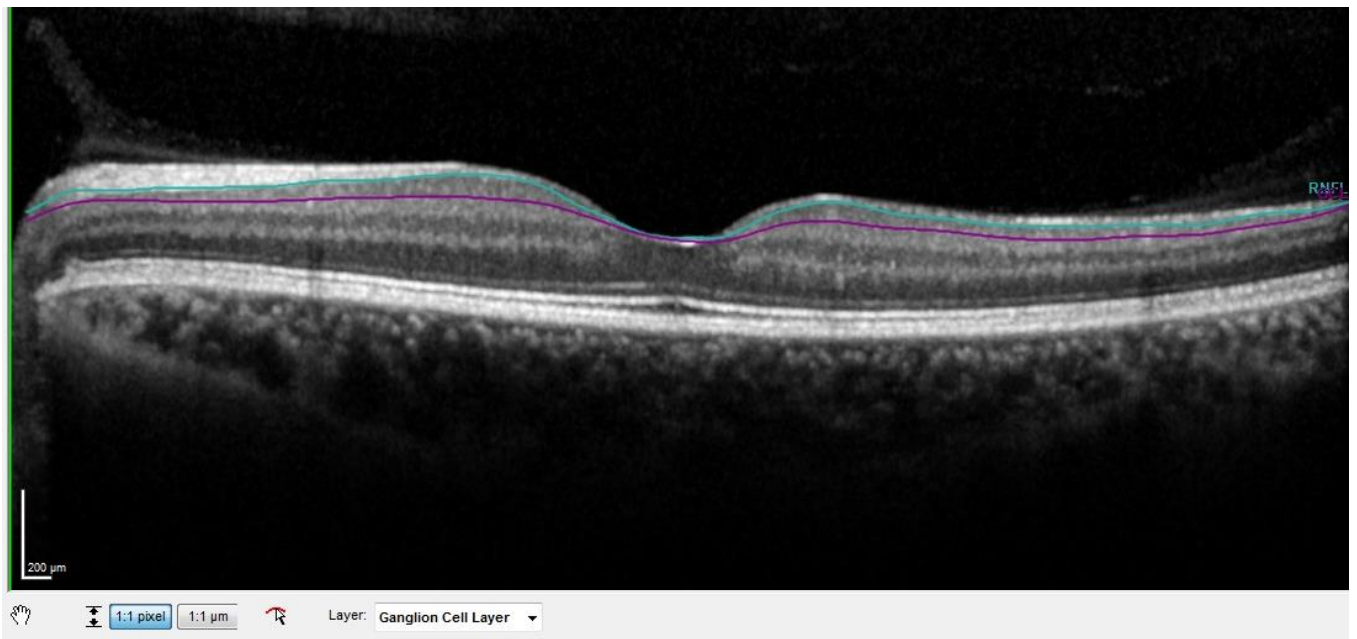
El siguiente conjunto de imágenes (figura 23), capturadas en el HGURS, muestra la reproducción automática de las diferentes segmentaciones realizadas por la SD-OCT Spectralis con sus límites representados en diferentes colores en la mácula.



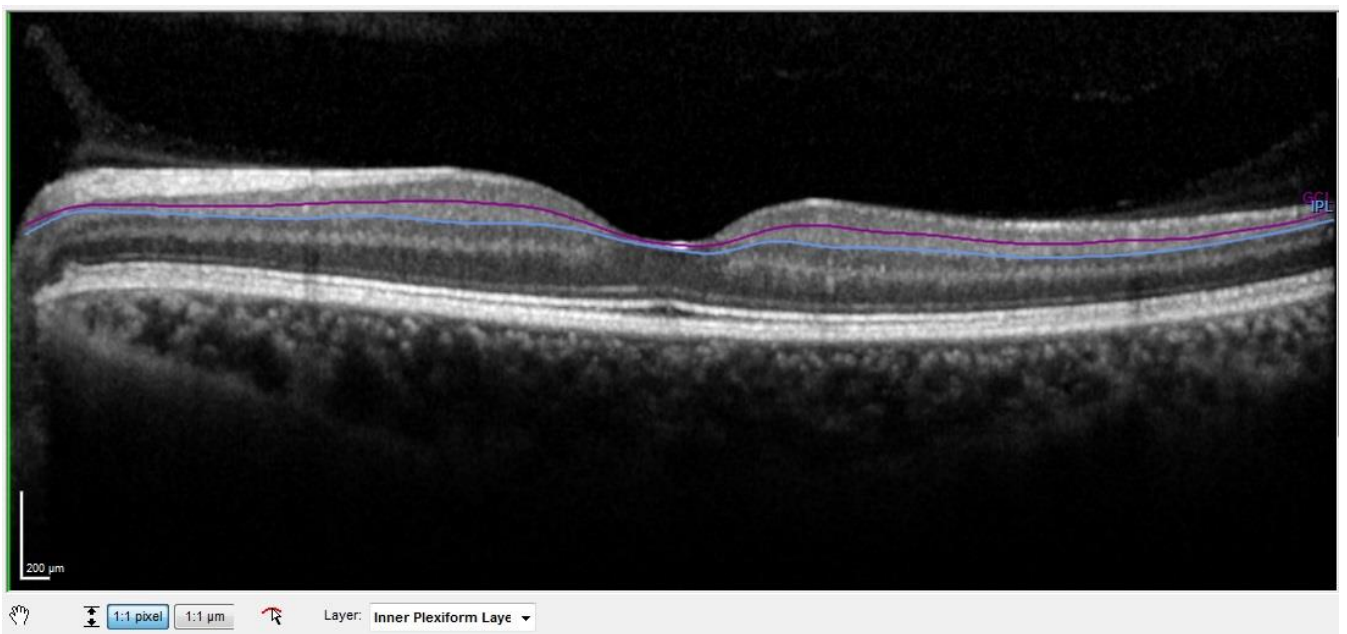
23 A. Segmentación de la retina completa. Límites MLI y MB.



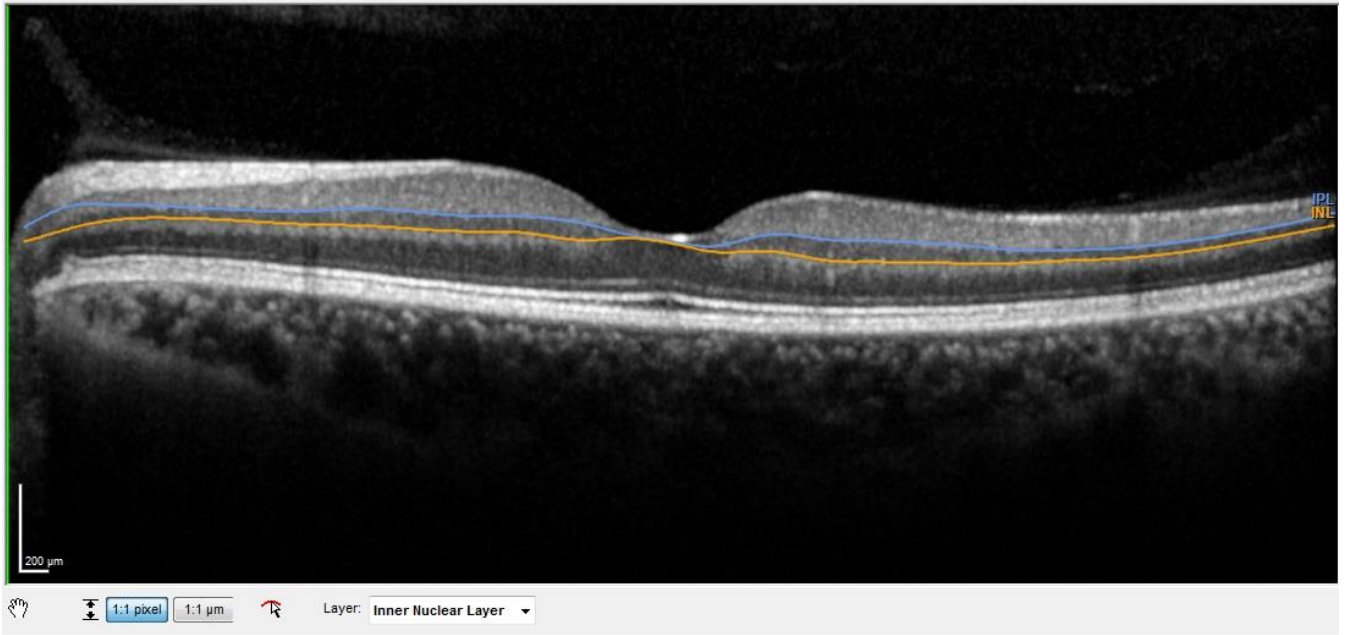
23. B. Segmentación de CFNR, delimitada por la MLI y CFNR.



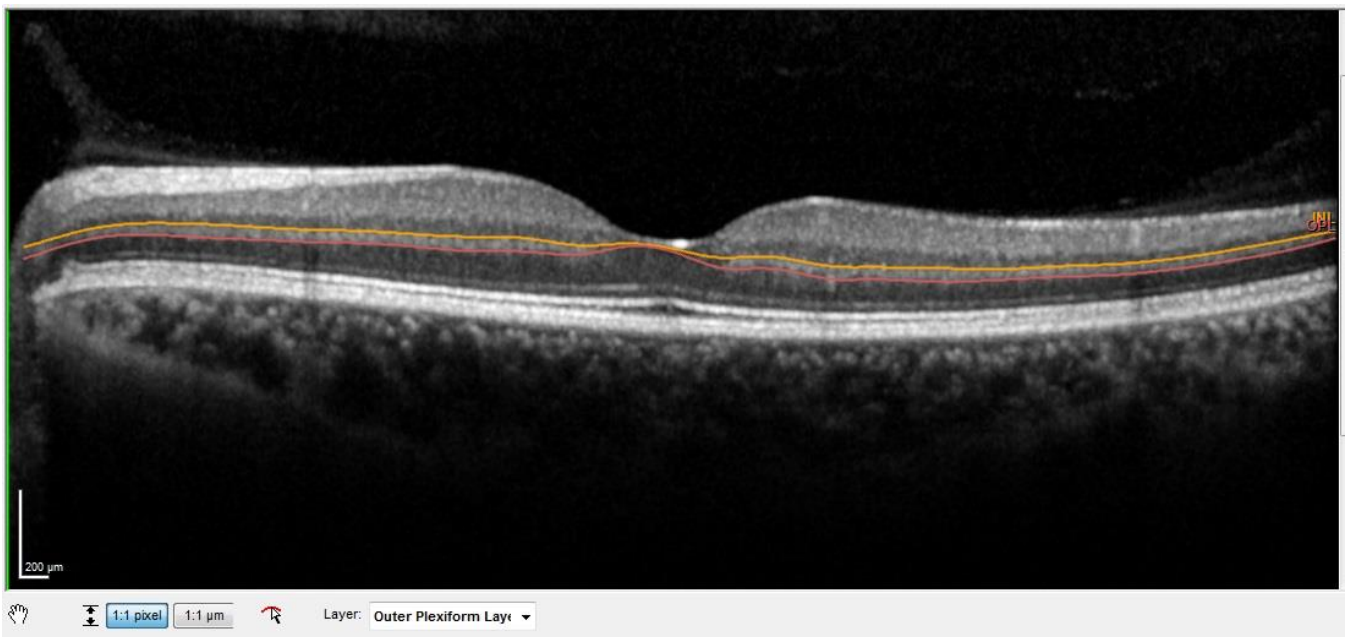
23. C. Segmentación de la CCG, delimitada por CFNR y CCG.



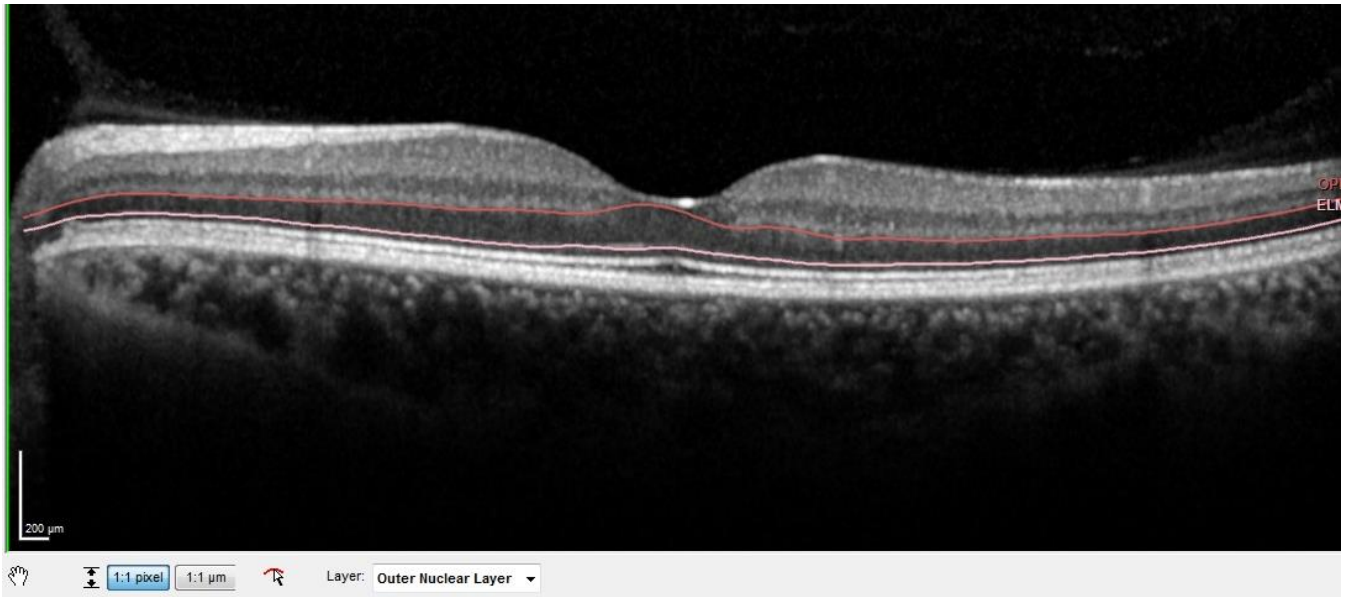
23. D. Segmentación de CPI, delimitada por CCG y CPI.



23. E. Segmentación de CNI, delimitada CPI y CNI.



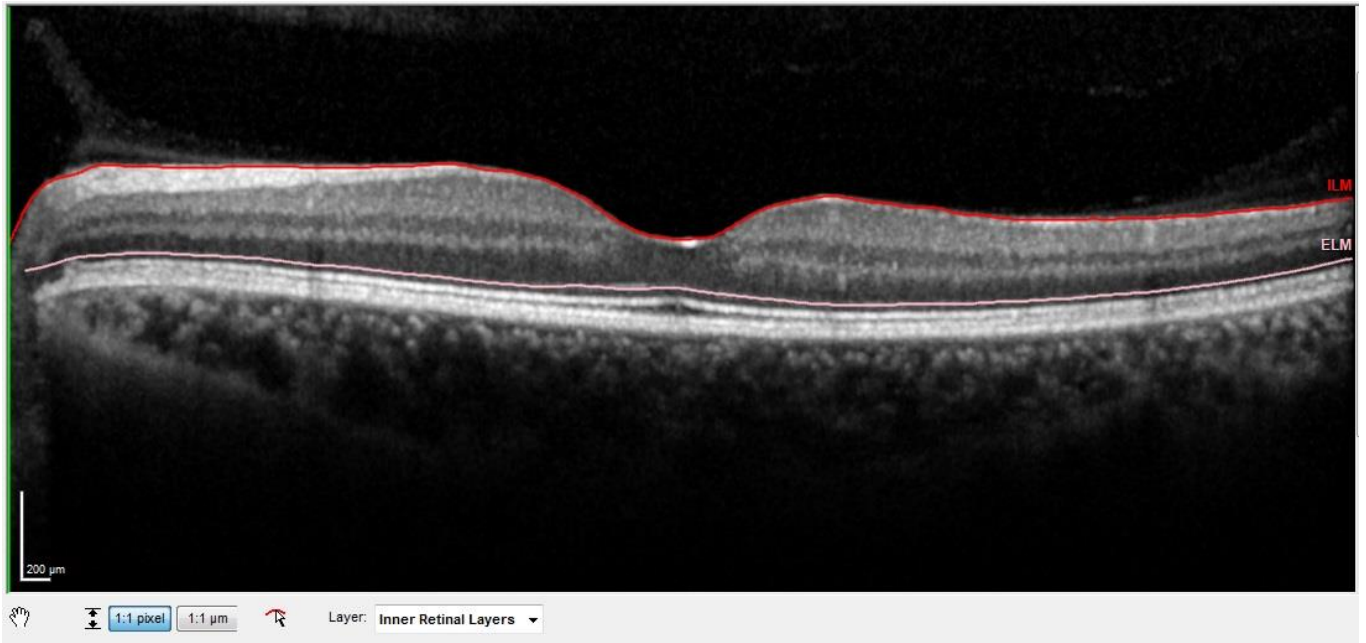
23. F. Segmentación de CPE, delimitada por CNI y CPE.



23. G. Segmentación de CNE, delimitada por CPE y MLE.



23. H. Segmentación del EPR, delimitado por EPR y MB.



23. I. Segmentación de CRI, delimitadas por MLI y MLE.



23. J. Segmentación de CRE, delimitadas por MLE y MB.

Figura 23. Límites de la segmentación automática para cada capa de la retina realizada por la SD-OCT Spectralis. Cada capa se encuentra representada entre los límites indicados en color. 24. A. Segmentación de la retina completa. Límites MLI y MB. 24. B. Segmentación de CFNR, delimitada por la MLI y CFNR. 24. C. Segmentación de la CCG, delimitada por CFNR y CCG. 24. D. Segmentación de CPI, delimitada por CCG y CPI. 24. E. Segmentación de CNI, delimitada por CPI y CNI. 24. F. Segmentación de CPE, delimitada por CNI y CPE. 24. G. Segmentación de CNE, delimitada por CPE y MLE. 24. H. Segmentación del EPR, delimitado por EPR y MB. 24. I. Segmentación de CRI, delimitadas por MLI y MLE. 24. J. Segmentación de CRE, delimitadas por MLE y MB. Imágenes obtenidas en el HGURS.

4.6 MÉTODO DE LA RECOGIDA DE DATOS

El estudio se inició a partir de un listado en una hoja de Microsoft Excel cedido por el Dr. J.J. García-Medina y obtenido de forma automática a través del software de exportación de datos de la OCT Spectralis con 632 ojos clasificados en grupos, sujetos sanos y sujetos glaucomatosos. Tras seguir los criterios de inclusión y exclusión, el número total de sujetos incluidos en esta investigación es de 299.

Como datos generales de cada ojo se ha registrado la fecha de nacimiento de cada paciente, el sexo, la mejor agudeza visual corregida, la PIO, la excavación papilar, la desviación media (DM), la desviación estándar modelo (DSM), el grupo al que pertenecen en este estudio y la existencia de otras patologías.

En el "Excel" se crearon 8 hojas para diferenciar cada una de las capas maculares a analizar y las diferentes agrupaciones de capas retinianas a estudiar:

- Capas a estudiar:
 - mCFNR.
 - mCCG.
- Combinaciones de capas a estudiar:
 - Retina completa macular.
 - mCRI.
 - mCRE.
 - mCCGCPI.

- CPE y CNE.
- Complejo de células ganglionares maculares (formado por mCFNR, mCCG y mCPI).

	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	AVMC	PIO	Excav	DM	DSM	SANO 1,	GRADO	SIETE1.1 [μm	SIETE1.2 [μm	SIETE1.3 [μm	SIETE1.4 [μm	SIETE1.5 [μm	SIETE1.6 [μm	SIETE1
2	1,2	16	0,7	1,32	1,45	1	0	19	25	29	33	33	37	
3	1,2	20	0,8	-0,85	1,56	1	0	21	25	34	36	41	47	
4	1	17	-	-0,44	2,08	1	0	29	40	44	58	80	113	
5	1	18	-	-0,72	2,05	1	0	33	46	49	52	72	103	
6	0,7	12	0,3	-2,79	3,88	1	0	18	21	21	21	22	20	
7	0,7	16	0,7	-5,81	2,12	1	0	20	28	37	52	58	65	
8	0,9	14	0,1	-4,46	2,62	1	0	24	27	34	40	47	49	
9	1	15	0,6	-1,15	1,37	1	0	32	37	40	46	54	79	
10	1	16	0,7	-2,09	1,72	1	0	17	34	59	75	96	108	
11	1	17	0,6	-1,64	3,16	1	0	33	33	36	41	43	58	
12	1	19	0,6	-1,09	2,31	1	0	34	39	41	46	46	68	
13	0,9	13	0,8	-1,45	2,11	1	0	26	41	43	54	60	73	
14	1	15	0,2	-3,05	1,63	1	0	29	34	39	46	65	95	
15	1	16	0,2	-1,53	1,36	1	0	31	40	46	50	63	108	
16	0,8	16	0,8	-0,65	2,01	1	0	19	28	31	33	33	34	
17	0,9	18	0,2	-0,06	1,58	1	0	34	36	40	43	55	87	
18	1	19	0,2	0,21	1,36	1	0	33	36	39	48	55	74	
19	1	17	0,6	-2,46	3	1	0	20	23	25	31	36	48	
20	1	15	0,6	-3,35	3,65	1	0	20	23	28	33	39	58	
21	1,2	12	0,1	-1,59	1,45	1	0	29	32	39	41	44	64	
22	1,2	17	0,1	-1,83	1,36	1	0	31	34	36	42	51	76	
23	1	17	0	-2,07	2,47	1	0	32	35	53	56	69	95	
24	1	15	0	-1,95	1,66	1	0	22	24	30	39	44	61	
25	0,8	17	0	-2,94	1,97	1	0	23	24	25	28	34	55	
26	0,7	17	0,2	-2,73	2,45	1	0	28	36	45	54	73	93	

Figura 24. Tabla de Microsoft Office Excel con quince hojas, cada una con parte de la información de las diferentes capas a estudiar.

La selección de capas se realizó teniendo en cuenta su relevancia en la bibliografía (véase la sección “Discusión”, apartados [6.2](#) y [6.3](#)).

La búsqueda y recogida de datos se realizó en dos fases. En la primera fase se buscaron en la Spectralis SD-OCT todos los ojos incluidos en el listado. Para cada uno de ellos se seleccionó la mejor imagen de PP segmentada.

Todas las imágenes fueron revisadas por la investigadora principal, excluyendo todos los errores de medición detectados (error de centrado, de segmentación y calidad de la imagen). Solo se incluyeron las imágenes que se consideraron

adecuadas, pues dichos errores, incluidos los artefactos o los errores de segmentación, pueden afectar a la medición del grosor (Hong y cols., 2018).

La segmentación automática de las capas de la retina se realizó mediante GMPE, un software prototipo de Heidelberg que cuantifica de forma independiente el grosor de las diferentes capas de la retina.

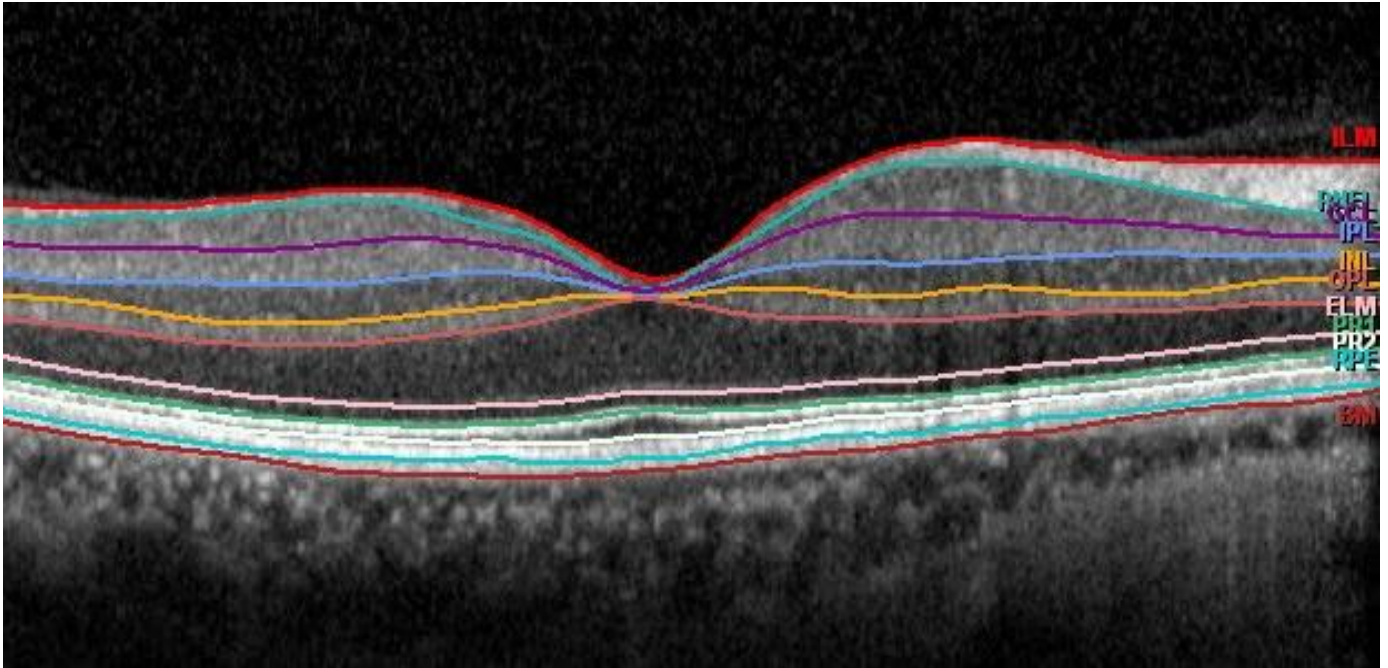


Figura 25. Segmentaciones automáticas del dispositivo Spectralis de las distintas capas intrarretinianas maculares.

Posteriormente se exportaron en formato de tabla de Microsoft Excel (versión 2016; Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estados Unidos) los 64 espesores de la cuadrícula 8x8 de PP (alineados con el eje de disco-fóvea), calculados automáticamente por el dispositivo, de cada una de las capas a estudiar para cada uno de los ojos a examinar y se ordenaron uno por uno en el “Excel” siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

No se han realizado correcciones manuales a la segmentación automática del software prototipo.

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
1	SIETE1.2 [µm]	SIETE1.3 [µm]	SIETE1.4 [µm]	SIETE1.5 [µm]	SIETE1.6 [µm]	SIETE1.7 [µm]	SIETE1.8 [µm]	SIETE2.1 [µm]	SIETE2.2 [µm]	SIETE2.3 [µm]
2	25	29	33	33	37	52	83	19	23	30
3	25	34	36	41	47	51	73	17	24	27
4	40	44	58	80	113	109	57	26	25	28
5	46	49	52	72	103	88	61	29	26	26
6	21	21	21	22	20	22	37	20	19	19
7	28	37	52	58	65	58	45	24	25	32
8	27	34	40	47	49	64	73	21	25	35
9	37	40	46	54	79	86	81	26	26	27
10	34	59	75	96	108	84	60	37	47	49
11	33	36	41	43	58	91	92	23	25	30
12	39	41	46	46	68	84	61	27	31	30
13	41	43	54	60	73	88	85	29	28	28
14	34	39	46	65	95	117	97	23	25	30
15	40	46	50	63	108	118	83	22	30	34
16	28	31	33	33	34	37	52	24	26	29
17	36	40	43	55	87	111	100	22	28	35
18	36	39	48	55	74	100	102	22	26	30
19	23	25	31	36	48	61	59	18	21	24
20	23	28	33	39	58	74	50	17	22	27

Figura 26. Tabla de Microsoft Excel con espesores de diferentes celdas de la cuadrícula de PP exportados de la Spectralis SD-OCT.

En la siguiente imagen puede observarse el cubo macular 8x8 de la Spectralis SD-OCT alineado automáticamente con el eje disco-fóvea.

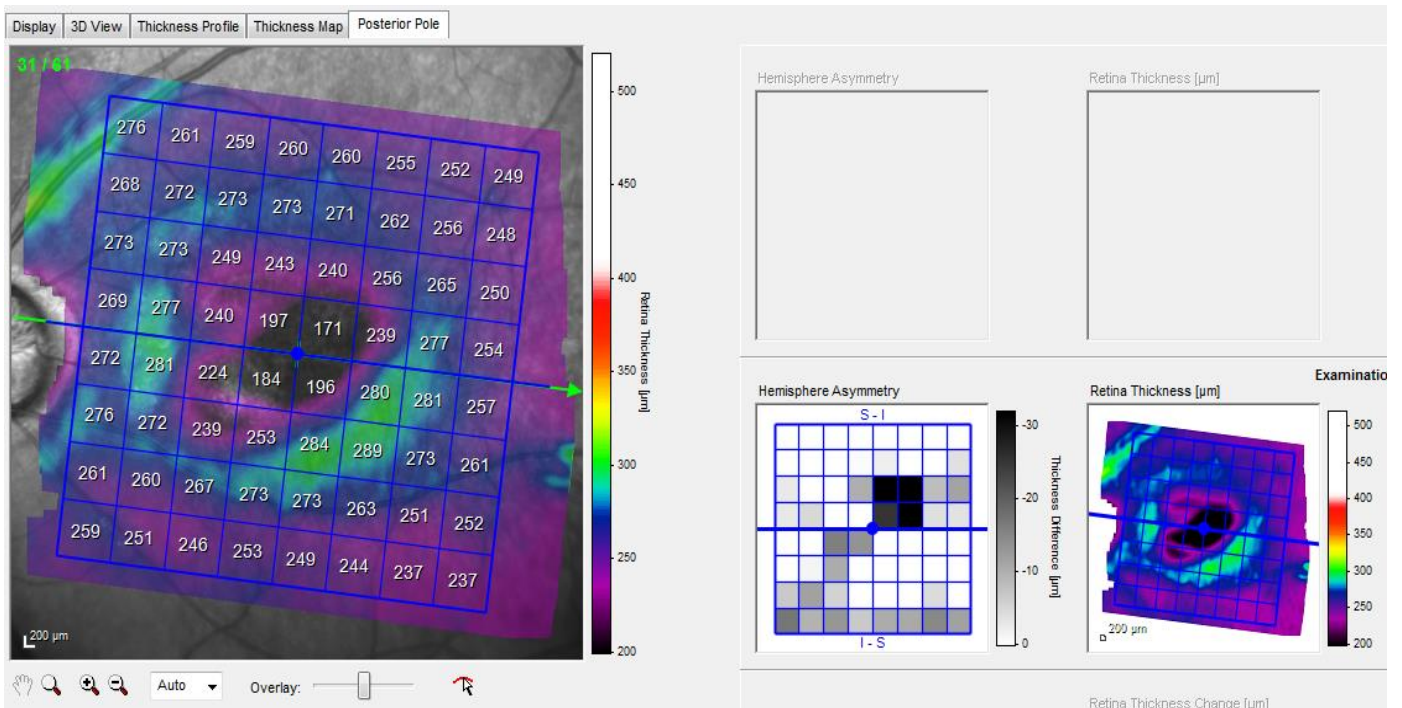


Figura 27. Cuadrícula 8x8 de PP alineada con el eje disco-fóvea.

En la segunda fase se llevó a cabo la horizontalización manual de la cuadrícula para cada uno de los ojos a estudiar.

Tras este paso, se volvieron a exportar los nuevos valores de espesor y se procedió a su ordenación como en la primera fase para posteriormente poder comparar los resultados.

A continuación, se muestra en la imagen el cubo macular 8x8 de la Spectralis SD-OCT horizontalizado de forma manual.

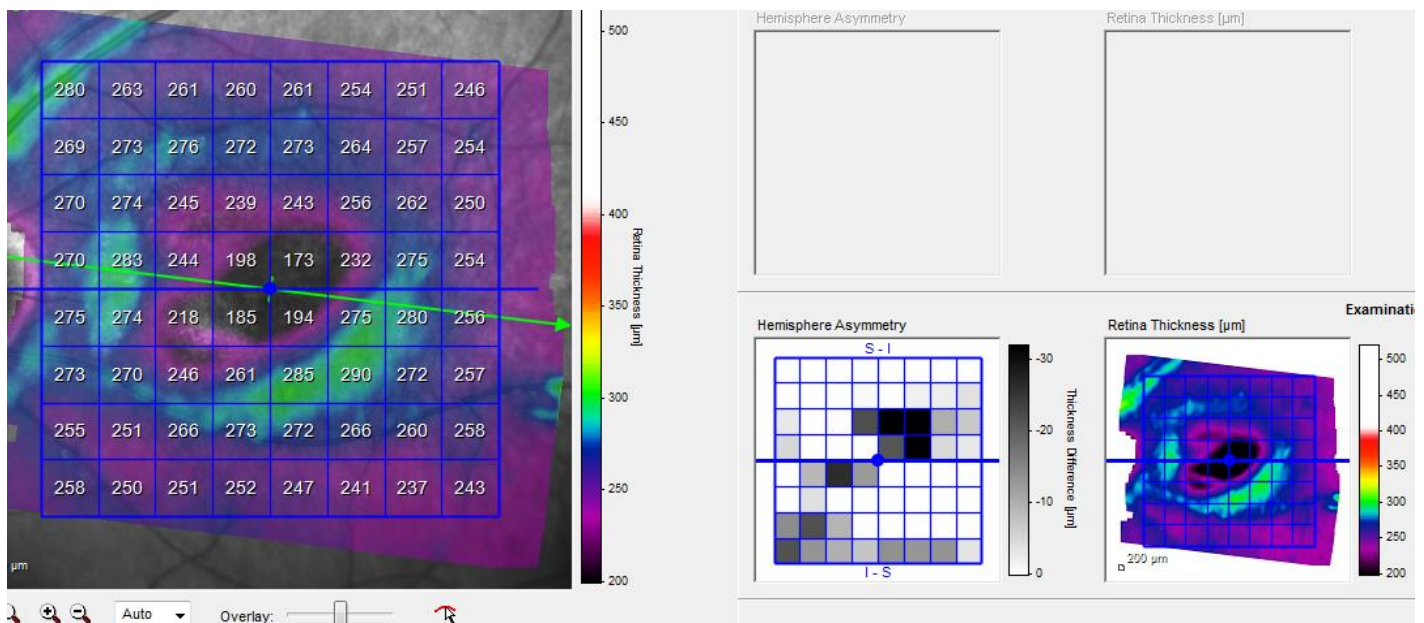


Figura 28. Cuadrícula 8x8 de PP horizontalizada.

Cada una de las 64 celdas del patrón de PP tiene un área de 3x3 grados, es decir, aproximadamente un milímetro cuadrado de la retina (Lujan y cols., 2015).

Para realizar este estudio cada celda ha sido denominada de forma simétrica según se considere el ojo derecho o el izquierdo y fue fijada para comparar los diferentes espesores conforme a la siguiente nomenclatura:

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

Figura 29. Nomenclatura de la cuadrícula de 8x8 de la OCT. Se representa el ojo derecho (OD) y el izquierdo (OS). Los puntos como se ven son complementarios. Por ejemplo, la celda 1.1 del ojo derecho y del ojo izquierdo son temporales inferiores (y correspondientes). Representado por una línea verde se encuentra el meridiano horizontal, el cual separa los hemisferios superior e inferior.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

Para la comparación de medias de las variables cuantitativas entre dos grupos se empleó el test t-Student para muestras independientes una vez comprobados los supuestos de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov y de homogeneidad de varianzas con el test de Levene. Las comparaciones entre grupos para las variables cualitativas se realizaron con la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

La capacidad discriminativa de los espesores de las capas para predecir la enfermedad se evaluó mediante el valor del área bajo la curva (ABC) y se representó en mapas de calor.

Una vez calculadas todas las ABC de cada celda de las capas en horizontal e inclinada, se seleccionaron las celdas con un $ABC \geq 0,70$ y se calcularon dos índices (índices globales) de ABC en cada una de las capas estudiadas:

1.- Índice medio: se calculó realizando la media de los valores de grosor de las celdas seleccionadas.

2.- Índice ponderado: se calculó realizando la media de los valores de grosor multiplicados por su ABC de las celdas seleccionadas.

Las comparaciones entre las ABC se realizaron mediante un diseño de muestras relacionadas.

Una vez comparadas las ABC en las capas y planos (horizontal e inclinado) entre los índices medios y ponderados, se seleccionó el índice medio para compararlo según la posición del plano en cada una de las capas. Se realizó la elección del índice medio porque es una metodología más fácil de replicar en cualquier investigación, ya que no ha de tener en cuenta su propia ABC.

Se determinó el punto de corte con el que establecer el valor del espesor máximo para clasificar a un paciente como enfermo y se calcularon los índices de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) con sus intervalos de confianza al 95% en cada una de las capas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 27.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

La muestra final del estudio se ha constituido con 299 ojos de 185 sujetos, de los cuales un 47,6% son hombres (n = 88) y el 52,4% mujeres (n = 97). La edad media de los sujetos fue de 71,6 años (Mín.-Máx.: 20-97, DT = 14,9).

En la siguiente tabla se muestran y se comparan entre ambos grupos (sanos y glaucomatosos) el número de ojos y sujetos que participan en el estudio según el sexo y la edad, la AVMC, la PIO, la excavación papilar, la DM y la DSM. Se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en la excavación papilar, DM y DSM.

	Grupo		Prueba	p-valor
	Sano	Glaucoma		
Ojos según Sexo, n (%)			$\chi^{2(1)} = 0,389$	0,533
Hombre	61 (44,85)	79 (48,5)		
Mujer	75 (55,15)	84 (51,5)		
Sujetos según Sexo, n (%)			$\chi^{2(1)} = 1,097$	0,295
Hombre	35 (43,2)	53 (51)		
Mujer	46 (56,8)	51 (49)		
Sujetos según edad, media (DT)	66,7 (16,4)	75,5 (12,5)	t (181) = -4,13	< 0,001
Ojos según edad, media (DT)	65,4 (16,4)	75,8 (12,2)	t (297) = -6,27	< 0,001
AVMC, media (DT)	0,9 (0,2)	0,87 (0,55)	t (291) = 0,70	0,485
PIO, media (DT)	17,22 (3,04)	17,13 (3,75)	t (297) = 0,23	0,819
Excav Papil, media (DT)	0,39 (0,25)	0,57 (0,25)	t (259) = -5,77	< 0,001
DM, media (DT)	-1,13 (1,38)	-6,99 (7,11)	t (257) = 7,97	< 0,001
DSM, media (DT)	1,84 (0,71)	5,47 (3,69)	t (257) = -9,51	< 0,001

Tabla 5. Estudio descriptivo de la muestra.

Mientras que en el sexo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, sí las hay en la edad, donde los sujetos sanos son más jóvenes que los sujetos enfermos.

5.2 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE CADA UNA DE LAS CELDAS DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA EN DIFERENTES CAPAS RETINIANAS

En el ANEXO 1 se encuentran disponibles en diferentes tablas el área bajo la curva, intervalo de confianza al 95% y p-valor de las capas y combinaciones de capas estudiadas para cada celda con la cuadrícula de polo posterior inclinada a 7° y horizontalizada.

A continuación, se exponen los mapas de calor de las áreas bajo la curva en cada una de las capas estudiadas (mCFNR, mCCG) y combinaciones de capas (retina completa macular completa, mCRI, mCRE, mCCGCPI, mCPE más mCNE y complejo de células ganglionares) calculadas para cada una de las celdas en los planos horizontal e inclinado.

La graduación de colores varía en función del ABC, quedando representadas en azul $ABC \leq 0,50$ (a mayor intensidad menor capacidad diagnóstica), en blanco ABC entre 0,6 y 0,69, y en rojo $ABC \geq 0,70$ (a mayor intensidad mayor capacidad diagnóstica). La representación hace referencia a los resultados como si todos los ojos fueran ojos derechos.

En todos los mapas de calor, en todas las capas y conjunto de capas estudiadas, se observa un patrón muy similar entre los resultados obtenidos con el cubo macular 8X8 inclinado y horizontalizado.

5.2.1. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA RETINA COMPLETA

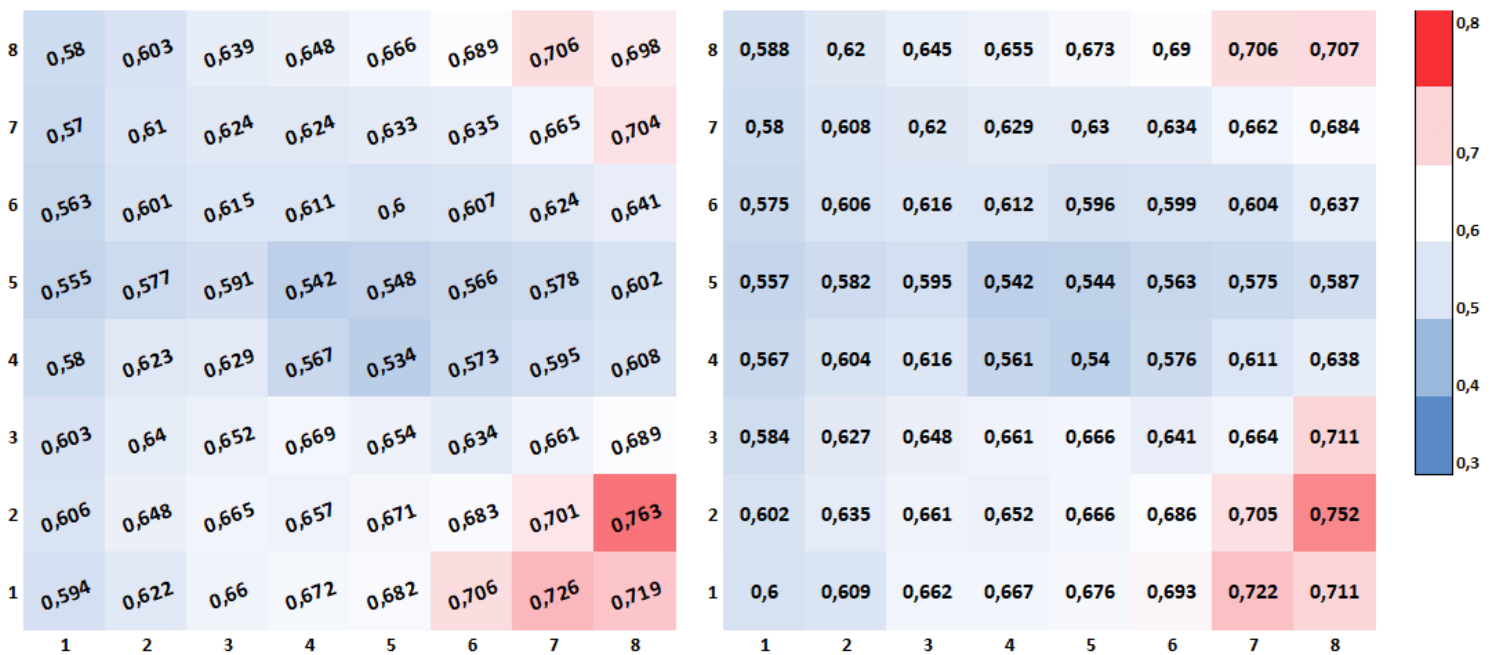


Figura 30. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de la retina en el área macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.

El ABC de cada una de las celdas del cubo macular de la retina en todo su conjunto ofrece un área muy limitada con una buena capacidad diagnóstica, se reduce en su mayoría al cuadrante formado por las celdas 7.1, 7.2, 8.1 y 8.2., y a las celdas situadas en el cuadrante superior nasal 7.8, 8.7 y 8.8. El resto de celdas de la cuadrícula de polo posterior no muestra una buena capacidad diagnóstica, los peores resultados se encuentran en el área central y paracentral nasal.

Los resultados son muy parecidos entre la cuadrícula inclinada a 7° y la horizontal.

5.2.2. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MACULARES -mCFNR-

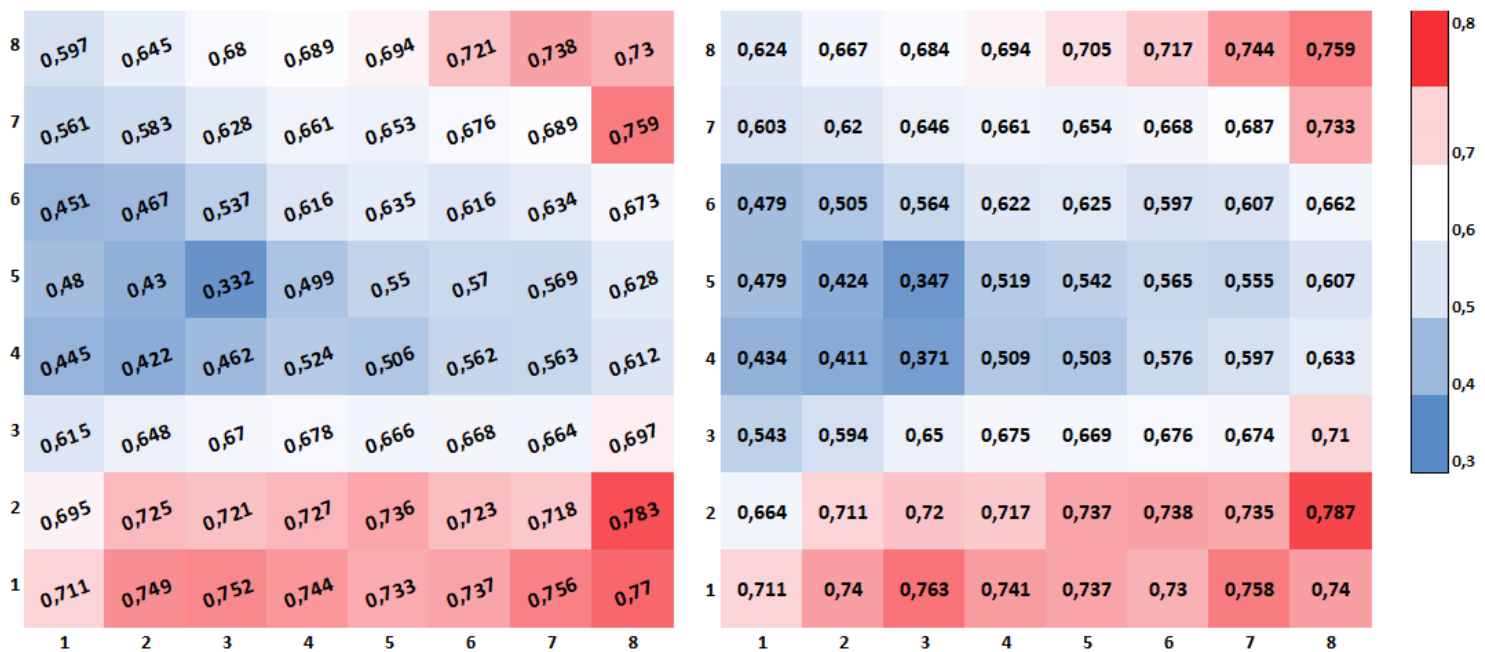


Figura 31. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de fibras nerviosas de la retina maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.

La capacidad diagnóstica del cubo macular 8x8 en la mCFNR es mayor en la mitad externa del hemisferio inferior, encontrando los máximos en las celdas 8.1, 8.2, 7.1 y 3.1 También se aprecia una buena capacidad diagnóstica en las casillas 6.8 a 8.8 y en la 8.7, mientras que el resto de celdas no ofrece un ABC con buenos resultados. En las casillas paracentrales temporales se encuentra la zona con menor capacidad diagnóstica de esta capa. Los resultados son similares en ambos planos.

5.2.3. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES- mCCG-

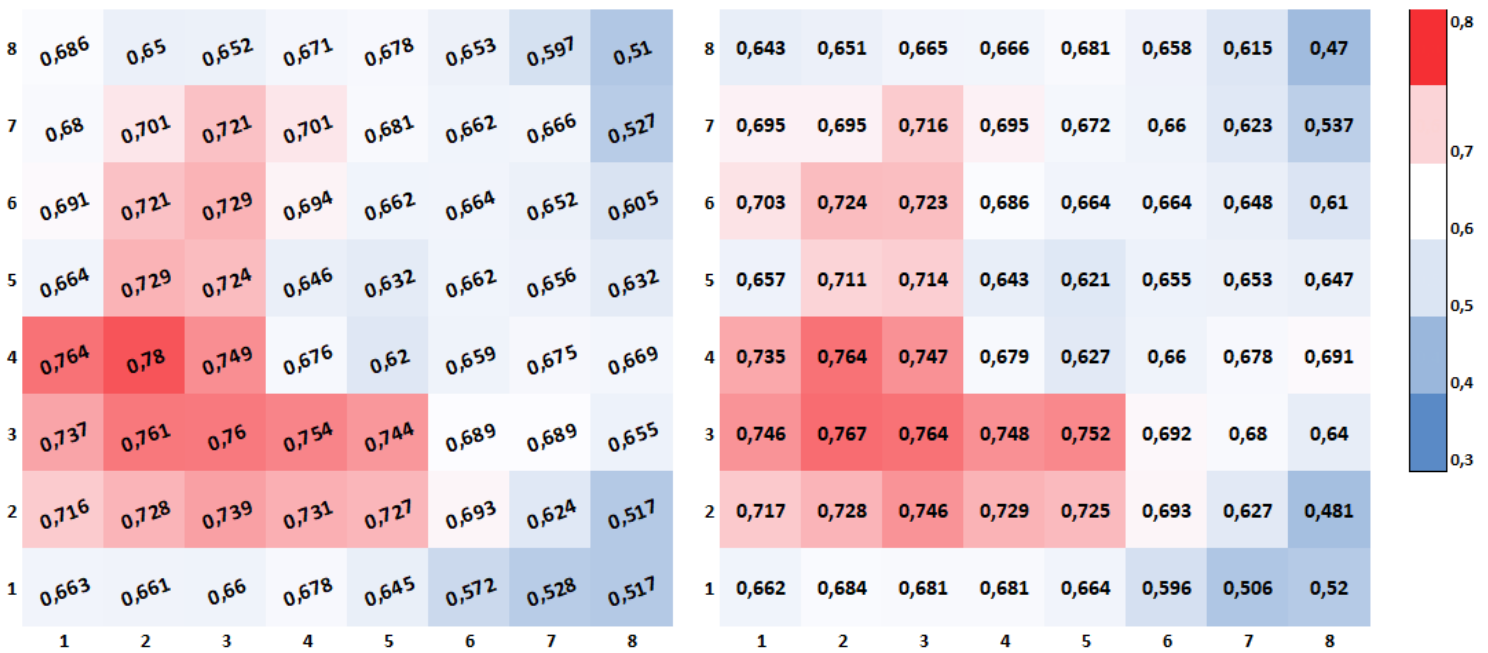


Figura 32. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de células ganglionares maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7º y a la derecha horizontalizada.

En el cubo macular 8X8 de la mCCG también se encuentra un área con mayor capacidad diagnóstica, aunque con un patrón diferente al de la mCFNR. Las celdas con mayor capacidad diagnóstica se encuentran en las casillas paracentrales temporales, encontrando los máximos en las celdas 1.4, 2.3, 2.4, 3.3 y 3.4. El área con mayor capacidad diagnóstica se extiende en forma de isla por los cuadrantes temporales paracentrales inferior y superior, con mejores resultados en el inferior. En el resto de celdas la capacidad diagnóstica es deficiente. En ambos planos se observan resultados semejantes.

5.2.4. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DEL COMPLEJO DE CÉLULAS GANGLIONARES MACULARES- mCFNR, mCCG y mCPI-

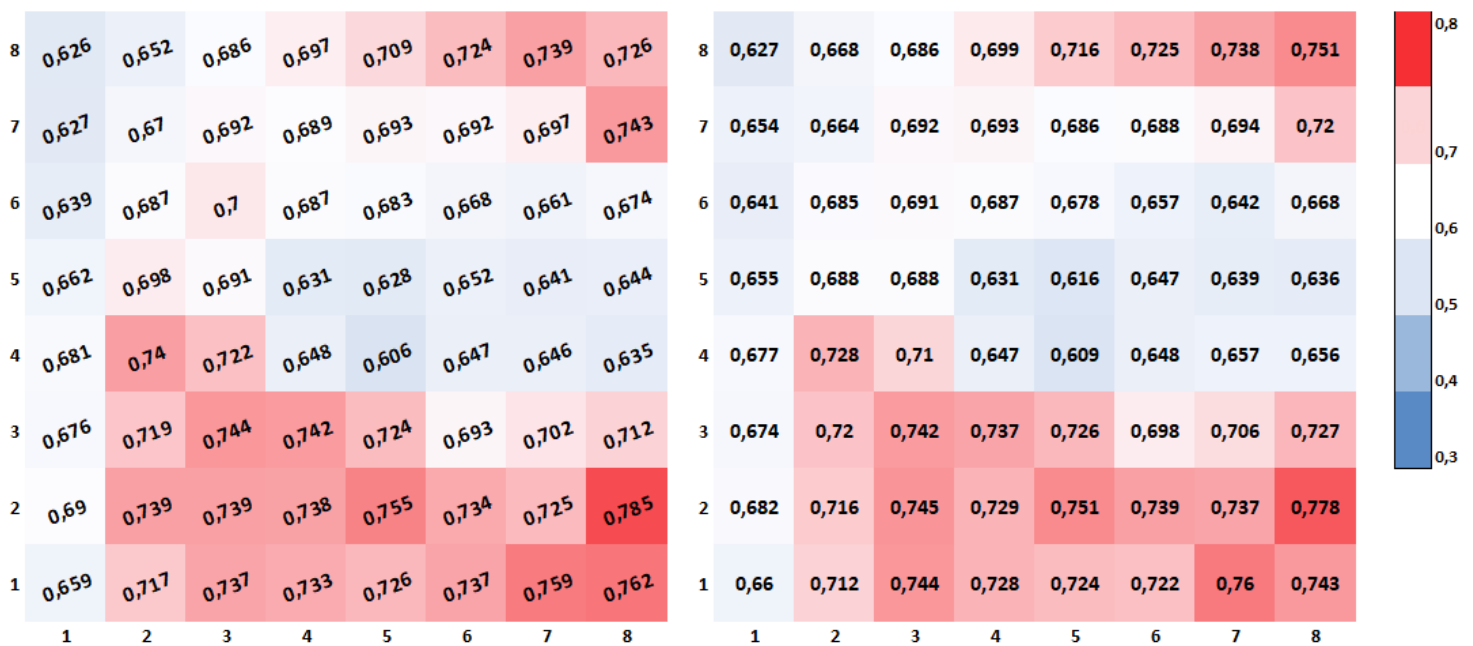


Figura 33. Mapas de calor de las áreas bajo la curva del complejo de células ganglionares maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7º y a la derecha horizontalizada.

El complejo de células ganglionares maculares muestra mapas de calor del ABC celda a celda con una combinación muy clara entre patrón obtenido de forma aislada con la mCFNR y el de la mCCG.

Se puede observar que la capacidad diagnóstica de las celdas es mayor en el hemisferio inferior y muy similar entre el plano inclinado y el horizontalizado. En el hemisferio superior, concretamente en las celdas 5.8 a 8.8 y en la 8.7 también hay una buena capacidad diagnóstica, aunque no superior a la encontrada en las celdas 7.1 y 8.2.

Las cuatro celdas centrales, 4.4, 4.5, 5.4 y 5.5 muestran las ABC más bajas.

5.2.5. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES MÁS CAPA PLEXIFORME INTERNA MACULARES- mCCGCPI-

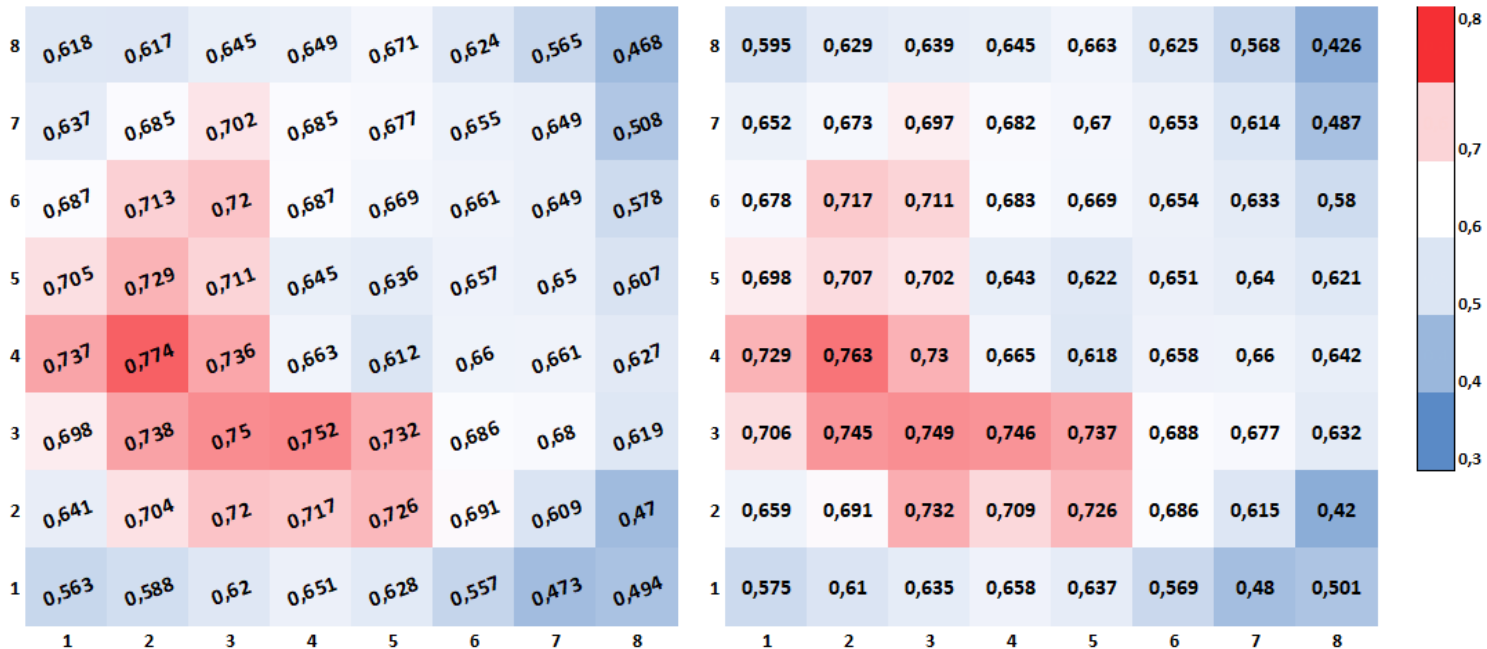


Figura 34. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa de células ganglionares macules más capa plexiforme interna macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7º y a la derecha horizontalizada.

El patrón obtenido de la mCCGCPI es similar al de la mCCG, aunque con menor intensidad general, lo cual indica que en el área con las celdas de color rojo existe capacidad diagnóstica, pero es inferior que con la capa aislada.

La mejor capacidad diagnóstica la ofrece la región paranasal temporal e inferior, encontrando el mejor resultado en la celda 2.4.

Las celdas con peor ABC se localizan en el área superior e inferior nasal, concretamente en las celdas 7.1, 8.1, 8.2, 8.7 y 8.8.

Los patrones son muy similares en ambos cubos maculares, inclinado y horizontal.

5.2.6. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPAS DE LA RETINA INTERNA MACULARES- mCRI-

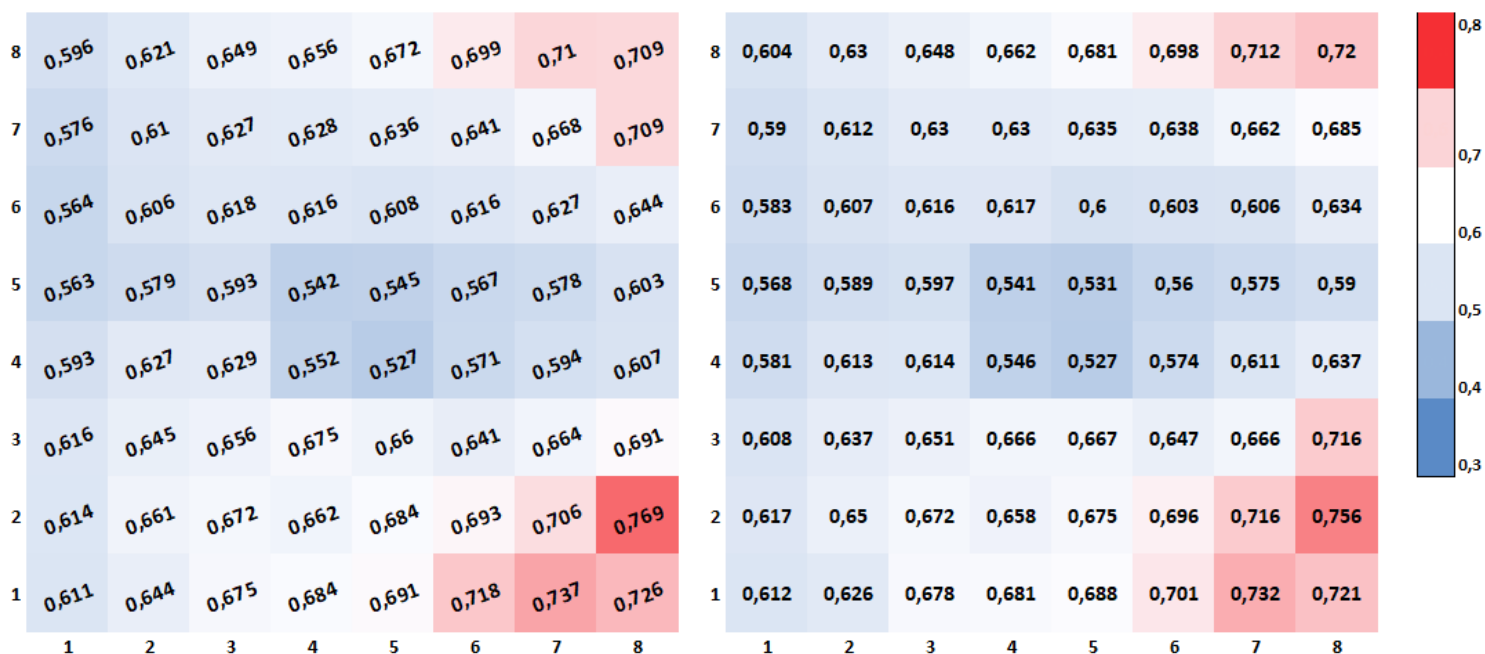


Figura 35. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de las capas de la retina interna maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada

El patrón obtenido con el conjunto de capas de la retina interna del área macular es muy similar al obtenido considerando la retina en todo su conjunto.

La mayor capacidad diagnóstica en este conjunto de capas se encuentra en el cuadrante constituido por las celdas 7.1, 7.2, 8.1 y 8.2., y a las celdas situadas en el cuadrante superior nasal 7.1 y 8.1. El resto de celdas ofrecen ABC muy pequeñas, volviendo a obtener los peores resultados en el área central y paracentral nasal.

Los mapas obtenidos de la cuadrícula inclinada a 7° y la horizontalizada son muy similares y tienen el mismo patrón.

5.2.7. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPA PLEXIFORME EXTERNA MÁS CAPA NUCLEAR EXTERNA MACULARES- mCPE y mCNE-

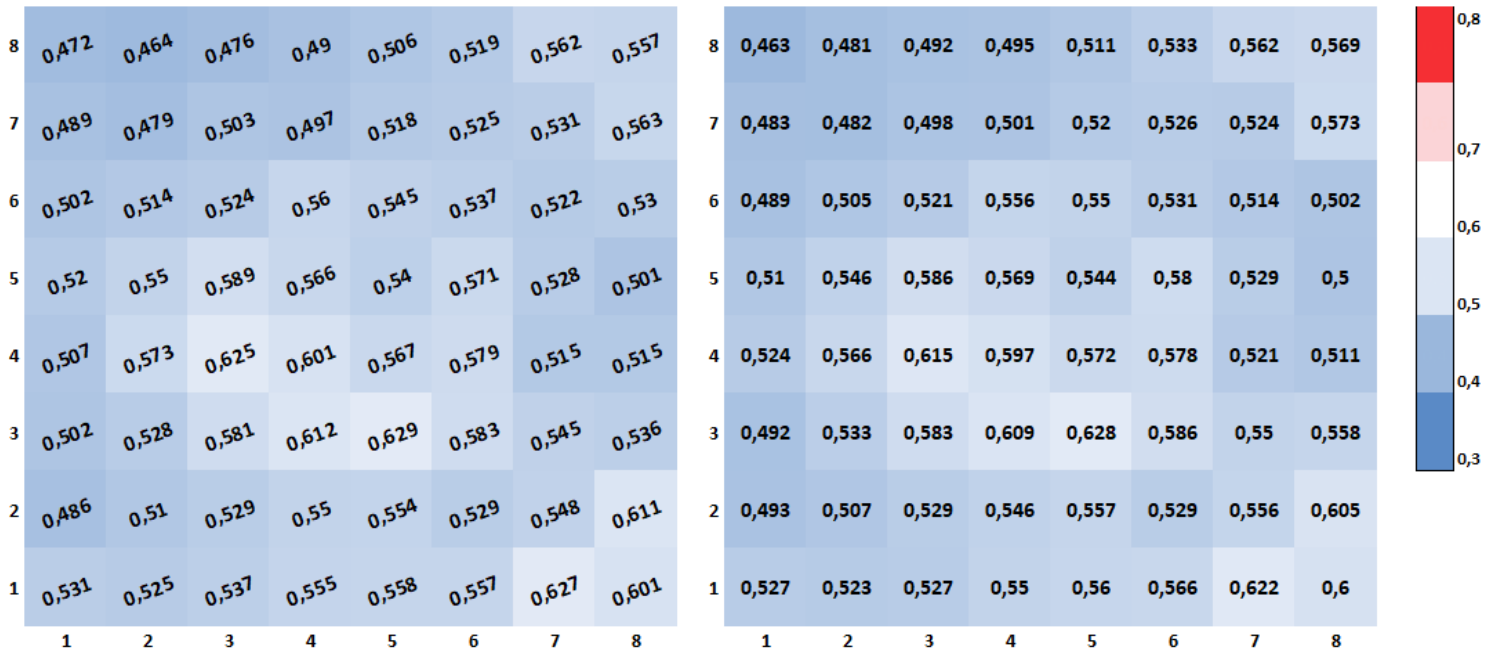


Figura 36. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de la capa plexiforme externa macular más la capa nuclear externa macular, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7º y a la derecha horizontalizada.

La combinación de la mCPE y la mCNE no ofrece ninguna celda con una buena capacidad diagnóstica, los resultados son similares en ambos planos.

Los peores resultados obtenidos mediante ABC se sitúan en el cuadrante superior temporal.

5.2.8. MAPAS DE CALOR DE LAS ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA CAPAS DE LA RETINA EXTERNA MACULARES- mCRE-

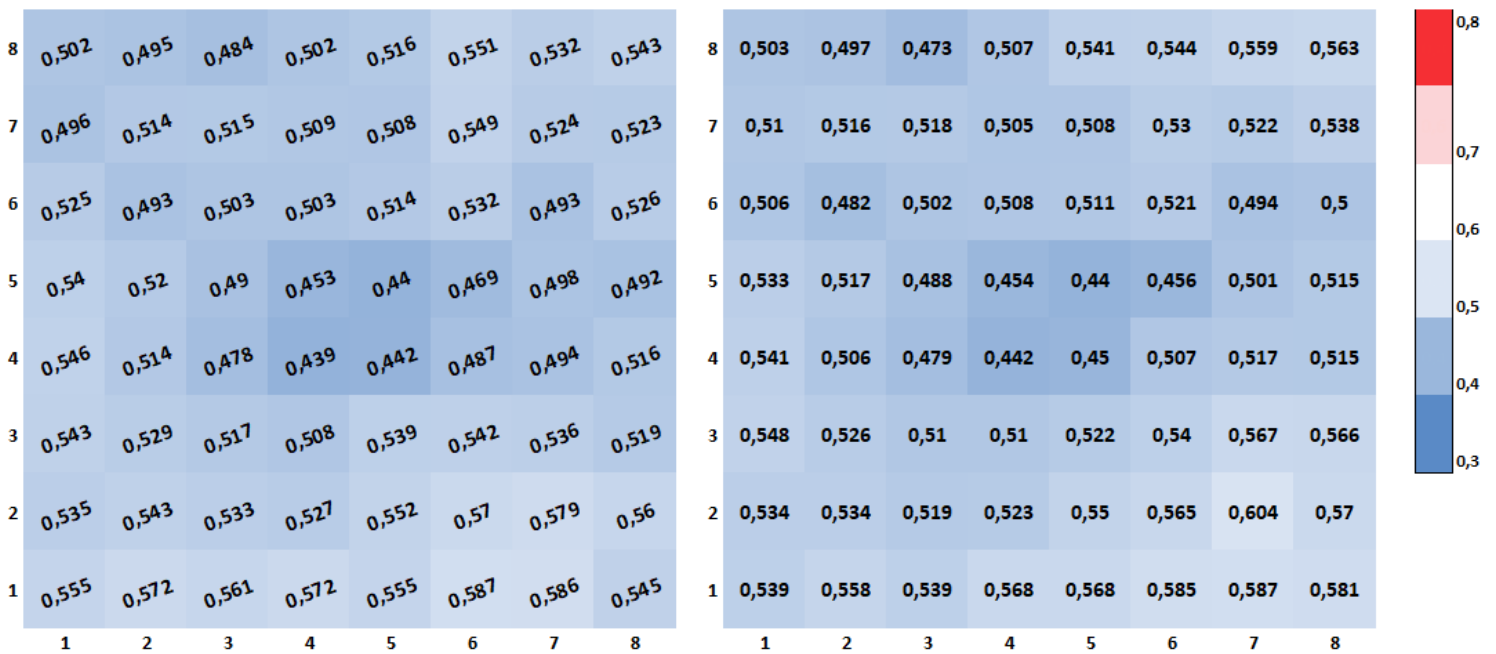


Figura 37. Mapas de calor de las áreas bajo la curva de las capas de la retina externa maculares, a la izquierda con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7° y a la derecha horizontalizada.

Las mCRE no ofrecen una buena capacidad diagnóstica en ninguna celda al igual que ocurre en la combinación de mCPE y mCNE. Los resultados de los diferentes planos estudiados se observan muy similares.

Los peores resultados obtenidos mediante el cálculo del ABC se encuentran en las cuatro celdas centrales, 4.4, 4.5, 5.4 y 4.5.

5.2.9. CELDAS Y ÁREA BAJO LA CURVA

A continuación, se presenta una tabla resumen con el número de celdas que presentan un ABC igual o superior a 0,7 en cada una de las capas y en ambas inclinaciones:

	Celdas con ABC \geq 0,7 en plano inclinado	Celdas con ABC \leq 0,7 en plano horizontal
Retina completa	7	7
mCFNR	19	21
mCCG	20	19
mCFNR+mCCG+mCPI	28	27
mCCGCPI	17	15
mCRI	8	8
mCPE y mCNE	0	0
mCRE	0	0

Tabla 6. Número de celdas con un área bajo la curva superior a 0,7 en el área macular de la retina completa, capa de fibras nerviosas de la retina, capa de células ganglionares, complejo de células ganglionares, combinación de la capa de células ganglionares más la capa plexiforme interna, capas de la retina interna, combinación de la capa plexiforme externa más la capa nuclear externa y el conjunto de capas de la retina externa en el plano inclinado a 7° y en el plano horizontal.

Como puede observarse, ambos resultados son muy semejantes entre ambos planos.

El complejo de células ganglionares es la segmentación que presenta más celdas con buena capacidad diagnóstica.

5.3 ÍNDICES GLOBALES DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA

Tras el cálculo de todas las ABC de cada una de las celdas de la cuadrícula de PP 8x8 en las capas estudiadas, tanto en el plano inclinado a 7° como en el plano horizontal, se calcularon dos índices globales: índice medio e índice ponderado.

Las ABC obtenidas entre ambos índices no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las capas y planos.

En las siguientes tablas se muestra el ABC en cada una de las capas y las comparaciones entre índices según la posición del plano. El área bajo la curva de los índices globales de las combinaciones entre la mCPE y la mCNE, y en las mCRE es < 0,70, por lo que se excluyen como datos de interés en los resultados.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7432	0,688 - 0,798	< 0,001
Ponderado	0,7409	0,686 - 0,796	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	0,0023	-0,01 - 0,015	0,712
Inclinado			
Media	0,7518	0,698 - 0,806	< 0,001
Ponderado	0,7523	0,698 - 0,806	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0005	-0,001 - 0	0,223

Tabla 7. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la Retina completa.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7937	0,744 - 0,843	< 0,001
Ponderado	0,7941	0,744 - 0,844	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0004	-0,002 - 0,001	0,489
Inclinado			
Media	0,7959	0,746 - 0,845	< 0,001
Ponderado	0,7961	0,747 - 0,846	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0002	-0,001 - 0	0,443

Tabla 8. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCFNR.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7813	0,729 - 0,834	< 0,001
Ponderado	0,7814	0,729 - 0,834	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0001	-0,001 - 0,001	0,612
Inclinado			
Media	0,7841	0,732 - 0,836	< 0,001
Ponderado	0,784	0,732 - 0,836	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	0,0001	-0,001 - 0,001	0,799

Tabla 9. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCCG.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7842	0,733 - 0,835	< 0,001
Ponderado	0,7844	0,734 - 0,835	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0002	-0,001 - 0,001	0,701
Inclinado			
Media	0,7846	0,734 - 0,835	< 0,001
Ponderado	0,785	0,734 - 0,836	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0004	-0,001 - 0	0,266

Tabla 10. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado del complejo de células ganglionares maculares.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7687	0,715 - 0,823	< 0,001
Ponderado	0,769	0,715 - 0,823	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0003	-0,001 - 0	0,354
Inclinado			
Media	0,7701	0,717 - 0,824	< 0,001
Ponderado	0,7703	0,717 - 0,824	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0002	-0,001 - 0	0,403

Tabla 11. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de la mCCGCPI.

	Área	IC 95%	p-valor
Horizontalizado			
Media	0,7513	0,697 - 0,806	< 0,001
Ponderado	0,7505	0,696 - 0,805	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	0,0008	-0,008 - 0,01	0,861
Inclinado			
Media	0,7551	0,701 - 0,809	< 0,001
Ponderado	0,7555	0,702 - 0,809	< 0,001
<i>Media vs. Ponderado</i>	-0,0004	-0,001 - 0	0,287

Tabla 12. Áreas bajo la curva y comparación de los índices medio y ponderado de las mCRI.

5.4 COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS DE LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR 8X8 DE LA SPECTRALIS SD-OCT INCLINADA Y HORIZONTALIZADA

Tras la obtención y comparación de los índices globales se seleccionó el índice medio para proseguir con la investigación (véase la sección “Material y métodos”, apartado [4.7](#)).

Los resultados de la tabla 13 evidencian que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las capas entre los planos horizontalizados e inclinados. En la Figura 38 se muestran las ABC.

	Posición del plano, ABC (IC95%)		Comparación	
	Horizontalizado	Inclinado	Z	p-valor
RETINA COMPLETA	0,743 (0,688 - 0,798)	0,752 (0,698 - 0,806)	1,594	0,111
mCFNR	0,794 (0,744 - 0,843)	0,796 (0,746 - 0,845)	0,821	0,412
mCCG	0,781 (0,729 - 0,834)	0,784 (0,732 - 0,836)	0,558	0,577
mCFNR+mCCG+mCPI	0,784 (0,733 - 0,835)	0,785 (0,734 - 0,835)	0,195	0,845
mCCGCPI	0,769 (0,715 - 0,823)	0,770 (0,717 - 0,824)	0,405	0,685
mCRI	0,751 (0,697 - 0,806)	0,755 (0,701 - 0,809)	0,886	0,376

Tabla 13. Comparación ABC en el índice medio entre posiciones en las capas y combinaciones de la retina macular estudiadas.

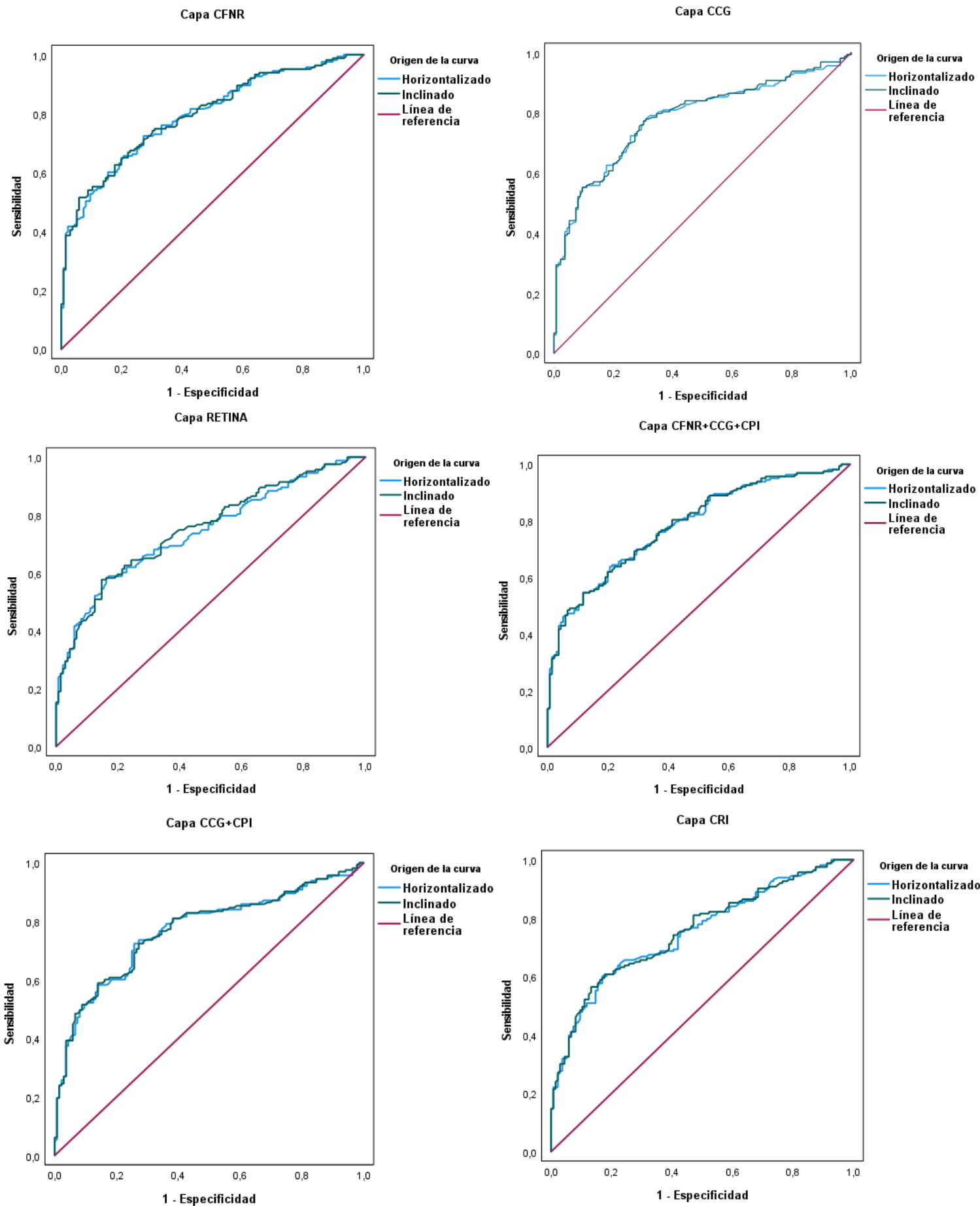


Figura 38. ABC según la posición del plano.

5.5 COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS ENTRE LAS CAPAS EN EL PLANO HORIZONTAL

A continuación, se muestran las comparaciones de los índices medios entre las capas en el plano horizontal. Los resultados (Tabla 14) mostraron que el ABC de la RETINA completa fue significativamente inferior con respecto a la mCFNR, mCFNR+mCCG+mCPI y mCCG. De igual forma, el ABC de la capa mCRI fue significativamente inferior con respecto a la mCFNR y mCFNR+mCCG+mCPI. Por último, el ABC de la mCCGCPI fue significativamente inferior con respecto a la mCCG. En la Figura 39 se muestran las ABC de las capas.

	ABC (IC 95%)	<i>P</i> -valores comparaciones dos a dos					
		CFNR	CFNR+CCG+CPI	CCG	CCG+CPI	CRI	RETINA
RETINA COMPLETA	0,743 (0,688 - 0,798)						-
mCFNR	0,794 (0,744 - 0,843)	-	0,363	0,556	0,252	0,015	0,009
mCCG	0,781 (0,729 - 0,834)			-	0,003	0,122	0,055
mCFNR+mCCG+mCPI	0,784 (0,733 - 0,835)		-	0,845	0,309	0,022	0,011
mCCGCPI	0,769 (0,715 - 0,823)				-	0,384	0,212
mCRI	0,751 (0,697 - 0,806)					-	0,155

Tabla 14. Comparación del ABC entre las capas en el plano horizontal.

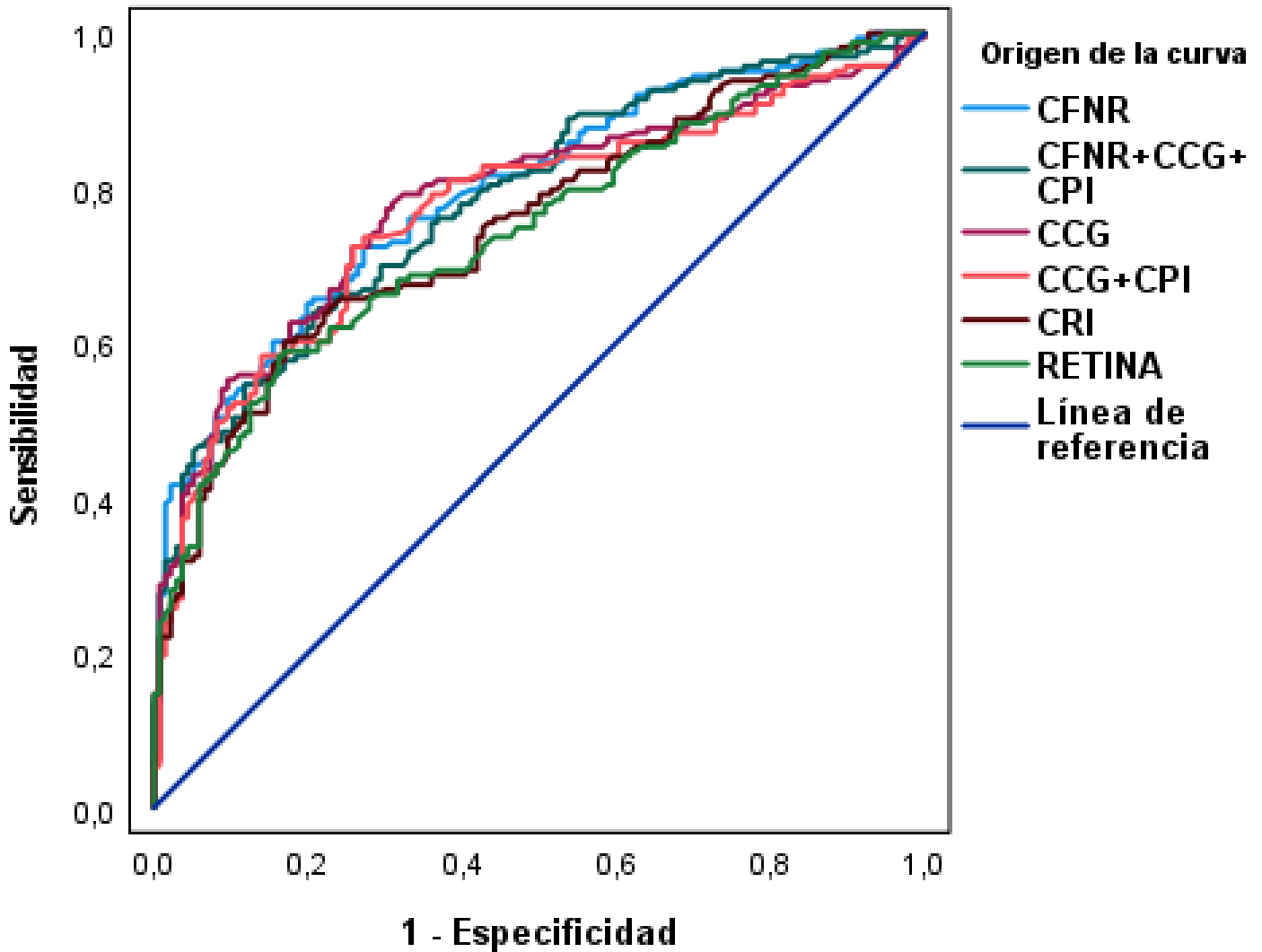


Figura 39. ABC de las capas en el plano horizontal.

5.6 COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES MEDIOS ENTRE LAS CAPAS EN EL PLANO INCLINADO

En el plano inclinado (Tabla 15), los resultados de las comparaciones de los índices medios entre las capas mostraron que el ABC de la RETINA completa fue significativamente inferior con respecto a las capas mCFNR, mCFNR+mCCG+mCPI. De igual forma, el ABC de la capa CRI fue significativamente inferior con respecto a las capas mCFNR y mCFNR+mCCG+mCPI. Por último, el ABC de la capa mCCGCPI fue significativamente inferior con respecto a la capa mCCG. En la Figura 40 se muestran las ABC de las capas.

	ABC (IC 95%)	P-valores comparaciones dos a dos					
		CFNR	CFNR+CCG+CPI	CCG	CCG+CPI	CRI	RETINA
RETINA COMPLETA	0,752 (0,698 - 0,806)						-
mCFNR	0,796 (0,746 - 0,845)	-	0,302	0,576	0,238	0,021	0,021
mCCG	0,784 (0,732 - 0,836)			-	0,004	0,125	0,087
mCFNR+mCCG+mCPI	0,785 (0,734 - 0,835)		-	0,973	0,313	0,041	0,035
mCCGCPI	0,770 (0,717 - 0,824)				-	0,442	0,353
mCRI	0,755 (0,701 - 0,809)					-	0,608

Tabla 15. Comparación del ABC entre las capas del plano inclinado.

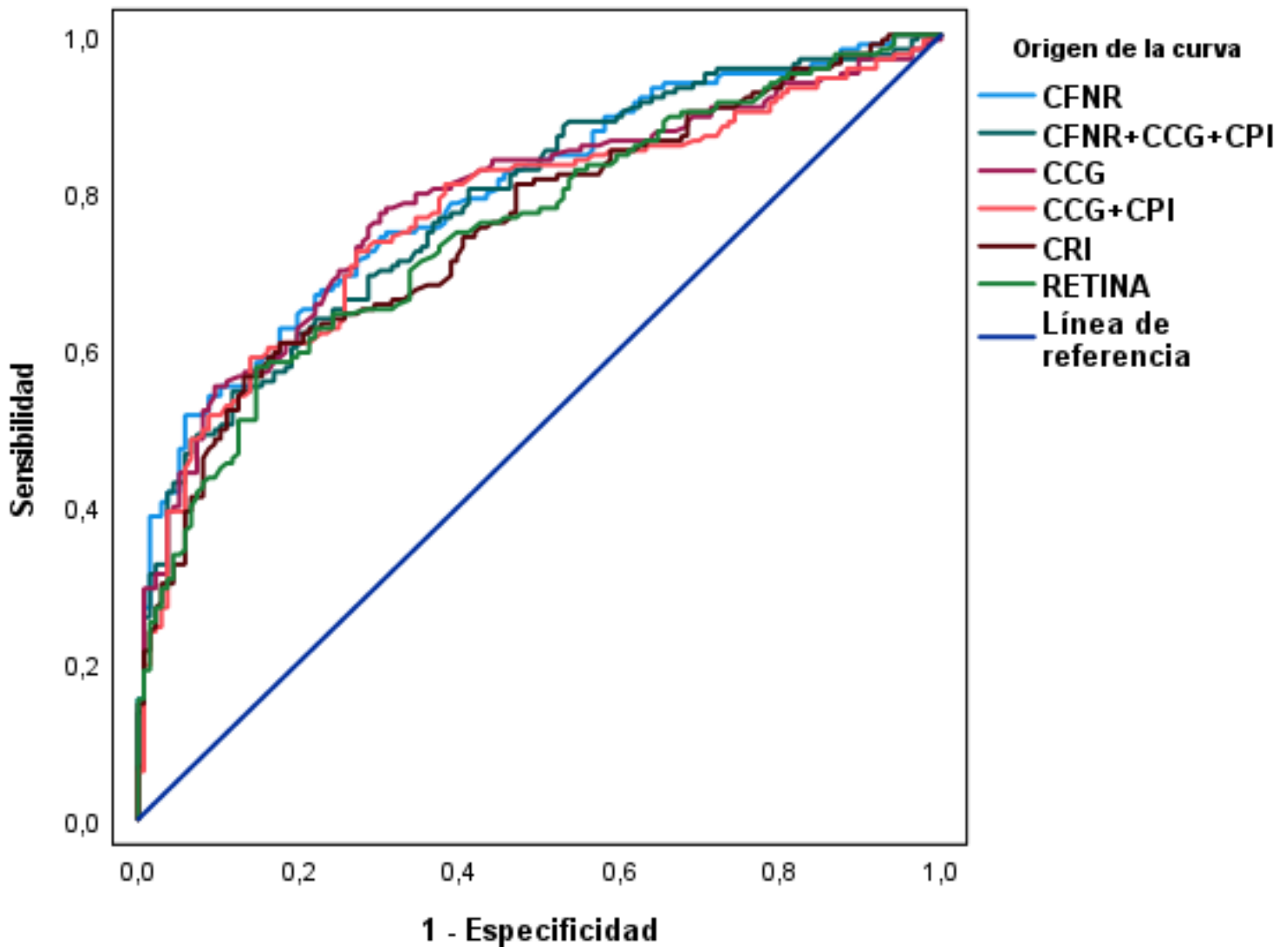


Figura 40. ABC de las capas en el plano inclinado.

5.7 PUNTOS DE CORTE E ÍNDICES DE CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

Una vez determinadas las ABC de cada una de las capas se eligió el valor de espesor (punto de corte) para clasificar a un paciente, de forma que si su espesor está por debajo del punto de corte seleccionado el paciente será clasificado como enfermo. El criterio de selección de dicho punto se ha basado en seleccionar el punto en el que la sensibilidad y especificidad son lo más iguales y altas posible. Tras la selección del valor en cada una de las capas se calcularon índices de validez diagnóstica. En la tabla 16 se muestran los resultados.

Capa	Punto corte	Especificidad % (IC95%)	Sensibilidad % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)
RETINA COMPLETA	286,00	64,42 (56,76 - 72,07)	74,26 (66,55 - 81,98)	75 (67,47 - 82,53)	63,52 (55,73 - 71,32)
mCFNR	52,24	71,17 (63,9 - 78,43)	72,79 (64,95 - 80,64)	75,82 (68,71 - 82,93)	67,81 (59,89 - 75,73)
mCCG	32,40	71,17 (63,9 - 78,43)	72,79 (64,95 - 80,64)	75,82 (68,71 - 82,93)	67,81 (59,89 - 75,73)
mCFNR+mCCG+mCPI	96,21	66,26 (58,69 - 73,82)	74,26 (66,55 - 81,98)	75,52 (68,13 - 82,92)	64,74 (56,93 - 72,56)
mCCGCPI	62,85	72,39 (65,22 - 79,56)	72,79 (64,95 - 80,64)	76,13 (69,1 - 83,16)	68,75 (60,83 - 76,67)
mCRI	210,50	65,03 (57,4 - 72,66)	72,06 (64,15 - 79,97)	73,61 (66,07 - 81,16)	63,23 (55,31 - 71,14)

IC: intervalo de confianza. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo

Tabla 16. Puntos de corte e índices de capacidad diagnóstica de las capas.

El mayor índice de validez diagnóstica del glaucoma en esta investigación, es decir, la mayor capacidad para detectar correctamente la presencia de glaucoma, se encuentra en la mCCGCPI, seguida por mCFNR y mCCG que poseen el mismo VPP y VVN. En tercera posición se encuentran el complejo de células ganglionares maculares y la retina completa en todo su conjunto, también con el mismo VPP.

DISCUSIÓN

En esta investigación se ha estudiado la rentabilidad diagnóstica del software PP de la Spectralis SD-OCT con el cubo macular 8x8 inclinado automáticamente en el eje disco-fóvea a 7° y la cuadrícula horizontalizada en el espesor de CFNR, CCG, CRI, CRE, retina completa, complejo de células ganglionares (CFNR + CCG + CPLI), complejo formado por CPE + CNE y complejo formado por CCGCPI en el área macular de sujetos sanos y glaucomatosos.

Para ello, se ha evaluado topográficamente el efecto de los diferentes estados en los grosores de las diferentes capas intrarretinianas intentando encontrar la capacidad diagnóstica de los distintos cambios, se ha valorado si clínicamente es más rentable considerar la cuadrícula horizontalizada o inclinada según el eje disco-fóvea y se ha hallado un índice global en cada una de las capas estudiadas, tanto con la cuadrícula inclinada como con la cuadrícula horizontalizada, encontrando la capa con mayor capacidad diagnóstica.

Las capacidades diagnósticas de los diferentes patrones topográficos obtenidos se han calculado mediante curvas ROC (curva característica operativa del receptor).

Finalmente, se ha determinado qué capacidad diagnóstica tiene cada una de las capas y combinaciones de capas estudiadas tras la selección de un punto de corte, en base a la sensibilidad y la especificidad, para detectar correctamente la presencia de glaucoma.

En una búsqueda bibliográfica extensa no ha sido encontrado otro estudio que siga una metodología similar a esta tesis, aparte de una investigación llevada a cabo entre otros por la doctoranda Álvarez-Sarrión. En ella los autores compararon la capacidad diagnóstica del espesor del complejo de células ganglionares con la cuadrícula 8x8 del algoritmo de polo posterior inclinada a 7° y horizontalizada para distinguir entre ojos sanos y glaucomatosos (Del-Rio-Vellosillo y cols., 2021)

6.1 EVALUACIÓN DE LA ANATOMÍA RETINIANA SEGÚN LA ORIENTACIÓN DEL ALGORITMO DE ESTUDIO

Existen diferentes estudios precedentes a esta investigación respecto a evaluación de la anatomía retiniana con las OCT disponibles en el mercado tras la modificación de la orientación establecida por los diferentes softwares que los componen.

Valverde-Megías y cols., (2014), realizaron un estudio en el que se analizó cómo influye el eje disco-fóvea (o su ángulo) en la estimación del grosor la capa de RNFL peripapilar utilizando la tecnología FoDi, que establece automáticamente el eje fóvea-disco y orienta los valores de grosor RNFL peripapilar en relación al mismo para evitar artefactos de rotación. Tras realizar la estimación de CFNR automática inicial, la posición de la fóvea (y por tanto del eje) se desplazó de forma manual hacia arriba y hacia abajo para generar conjuntos de imágenes de estudio alternativos. Posteriormente se compararon los grosores obtenidos inicialmente con el eje fóvea-disco que se obtuvo automáticamente y el eje fóvea-disco manualmente modificado. Los autores concluyeron que un alineamiento inadecuado puede afectar las estimaciones de los sectores de la pCFNR con diferencias de hasta 46 micras y, por tanto, un incorrecto alineamiento puede provocar un error en la interpretación de la prueba y en el diagnóstico del paciente.

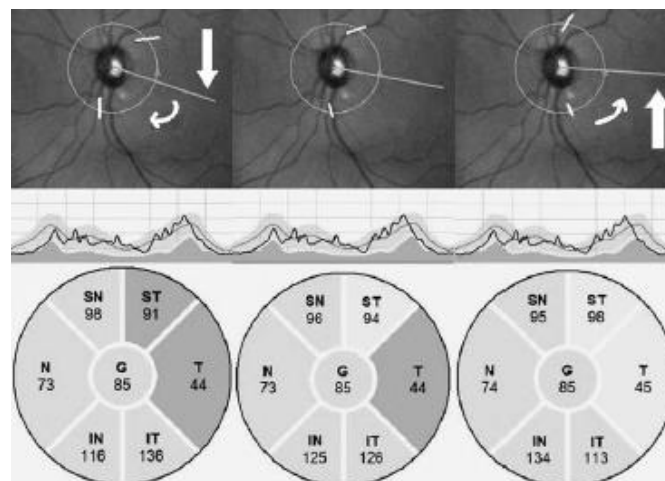


Figura 41. La figura central indica los grosores con el eje fóvea-disco adecuado. Obsérvese el cambio de grosores en los cuadrantes según se desplace hacia arriba o hacia abajo manualmente dicho eje. Tomado de Valverde-Megías y cols. (2014).

De forma independiente Amini y cols., (2014), Resch y cols., (2015), Mwanza y cols., (2016) y posteriormente Tuncer y cols., (2018), compararon los valores CFNR peripapilares orientados según un eje horizontal estándar y orientados según el eje disco-fóvea.

Estos autores determinaron que había pequeñas diferencias significativas en los valores de los cuadrantes de la pCFNR y mayores diferencias en sectores horarios. Sin embargo, al analizar la capacidad discriminativa de estos cambios para el diagnóstico del glaucoma, no encontraron justificado emplear el eje fóvea-disco en lugar del eje horizontal estándar. Además, Jonas y cols., (2015), en un estudio observacional corroboraron que el ángulo fóvea-disco influencia marcadamente la distribución del patrón pCFNR, sugiriendo que este factor debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico del glaucoma. La diferencia entre el eje horizontal y anatómico podría afectar a la medida en el grosor de la CFNR, lo que puede conducir a errores en el diagnóstico del glaucoma (Tuncer y cols., 2018).

En contraposición, Choi y cols., (2014), no encontraron diferencias en los grosores de la pCFNR al ajustar con el eje fóvea-disco en un estudio realizado con ojos miópicos.

En otro tipo de estrategia de la OCT como es la medición de la distancia mínima desde la abertura de la membrana de Bruch a la membrana limitante interna, también se han evidenciado cambios significativos en distintos sectores de medición al ajustar el eje fóvea-disco en relación al eje horizontal (He y cols., 2014).

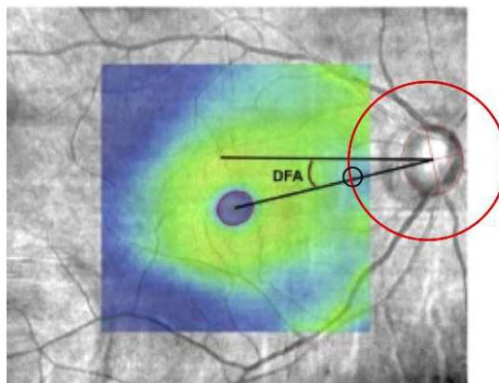


Figura 42. Imagen de OCT donde se muestra el eje horizontal estándar y el eje disco-fóvea. Tomado de Amini y cols., (2014).

Alluwimi y cols., (2018), utilizaron el software de análisis de asimetría de polo posterior (AAPP) para estudiar el daño glaucomatoso, utilizaron los 9° centrales de la cuadrícula 8x8 y la dividieron en tres zonas para realizar el análisis. Además, tuvieron en cuenta el rafe temporal, pues varía entre sujetos. Para ello analizaron el cubo macular no solo en el eje disco-fóvea, si no que orientaron las celdas temporales a la fóvea con la línea horizontal. Los resultados entre ambas orientaciones fueron similares, lo que indica que el ángulo del rafe tiene leve impacto, al menos en este estudio. Los resultados para discriminar pacientes con glaucoma fueron satisfactorios, pero este enfoque diagnóstico que desarrollaron los autores debe justificarse con más investigaciones.

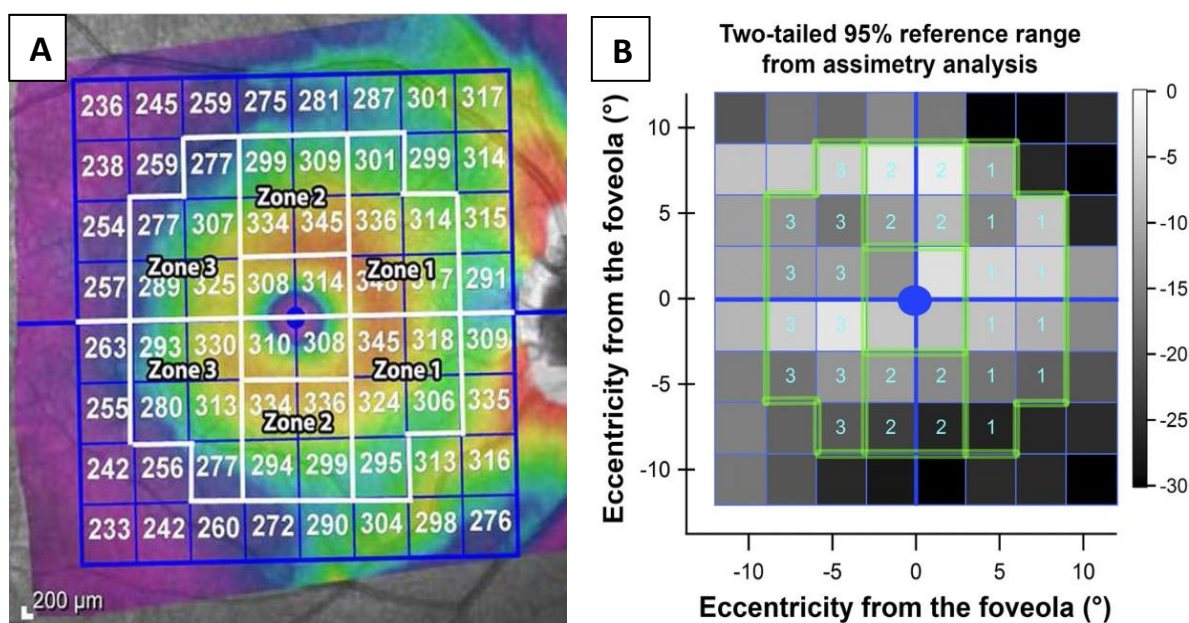


Figura 43. A) Cubo macular y mapa de espesor de la Spectralis SD-OCT con las delimitaciones por zonas realizadas para su estudio por Alluwimi y cols., B) Mapa de asimetría obtenido con el cubo macular de la Spectralis SD-OCT. La asimetría se clasifica en una escala de grises donde el gris más oscuro indica una retina más delgada y el blanco indica el mismo grosor de la retina. Imagen obtenida de Alluwimi y cols., (2018).

En un estudio similar a esta tesis, Mayama y cols., (2015), evaluaron la capacidad diagnóstica del glaucoma temprano mediante la horizontalización de la cuadrícula. Sin embargo, a excepción del estudio en dos planos diferentes, la metodología empleada fue diferente. Los participantes fueron asiáticos, en contraposición a los de esta investigación que han sido íntegramente

caucásicos. Se valoró el espesor de la mCFNR, mCCGCPI y la retina completa utilizando un área macular de 6 x 6 milímetros. Dividieron el área de análisis en hemirretina superior e inferior, obteniendo de cada hemirretina el ABC de dos cuadrantes 4x4, mientras que en este estudio se ha obtenido un índice global medio a partir de cada celda en cada una de las segmentaciones estudiadas.

Compararon estos resultados con la capacidad de detección del glaucoma tras la compensación de la inclinación estándar de la cuadrícula con la línea disco-fóvea. La exploración con OCT se llevó a cabo utilizando un OCT-1000 Mark II tridimensional (3D) (Topcon, Inc., Tokio, Japón). La horizontalización de la cuadrícula se realizó mediante la reconfiguración de las cuadrículas en paralelo con la línea que conecta el centro del disco óptico y la fóvea.

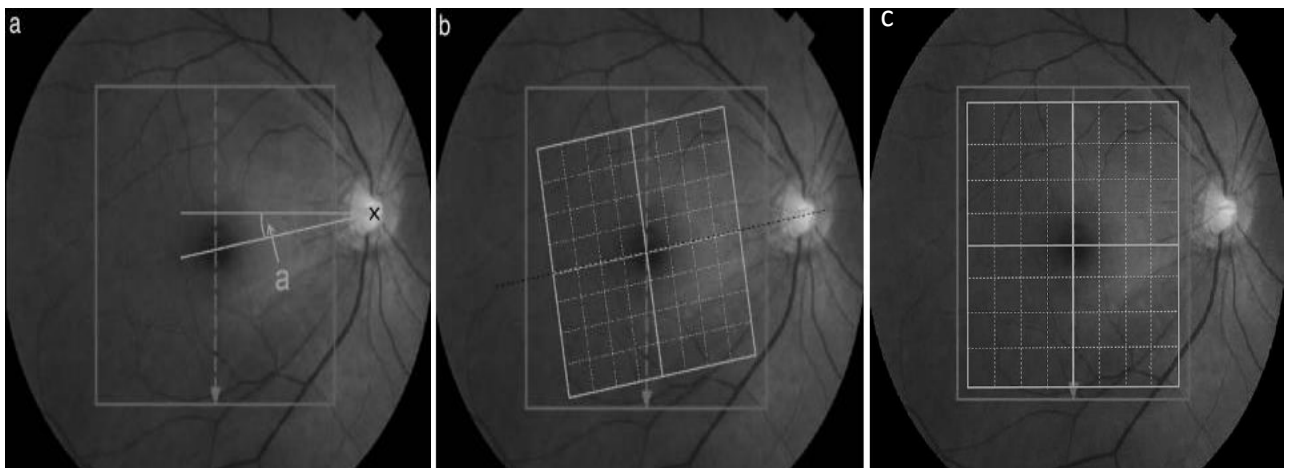


Figura 44. (a) Ejemplo de la línea disco-fóvea y línea horizontal. El ángulo “a” indica la inclinación de la línea disco-fóvea. (b) Cubo macular 8x8 inclinado en la línea disco-fóvea. (c) Cubo macular 8x8 horizontalizado. Imágenes obtenidas de Mayama y cols., (2015).

A continuación, se muestra una figura (Figura 45) donde se compara la sensibilidad y la especificidad para la detección del glaucoma con y sin compensación de la inclinación de la línea disco-fóvea.

Conditions (8 × 8 grids)	Macular Inner Retinal Layer	Compensation, -	Compensation, +
Three contiguous grids outside the 0.5th percentile cutoff	GCC	0.94/0.94	0.94/0.94
Three contiguous grids outside the 1st percentile cutoff	GCC	0.92/0.97	0.91/0.96
Three contiguous grids outside the 1st percentile cutoff	mRNFL	0.93/0.94	0.93/0.94
Three contiguous grids outside the 2.5th percentile cutoff	mRNFL	0.97/0.96	0.95/0.94

Figura 45. Comparación de la sensibilidad/ especificidad para la detección del glaucoma con y sin compensación de la inclinación de la línea disco-fóvea. Los valores indican la sensibilidad/especificidad. “Compensation (-)” indica la no compensación de la inclinación disco-fóvea y “Compensation (+)” indica la compensación de la línea disco-fóvea. Tabla obtenida de Mayama y cols., (2015).

Al igual que en los hallazgos encontrados en esta tesis, la compensación de la inclinación estándar de la línea disco-fóvea no afectó significativamente la capacidad de diagnóstico en los sujetos estudiados. Por lo tanto, según estos autores, no parece que la compensación de la inclinación en la línea disco-fóvea ofrezca ventajas claras.

6.2 EVIDENCIA SOBRE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE GLAUCOMA EN MÁCULA

Existen numerosos estudios precedentes a este dónde se ha evaluado la precisión diagnóstica de las diferentes capas retinianas a nivel macular mediante diferentes métodos.

Los hallazgos de Martínez de la casa, JM y cols., (2014), al igual que los nuestros, indicaron la capacidad de discriminación entre sujetos sanos y glaucomatosos que proporciona la medida del grosor macular de la CFNR con respecto a otras mediciones de la capa interna de la retina. Destacaron que las diferencias de grosor detectadas podrían reflejar la degeneración del axón que ocurre durante la progresión del glaucoma, y que conducirá posteriormente a la muerte de las CGR. Rao HL y cols., (2012), afirmaron que los parámetros obtenidos en la CRI son tan válidos como CFNR para detectar el glaucoma temprano, el sesgo de este estudio es que se trata de un grupo de sujetos de raza hindú, por lo que se tendría que evaluar si los resultados son reproducibles a otros grupos étnicos. Sin embargo, nuestros resultados, que se han realizado

con pacientes de raza caucásica, han arrojado una mayor capacidad diagnóstica en mCFNR que en CRI en su conjunto.

En un estudio donde utilizaron el protocolo pCFNR, el círculo ETDRS y un software de segmentación, Pazos y cols., (2017), obtuvieron resultados maculares con una alta capacidad diagnóstica cuando se evaluaron juntas mCFNR, mCCG y mCPI, aunque no superaron a la pCFNR. En esta tesis, la precisión diagnóstica del complejo de células ganglionares ni siquiera ha sido superior al de la mCFNR. Al respecto, Khanal y cols., (2016), sugirieron que podría deberse a que la mácula contiene regiones que no son sensibles a los cambios estructurales glaucomatosos, por lo que considerar el grosor macular general probablemente conduciría a una sensibilidad inferior.

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores al encontrar una mayor capacidad diagnóstica de pacientes con glaucoma en el grosor de las capas internas de la mácula que en el espesor total (Tan y cols., 2009; Nakatani y cols., 2011).

Nouri-Mahdavi y cols., (2013), evaluaron la capacidad para discriminar ojos con glaucoma perimétrico temprano de ojos sanos con el software Cirrus HD-OCT mediante la comparación del grosor macular de la CCG y CPI con el grosor circumpapilar de CFNR. Sus hallazgos confirmaron que los parámetros maculares internos funcionaron tan bien como los parámetros que proporcionaron la CFNR. Además, los autores indicaron que los datos maculares y los de la CFNR pueden mejorar el rendimiento de la SD-OCT en la detección del glaucoma temprano. Sin embargo, la medida del conjunto CCGCPI más la retina externa no mejoró la detección del glaucoma. La capacidad diagnóstica de mCCGCPI en esta investigación también ha resultado inferior.

Kim y cols., (2017 (b)), indicaron que el glaucoma afecta preferentemente al complejo de células ganglionares formado por la CFNR, CCG y CPI, por lo que el adelgazamiento de pCFNR, mCFNR, mCCG y mCPI es progresivo e indicativo del deterioro que se produce en estos pacientes (Chen y cols., 2019). Nuestros resultados sitúan al complejo de células ganglionares maculares por detrás de mCFNR en cuanto a capacidad diagnóstica. Sin embargo, Hwang y cols., (2014), no encontraron defectos glaucomatosos en mapas de la CCG obtenidos con

Cirrus HD-OCT en ojos con glaucoma cuando la distancia angular entre la fovea y el daño en la CFNR era grande, lo que debe tenerse en cuenta al diagnosticar el glaucoma temprano mediante estos mapas. Además, en otro estudio llevado a cabo por Medeiros y cols., (2005), donde se evaluó la detección de glaucoma mediante la medida del espesor macular con OCT, en concreto con Stratus-OCT, también encontraron una capacidad de diagnóstico limitada para diferenciar los ojos sanos de los glaucomatosos. No ocurre así en nuestros hallazgos donde sí que se ha encontrado capacidad diagnóstica para el glaucoma en diferentes capas de la retina. Además, Budenz y cols., (2005), demostraron que las mediciones de grosor de la CFNR con Stratus-OCT pueden ser útiles para distinguir los ojos normales de los glaucomatosos, al menos en aquellos que tienen defectos en el campo visual. En su estudio muestran un resumen de diferentes estudios longitudinales de precisión diagnóstica de glaucoma, en todos los estudios el dispositivo utilizado por los diferentes autores es SD-OCT.

Destacamos que todos los autores realizaron el escaneo diagnóstico en su mayoría sobre el NO, CFNR, mCFNR y la mácula. Además, informaron de una pérdida media mayor de grosor de CFNR en sujetos con discos ópticos glaucomatosos en comparación con los normales, y una detección precoz de la progresión glaucomatosa mediante la medición del volumen de pérdida global y focal de CCG en comparación con los parámetros CFNR, el promedio de CCG y la cabeza del NO. Por lo que se consideró ampliamente que los espesores de las capas internas de la retina, incluidas CFNR, CCG y CPI, disminuyen significativamente en los pacientes con GPAA (Mwanza y cols., 2014; Sakamoto y cols., 2010; Tan y cols., 2008).

Lee y cols., (2017), analizaron los cambios de grosor de la CPI en OCT encontrando un adelgazamiento significativamente más rápido en pacientes con glaucoma en progresión que en pacientes con glaucoma estable, por lo que determinan que esta medida puede ser útil para evaluar la progresión del glaucoma de manera objetiva y cuantitativa. Sin embargo, aunque nuestros resultados indican cambios en el grosor de CPI, no han proporcionado una capacidad diagnóstica relevante ni superior a otras capas, cuestionando incluirla en las medidas predictoras de sujetos con posible GPAA.

6.3 METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE GLAUCOMA EN MÁCULA EN LA BIBLIOGRAFÍA

6.3.1. MODELO ESQUEMÁTICO DE DAÑO GLAUCOMATOSO

Hood y cols., (2013 (b)), realizaron un modelo esquemático de los defectos del campo visual en la mácula superponiendo los mapas obtenidos en OCT a campos visuales. Para mejorar la sensibilidad y especificidad, la información topográfica de los campos visuales se ha de combinar con de las imágenes de OCT (Hood y Raza, 2014(b)), analizando el grosor de la CFNR y CCG de los cubos de escaneo tanto del disco óptico como de la mácula (Hood y cols., 2015) (Hood, 2017).

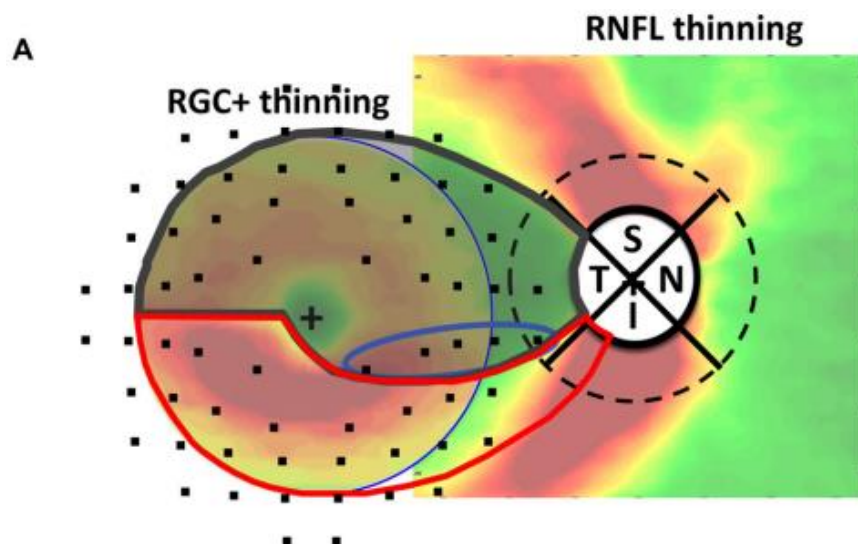


Figura 46. Modelo esquemático que predice los defectos arqueados del daño macular inicial la “isla central” que queda preservada relativamente en la mácula en pacientes con glaucoma avanzado. A: Modelo esquemático de adelgazamiento de la CCG, CPI y CFNR en el glaucoma superpuesto a los puntos de un campo visual con la estrategia 10-2, tras la corrección del desplazamiento de las CGR. Imagen obtenida de Hood y cols., (2013 (a)).

Como se puede observar, la predicción de defectos de daño glaucomatoso macular obtenida por Hood coincide con las celdas de mayor capacidad diagnóstica (celdas en color rojo) obtenidas en esta tesis.

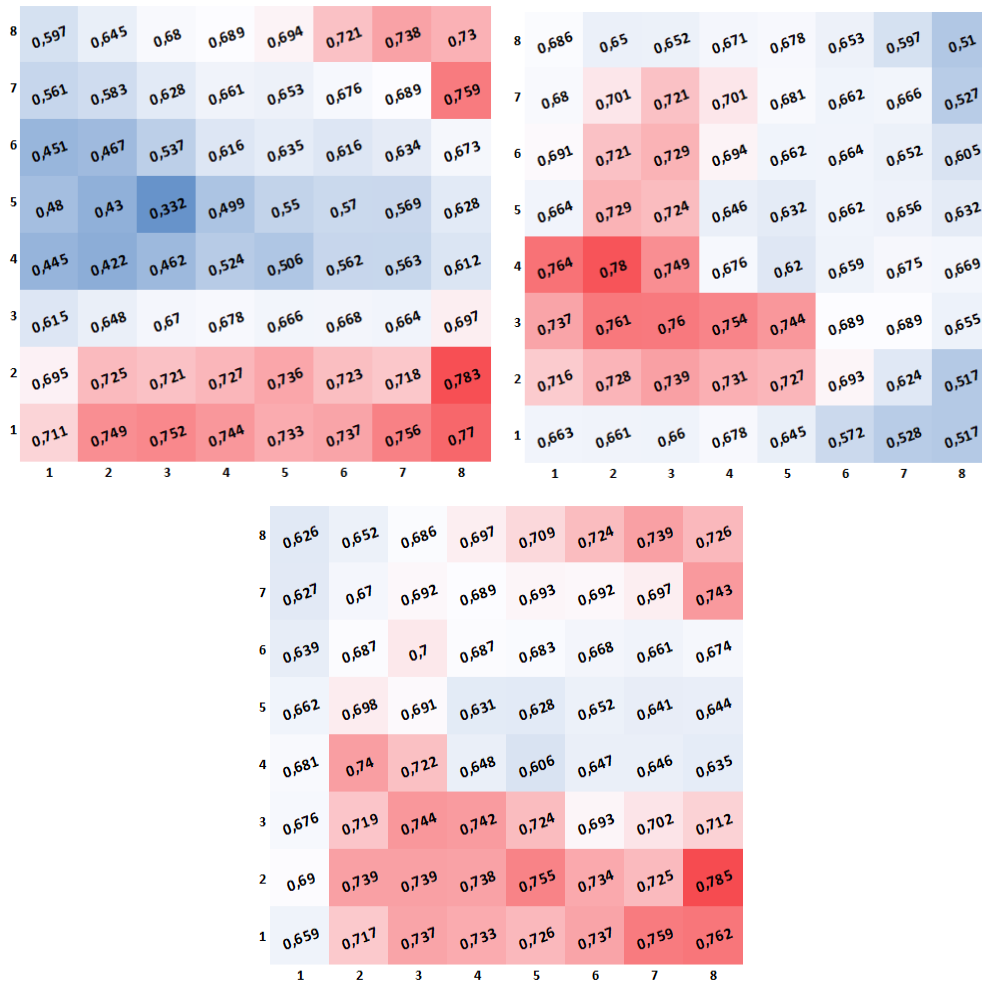


Figura 47. Arriba a la izquierda, mapa de calor de las áreas bajo la curva de la mCFNR con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7°. Arriba a la derecha, mapa de calor de las áreas bajo la curva de la mCCG mapa de calor de las áreas bajo la curva. Abajo, mapa de calor de las áreas bajo la curva del complejo de células ganglionares maculares con la cuadrícula de PP 8X8 de la Spectralis SD-OCT inclinada a 7°.

Los autores comprobaron como el modelo esquemático de daño glaucomatoso predice la ubicación de los defectos locales y generalizados de los cuadrantes temporal e inferior del disco óptico, además, el modelo explica que los defectos, su gravedad, profundidad y cercanía a la fijación, son más comunes en el campo visual superior (correspondiente al área macular inferior) en comparación con los defectos del campo visual inferior (correspondiente al área macular superior). Por lo tanto, concluyeron que las medidas obtenidas con la OCT de la mCFNR, mCCGCPI ayudan a la identificación de los defectos y a la interpretación de las pruebas de campo visual 24-2 y 10-2 (Hood y cols., 2014 (a)).

De este modo, el modelo esquemático proporciona una base para comprender por qué el daño macular y perimacular son comunes en el glaucoma temprano (Hood, 2017). Estos datos son lo que condujeron a plantear la capacidad diagnóstica que podría proporcionar el cubo macular al horizontalizarlo, pues de ese modo se abarca un mayor cuadrante inferonasal.

6.3.2. MAPAS DE PROBABILIDAD

Tsamis y cols., (2020), trabajaron en el desarrollo de un programa objetivo y automático que compara topográficamente las regiones anormales de los mapas de probabilidad obtenidas mediante OCT con las del CV en ojos con glaucoma temprano, y de este modo evaluar la concordancia estructura-función. Los mapas de probabilidad obtenidos mediante OCT (Atlantis; Topcon, Inc., Tokio, Japón) de la CFNR más la CPI fueron “rotados” al meridiano horizontal para que se correspondiera la retina superior con el CV superior y la inferior con el CV inferior. Se extrajeron los valores de probabilidad de espesor tanto de los escaneos “rotados” como los no rotados. Aunque la diferencia entre ambos resultados no fue significativa, para la evaluación de la concordancia estructura-función se utilizaron los resultados de los escaneos “rotados” pues su rendimiento fue mejor.

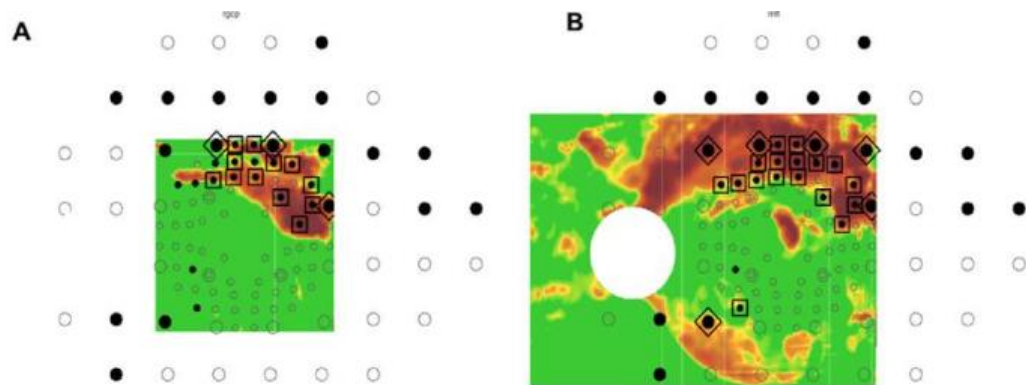


Figura 48. Mapas de probabilidad (A, B) Gráficas de probabilidad RGC+ y RNFL, respectivamente, con las ubicaciones 24-2 y 10-2 superpuestas como círculos grandes (24-2) y pequeños (10-2). Un círculo relleno (negro) indica una ubicación anormal de CV. La escala de probabilidad del mapa OCT varía continuamente de verde ($P > 10\%$) a rojo oscuro ($P < 0,1\%$). Las ubicaciones encerradas en los símbolos grandes indican un acuerdo estructura-función anormal para las ubicaciones 24-2 (rombos) y 10-2 (cuadrados). Obtenido de Tsamis y cols., (2020).

Aunque Bussel y cols., (2014), indicaron que la OCT carece del rendimiento diagnóstico necesario para el cribado del glaucoma en la población general, otros autores como Shin y cols., (2018), o Tsamis y cols., (2020), señalaron el uso de mapas de OCT como un enfoque objetivo para evaluar los patrones topográficos de adelgazamiento progresivo en CCG y CPI en ojos glaucomatosos. Según estos autores, comprender los patrones específicos y las secuencias de daño macular puede proporcionar información importante en el control de la progresión glaucomatosa.

6.3.3. DISMINUCIÓN DEL GROSOR INTRARRETINIANO

La progresión del GPPA conlleva a la disminución del grosor intrarretiniano. La edad avanzada, entre otros, es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la patología, aumentando la prevalencia con la edad (Kanski y cols., 2012; Mantravadi y cols., 2015; Jonas y cols., 2017). Es por ello que los grupos a estudio en esta tesis, sujetos sanos y sujetos glaucomatosos, no son proporcionales con respecto a la edad, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos, siendo el grupo de sanos más joven que el de los glaucomatosos.

Según Johnson y cols., (1998), es probable que la isquemia producida en el NO debido al GPAA se relacione con un fallo de autorregulación que empeora con la edad. Además, se ha observado la disminución de los cambios compensatorios en el drenaje del humor acuoso con la edad (Wang y cols., 2017).

La segmentación macular para la medida del espesor de la CCG y CFNR tiene un alto potencial para la cuantificación objetiva del daño macular glaucomatoso (Ishikawa y cols., 2005; Kim y cols., 2016) comparable con el grosor de pCFNR según algunos autores. Además, se encontró la misma capacidad predictiva de CCG y CFNR en pacientes con glaucoma perimétrico frente a sujetos sanos (Barua y cols., 2016).

Wang y cols., (2009), usando segmentación manual y con las exploraciones de la OCT en el meridiano horizontal, ya observaron que la reducción del espesor

local de la CCG mostraba concordancia con la pérdida local de sensibilidad del CV.

El adelgazamiento de las diferentes capas retinianas de ojos glaucomatosos está ubicado en diferentes zonas retinianas, es decir, siguen patrones diferentes ya observados en estudios anteriores y encontrados también en esta tesis.

Guedes y cols., (2003), atribuyeron la pérdida de grosor retiniano a las células ganglionares y a las fibras nerviosas de la retina, advirtiendo además que no parece que la capa de fotorreceptores disminuya en grosor en el glaucoma, al igual que han indicado los resultados de esta investigación. Como también se ha podido comprobar en los resultados de esta tesis, las capas con mayor capacidad diagnóstica son mCFNR y mCCG. En contraposición, Chen y cols., (2017), indicaron que el GPAA también afectó a la capa de fotorreceptores y al EPR externo, además, Fan y cols., (2011), tras medir la capa de fotorreceptores en pacientes glaucomatosos con la SD-OCT concluyeron que el daño glaucomatoso puede implicar un cambio estructural en la capa de fotorreceptores tras encontrar diferencias significativas de grosor foveal en la CNE entre el grupo de sujetos normales y sujetos con glaucoma. Sugieren que el engrosamiento foveal puede deberse, entre otras, a la infiltración de células gliales o células inflamatorias y a la deposición de la matriz extracelular. Wang y cols., (2009), concluyeron, al igual que nosotros, que la CFNR y la CCG en la mácula eran más delgadas en pacientes con glaucoma que en sujetos sanos, mientras que el grosor de la CNI y la capa de fotorreceptores fue similar en ambos grupos.

Para Bambo y cols., (2018), cuyo estudio utilizó para el análisis del espesor retiniano el círculo del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS), las capas internas de la mácula, sobre todo el sector temporal de mCCG, tuvieron una buena capacidad para diagnosticar el glaucoma. Aunque los datos obtenidos en esta memoria han coincidido, los resultados de análisis del área bajo la curva de estos autores son superiores, tanto en el índice global obtenido de mCCG como en el valor del ABC obtenido en cada una de las celdas del cubo macular.

Sin embargo, en otro estudio, García-Medina y cols., (2020), concluyeron que el protocolo de AAPP 8x8 es superior que el protocolo ETDRS en la evaluación de la capacidad diagnóstica para diferenciar entre hipertensión ocular y GPAA.

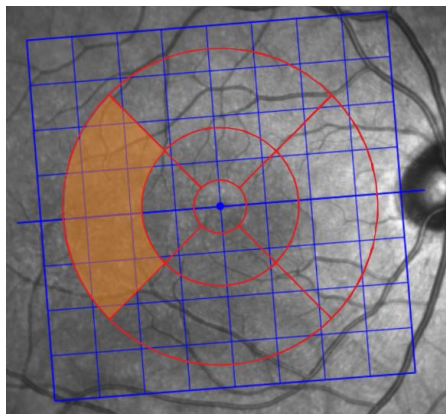


Figura 49. Protocolo de polo posterior representado en azul. Protocolo ETDRS representado en rojo. Un sector del protocolo ETDRS (resaltado en naranja) incluye varias celdas del protocolo del polo posterior 8x8. El protocolo del polo posterior de 8x8 está inclinado a lo largo del eje disco-fóvea. Imagen obtenida de García-Medina y cols., (2020).

Chen y cols., (2019), sugirieron la importancia de la comparación del grosor de la CCG entre los diferentes sectores parafoveales, ya que el glaucoma suele comenzar con un adelgazamiento localizado de las CCG, de este modo se evaluaría con precisión la asimetría de las células ganglionares. En su estudio, el mejor parámetro de asimetría de las mCCG fue el índice de asimetría IT/SN, el cual puede ser un nuevo parámetro para detectar cambios estructurales tempranos en el glaucoma preperimétrico.

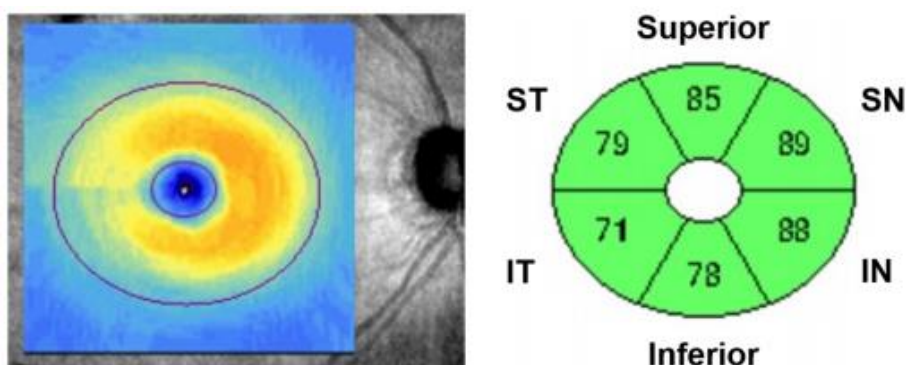


Figura 50. Grosor regional de CCG y CPI divididos en 6 sectores en forma de cuña adquirido por el protocolo macular de Cirrus HD-OCT con su cubo de 200 x 200. Imagen obtenida de Chen MJ., y cols., (2019).

El grosor de la mácula en todas sus regiones, como hemos podido comprobar en este estudio, es asimétrico. Know y cols., (2019), indicaron que la relación entre el grosor promedio de mCCGCPI en el sector temporal y en el sector nasal fue menor en los ojos dominantes que en los no dominantes. Ooto y cols., (2011), también concluyeron, al igual que nosotros, que el grosor de la CCG fue significativamente menor en la región temporal en comparación con la región nasal de la mácula, además, realizaron mapas de grosor que mostraron simetría vertical para todas las capas, incluidas las capas internas de la retina. Por otro lado, indicaron que existen variaciones significativas en los grosores retinianos maculares medidos en ojos sanos con SD-OCT según sexo y edad, parámetros que han de tenerse en cuenta en el estudio de enfermedades retinianas y glaucoma.

Los resultados de esta tesis coinciden con numerosos estudios, indican que el grosor segmentado de la capa interna de la retina macular tiene un mayor rendimiento diagnóstico que el grosor macular total y es similar (aunque no mejor) que el grosor pCFNR en el diagnóstico del glaucoma (Leung y cols., 2005; Medeiros y cols., 2005; Sung y cols., 2012 (b)).

La mayoría de los estudios de OCT que evalúan las capas internas de la retina en la mácula han demostrado una precisión diagnóstica similar al grosor de pCFNR, a pesar de ello, hasta la fecha aún se desconocía cómo el análisis aislado de la mCCG mejora la capacidad diagnóstica glaucomatosa (Ishikawa y cols., 2005; Leung y cols., 2005; Tan y cols., 2009; Seong y cols., 2010; Nakatani y cols., 2011; Francoz y cols., 2014; Pazos y cols., 2017; Bambo y cols., 2018). En esta tesis, tras realizar el análisis de mCCG de forma aislada, se ha comprobado como su capacidad diagnóstica no es superior a la de otras capas retinianas utilizando como método de evaluación el AAPP con el cubo macular 8x8 de la SD-OCT.

6.4 CAPACIDAD DIAGNÓSTICA Y ELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE

La curva ROC traza la tasa de verdaderos positivos o proporción de individuos enfermos que poseen una prueba diagnóstica positiva (sensibilidad) frente a su tasa de falsos positivos (1-especificidad), es decir, muestra la relación entre la

sensibilidad y la especificidad o proporción de individuos sin la enfermedad que poseen una prueba diagnóstica negativa o normal. En esta tesis se ha calculado el ABC, que proporciona información sobre la precisión diagnóstica general (Vetter y cols, 2018; Lu y cols., 2008).

El ABC es una medida del poder discriminatorio de la prueba. Una prueba perfecta tendría un ABC de 1; una prueba sin poder discriminatorio tendría un ABC de 0,5 (Weedon y cols., 2006; Janssens y cols., 2004).

El análisis de las curvas ROC es un método estadístico que establece la precisión diagnóstica de las pruebas que usan escalas continuas con la intención de determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y la especificidad más alta y valorar la capacidad que tiene una prueba diagnóstica de diferenciar sujetos sanos de sujetos enfermos. Por tanto, la sensibilidad y la especificidad representan la validez de una prueba diagnóstica (Vizcaino-Salazar y cols., 2017).

Swets, (1988), interpretó los resultados en función de los valores obtenidos, teniendo en cuenta también el objeto de estudio. De este modo, si el valor del área está comprendido entre 0.5 y 0.7 se considera una capacidad diagnóstica baja, si el valor está entre 0.7 y 0.9 la capacidad diagnóstica es regular-alta (dependiendo de lo que estemos estudiando) y si es superior a 0.9 la capacidad diagnóstica de la prueba es alta.

En esta tesis se exigió un ABC de $\geq 0,70$ para considerar una buena precisión diagnóstica.

Las capas de la retina externa no mostraron capacidad diagnóstica con los criterios establecidos en esta tesis.

Son numerosos los estudios que han demostrado que los parámetros de grosor macular y CFNR son reproducibles, con alta sensibilidad diagnóstica y especificidad para discriminar entre ojos sanos y ojos glaucomatosos (Bussel y cols., 2014; Mayama y cols., 2015; Pazos y cols., 2017; Rolle y cols., 2016). La metodología empleada en cada uno de ellos es diferente a la que se ha llevado a cabo en esta investigación, por lo que no es posible comparar los resultados obtenidos.

Role y cols., (2016), dividieron por cuadrantes tanto la rejilla de AAPP como los resultados del CV para obtener así ABC globales y hacer una comparación estructura-función.

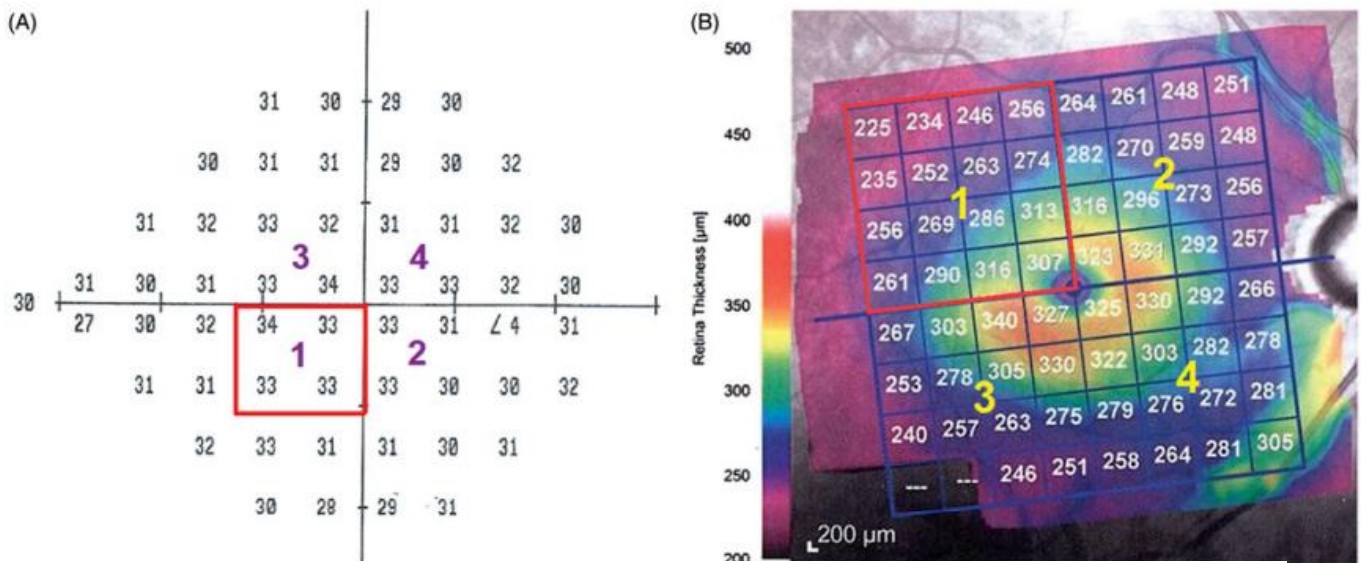


Figura 51. El mapa PAA corresponde al CV. (A) Entre los 52 puntos de prueba del patrón central 24-2, los 4X4 puntos centrales corresponden al mapa de grosor del polo posterior del SPECTRALIS SD-OCT. Se divide esa área en 4 cuadrantes y se promedian los valores. (B) Se promediaron los valores de grosor de la retina de dieciséis celdas cuadradas adyacentes en la cuadrícula 8x8 del mapa de grosor del polo posterior. Cada cuadrante se numeró del 1 al 4: temporal superior = 1, nasal superior = 2, temporal inferior = 3 y nasal inferior = 4. Se dieron los mismos números a las áreas coincidentes en el CV. Imagen obtenida de Rolle T. y cols., (2016).

Aunque utilizaron una metodología diferente, como se puede observar en la siguiente figura, (figura 52), la sensibilidad y especificidad seleccionada por los autores es semejante a la de esta investigación.

Sectors	AROC	SD¥	95%C.I.§	p*	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	+LR	-LR
GHT									
Total	0.75	0.05	[0.63–0.80]	<0.0001	≤290.25	70.00	72.73	2.57	0.41
S	0.75	0.05	[0.63–0.80]	<0.0001	≤293.12	71.25	63.64	1.96	0.45
I	0.76	0.05	[0.66–0.83]	<0.0001	≤292.81	75.00	63.64	2.06	0.39
1	0.78	0.05	[0.69–0.86]	<0.0001	≤273.25	72.73	74.07	2.81	0.37
2	0.78	0.05	[0.69–0.86]	<0.0001	≤308.12	78.79	70.37	2.66	0.30
3	0.76	0.05	[0.66–0.84]	<0.0001	≤272.81	69.70	70.37	2.35	0.43
4	0.82	0.05	[0.72–0.89]	<0.0001	≤301.81	75.76	74.07	2.92	0.33
GSS2									
Total	0.73	0.06	[0.63–0.82]	0.0004	≤286.03	61.11	82.61	3.51	0.47
S	0.73	0.06	[0.63–0.82]	0.0008	≤297.12	74.44	60.87	1.90	0.42
I	0.74	0.06	[0.64–0.82]	<0.0001	≤290.27	70.00	73.91	2.68	0.41
1	0.79	0.05	[0.70–0.90]	<0.0001	≤273.93	72.86	69.57	2.39	0.39
2	0.79	0.06	[0.70–0.90]	<0.0001	≤308.12	75.71	69.57	2.49	0.35
3	0.79	0.05	[0.69–0.87]	<0.0001	≤273.87	72.86	73.91	2.79	0.37
4	0.81	0.05	[0.71–0.89]	<0.0001	≤301.93	74.29	73.91	2.85	0.35

Figura 52. Valores ABC (AROC), desviación estándar, intervalo de confianza del 95 %, significación estadística, mejor balance de sensibilidad-especificidad, razón de verosimilitud positiva (+LR), razón de verosimilitud negativa (-LR). Imagen obtenida de Rolle T. y cols., (2016).

La elección del valor de punto de corte o umbral debe basarse en la importancia relativa de la sensibilidad frente a la especificidad de la prueba diagnóstica en particular. Burgueño y cols., (1995), realizaron una revisión sistemática donde indicaron los postulados de Galen y Gambino, (1975), que revelaron cual ha de ser la elección práctica de los puntos de corte para obtener la sensibilidad y especificidad adecuadas a las características de una prueba diagnóstica, la patología estudiada y las condiciones reales de la comunidad. Son los siguientes:

1. *Se elige la mayor sensibilidad posible cuando: a) la enfermedad sea grave y no pueda pasar inadvertida; b) la enfermedad sea tratable, y c) los resultados falsos positivos no supongan un traumatismo psicológico o económico en los individuos examinados.*
2. *Se elige la mayor especificidad posible cuando: a) la enfermedad sea importante pero difícil de curar o incurable, y b) el hecho de conocer que no se padece la enfermedad tiene una importancia sanitaria y psicológica.*
3. *Debe utilizarse una prueba con alto valor predictivo positivo cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda tener consecuencias graves.*

4. Se desea un valor global elevado cuando: a) la enfermedad sea importante pero curable, y b) tanto los falsos positivos como los falsos negativos supongan un traumatismo y conlleven consecuencias graves.

Para la elección de los puntos de corte de este estudio se siguió el cuarto postulado.

6.5 VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

El valor predictivo positivo es la proporción de individuos con una prueba diagnóstica positiva que presentan la enfermedad, mientras que el valor predictivo negativo es la proporción de individuos con una prueba diagnóstica negativa que no presentan la enfermedad. Por tanto, estos valores representan la seguridad de una prueba diagnóstica (Vizcaino-Salazar y cols., 2017).

Cuando se realiza una prueba a un enfermo se espera un resultado positivo verdadero (VP), aunque hay casos en los que se obtienen negativos a pesar de ser enfermos, estos se denominan falsos negativos (FN). De igual forma sucede con los sanos, en los que tendremos verdaderos negativos (VN) y falsos positivos (FP). Es por ello que es necesario conocer bien las características de las pruebas diagnósticas para apoyar en ellas las decisiones clínicas (Molina-Arias y cols., 2013).

Vizcaino-Salazar califica una prueba diagnóstica en función cuatro parámetros:

- excelente (mayor o igual al 95%)
- buena (entre 80% y 94%),
- regular (entre 50% y 79%)
- mala (menor del 50%)

Según los cuales, y en función a los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, la capacidad diagnóstica de la cuadrícula de PP de la Spectralis SD-OCT quedaría clasificada como una prueba que ofrece un resultado “regular” en la discriminación de pacientes glaucomatosos con unos resultados entre el 75 y el 76,13% en las capas más predictivas.

LIMITACIONES ENCONTRADAS EN EL
DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO Y
FUTURAS LÍNEAS DE ESTUDIO

7. LIMITACIONES ENCONTRADAS EN EL DESARROLLO DE ESTE ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este estudio presenta varias limitaciones a considerar:

Los valores predictivos y la llamada precisión diagnóstica general, no se pueden generalizar fácilmente más allá de la población de estudio en la que se estimaron (Vetter y cols., 2018). Los grupos de sujetos, tanto sanos como glaucomatosos, están formados por pacientes caucásicos con GPAA, por lo que no pueden extrapolarse los resultados a otras etnias. Además, debido a los criterios de reclutamiento no se han podido considerar sujetos de la misma edad.

Esta investigación es un estudio transversal, por lo que, debido a su naturaleza, no permite estudiar cambios progresivos del GPAA.

Además, en el presente estudio no se diferencia el grado de glaucoma, lo que puede afectar a los valores globales obtenidos. Para disminuir el sesgo y aumentar la precisión diagnóstica, la línea de investigación debería continuar por la segregación de los diferentes niveles de gravedad, de este modo se podrían determinar las zonas y capas afectadas en función de la progresión y clasificación de la enfermedad.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Tanto por los patrones de los mapas de calor como por los resultados de las comparaciones de los índices globales, la capacidad diagnóstica de las segmentaciones estudiadas es similar cuando se considera el cubo macular 8X8 inclinado a 7° u horizontalizado.
2. El grosor de las capas de la retina externa no parece de utilidad para la discriminación entre sujetos sanos y sujetos con glaucoma.
3. Las segmentaciones que mayor rentabilidad diagnóstica ofrecen en la discriminación del glaucoma son, por este orden, mCFNR, seguida respectivamente de mayor a menor por el complejo de células ganglionares maculares, mCCG, mCCGCPI, mCRI y la retina macular en su conjunto.
4. El cubo macular 8x8 del software de polo posterior en Spectralis SD-OCT ofrece una buena capacidad diagnóstica en diferentes capas y combinaciones de capas de la retina interna como método complementario a otras medidas para el diagnóstico del GPAA.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Alluwimi, M. S., Swanson, W. H., & King, B. J. (2018). Identifying Glaucomatous Damage to the Macula. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 95(2), 96–105. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001166>.

- ❖ Álvarez-Sarrión, A. (2018). ¿La alineación del disco-fóvea afecta a los resultados del grosor macular en la capa de fibras nerviosas de la retina, capa de células ganglionares, capa plexiforme interna y capas externas de la retina medidos por la cuadrícula de polo posterior en Spectralis SD-OCT? Un estudio en pacientes sanos, hipertensos y glaucomatosos. Trabajo Fin de Máster. Máster en Optometría Clínica, 2017-2018. Universidad de Murcia. Murcia.

- ❖ Amini, N., Nowroozizadeh, S., Cirineo, N., Henry, S., Chang, T., Chou, T., Coleman, A. L., Caprioli, J., & Nouri-Mahdavi, K. (2014). Influence of the disc-fovea angle on limits of RNFL variability and glaucoma discrimination. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(11), 7332–7342. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14962>.

- ❖ Asrani, S., Rosdahl, J. A., & Allingham, R. R. (2011). Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 129(9), 1205–1211. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.242>.

- ❖ Bach, M., & Hoffmann, M. B. (2018). Calculation and plotting of retinal nerve fiber paths based on Jansonius et al. 2009/2012 with an R program. *Data in brief*, 18, 66–68. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.02.065>.

- ❖ Bagga, H., Greenfield, D. S., & Knighton, R. W. (2005). Macular symmetry testing for glaucoma detection. *Journal of glaucoma*, 14(5), 358–363. <https://doi.org/10.1097/01.ijg.0000176930.21853.04>.

- ❖ Ballae Ganeshrao, S., Turpin, A., Denniss, J., & McKendrick, A. M. (2015). Enhancing Structure-Function Correlations in Glaucoma with Customized Spatial Mapping. *Ophthalmology*, 122(8), 1695–1705. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.021>.

- ❖ Bambo, M. P., Cameo, B., Hernandez, R., Fuentemilla, E., Güerri, N., Ferrandez, B., Polo, V., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2018). Diagnostic ability of inner macular layers to discriminate early glaucomatous eyes using vertical and horizontal B-scan posterior pole protocols. *PloS one*, 13(6), e0198397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198397>.

- ❖ Barua, N., Sitaraman, C., Goel, S., Chakraborti, C., Mukherjee, S., & Parashar, H. (2016). Comparison of diagnostic capability of macular ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer among primary open angle glaucoma, ocular hypertension, and normal population using Fourier-domain optical coherence tomography and determining their functional correlation in Indian population. *Indian journal of ophthalmology*, 64(4), 296–302. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.182941>.

- ❖ Bedggood, P., Tanabe, F., McKendrick, A. M., & Turpin, A. (2016). Automatic identification of the temporal retinal nerve fiber raphe from macular cube data. *Biomedical optics express*, 7(10), 4043–4053. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.004043>.

- ❖ Bowd, C., Zangwill, L. M., Weinreb, R. N., Medeiros, F. A., & Belghith, A. (2017). Estimating Optical Coherence Tomography Structural Measurement Floors to Improve Detection of Progression in Advanced Glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 175, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.11.010>.

- ❖ Budenz, D. L., Michael, A., Chang, R. T., McSoley, J., & Katz, J. (2005). Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology*, 112(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.06.039>.

- ❖ Burgueño, M. J., García-Bastos, J. L., & González-Buitrago, J. M. (1995). Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas [ROC curves in the evaluation of diagnostic tests]. *Medicina clinica*, 104(17), 661–670.
- ❖ Bussel, I. I., Wollstein, G., & Schuman, J. S. (2014). OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *The British journal of ophthalmology*, 98 Suppl 2(Suppl 2), ii15–ii19. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304326>.
- ❖ Castañeda R, Jiménez J, Iriarte MJ. (2014) Concepto de sospecha de glaucoma de ángulo abierto: definición, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Mex Oftalmol.*; 88 (4): 153-160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mexoft.2014.02.001>.
- ❖ Chauhan, B. C., Sharpe, G. P., & Hutchison, D. M. (2014). Imaging of the temporal raphe with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 121(11), 2287–2288. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.023>.
- ❖ Chen, H. Y., Wang, T. H., Lee, Y. M., & Hung, T. J. (2005). Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography and its correlation with visual field defects in early glaucoma. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 104(12), 927–934.
- ❖ Chen, M. J., Yang, H. Y., Chang, Y. F., Hsu, C. C., Ko, Y. C., & Liu, C. J. (2019). Diagnostic ability of macular ganglion cell asymmetry in Preperimetric Glaucoma. *BMC ophthalmology*, 19(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1019-4>.
- ❖ Chen, Q., Huang, S., Ma, Q., Lin, H., Pan, M., Liu, X., Lu, F., & Shen, M. (2017). Ultra-high resolution profiles of macular intra-retinal layer thicknesses and associations with visual field defects in primary open angle glaucoma. *Scientific reports*, 7, 41100. <https://doi.org/10.1038/srep41100>.
- ❖ Chen T. C. (2009). Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 107, 254–281.

- ❖ Chen, T. C., Hoguet, A., Junk, A. K., Nouri-Mahdavi, K., Radhakrishnan, S., Takusagawa, H. L., & Chen, P. P. (2018). Spectral-Domain OCT: Helping the Clinician Diagnose Glaucoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 125(11), 1817–1827. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.008>.
- ❖ Choi, J. A., Kim, J. S., Park, H. Y., Park, H., & Park, C. K. (2014). The foveal position relative to the optic disc and the retinal nerve fiber layer thickness profile in myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(3), 1419–1426. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13604>.
- ❖ Choi, Y. J., Jeoung, J. W., Park, K. H., & Kim, D. M. (2013). Glaucoma detection ability of ganglion cell-inner plexiform layer thickness by spectral-domain optical coherence tomography in high myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(3), 2296–2304. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10530>.
- ❖ Curcio, C. A., & Allen, K. A. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *The Journal of comparative neurology*, 300(1), 5–25. <https://doi.org/10.1002/cne.903000103>.
- ❖ Daneshvar, R., Yarmohammadi, A., Alizadeh, R., Henry, S., Law, S. K., Caprioli, J., & Nouri-Mahdavi, K. (2019). Prediction of Glaucoma Progression with Structural Parameters: Comparison of Optical Coherence Tomography and Clinical Disc Parameters. *American journal of ophthalmology*, 208, 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.06.020>.
- ❖ Dave, P., & Shah, J. (2015). Diagnostic accuracy of posterior pole asymmetry analysis parameters of spectralis optical coherence tomography in detecting early unilateral glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*, 63(11), 837–842. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.171965>.
- ❖ de Moraes, C. G., Liebmann, J. M., Medeiros, F. A., & Weinreb, R. N. (2016). Management of advanced glaucoma: Characterization and monitoring. *Survey of ophthalmology*, 61(5), 597–615. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.03.006>.

- ❖ Del-Rio-Vellosillo, M., Álvarez-Sarrión, A., Lopez-Bernal, MD., Rubio-Velazquez, E., Pinazo-Duran, MD., Garcia-Medina, JJ. (2021); Comparison of diagnosis accuracy of the ganglion cell complex thickness in the 7-degree inclined versus horizontalized 8x8 grid of the posterior pole algorithm to distinguish between healthy and glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*;62(8):2462.

- ❖ Denniss, J., Turpin, A., & McKendrick, A. M. (2019). Relating optical coherence tomography to visual fields in glaucoma: structure-function mapping, limitations and future applications. *Clinical & experimental optometry*, 102(3), 291–299. <https://doi.org/10.1111/cxo.12844>.

- ❖ Fan, N., Huang, N., Lam, D. S., & Leung, C. K. (2011). Measurement of photoreceptor layer in glaucoma: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Journal of ophthalmology*, 2011, 264803. <https://doi.org/10.1155/2011/264803>.

- ❖ Folgar, F. A., Toth, C. A., DeCroos, F. C., Girach, A., Pakola, S., & Jaffe, G. J. (2012). Assessment of retinal morphology with spectral and time domain OCT in the phase III trials of enzymatic vitreolysis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(11), 7395–7401. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10379>.

- ❖ Francis, B. A., Singh, K., Lin, S. C., Hodapp, E., Jampel, H. D., Samples, J. R., & Smith, S. D. (2011). Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 118(7), 1466–1480. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.028>.

- ❖ Francoz, M., Fenolland, J. R., Giraud, J. M., El Chehab, H., Sendon, D., May, F., & Renard, J. P. (2014). Reproducibility of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurement with cirrus HD-OCT in normal, hypertensive and glaucomatous eyes. *The British journal of ophthalmology*, 98(3), 322–328. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302242>.

- ❖ Galen, Robert S., Raymond Gambino, S.R. Ed. *Ilustrada* (1975). *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses*. Editor: Wiley.

- ❖ García-Feijoó, J., Júlvez, L.P. Manual de oftalmología. (2012). Elsevier España.

- ❖ García-Medina, J. J., Del-Rio-Vellosillo, M., Palazón-Cabanes, A., Tudela-Molino, M., Gómez-Molina, C., Guardiola-Fernández, A., & Villegas-Pérez, M. P. (2018). Mapping the thickness changes on retinal layers segmented by spectral-domain optical coherence tomography using the posterior pole program in glaucoma. Mapeo de los cambios de grosor en el glaucoma de las capas retinianas maculares segmentadas usando el programa de polo posterior de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 93(6), 263–273. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.010>.

- ❖ Garcia-Medina, J.J., Del-Rio-Vellosillo, M., Palazon-Cabanes, A., Alvarez-Sarrión, A., Martinez-Campillo, L., Zanon-Moreno, V., Pinazo-Duran, M.D., Villegas-Perez, M.P. (2020). Diagnostic ability of the thickness of the macular inner retinal layers as measured by 8x8 posterior pole and ETDRS protocols to differentiate between ocular hypertension and early primary-open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(7):3901.

- ❖ Garcia-Medina, J. J., Rotolo, M., Rubio-Velazquez, E., Pinazo-Duran, M. D., & Del-Rio-Vellosillo, M. (2021). Macular Structure-Function Relationships of All Retinal Layers in Primary Open-Angle Glaucoma Assessed by Microperimetry and 8 × 8 Posterior Pole Analysis of OCT. *Journal of clinical medicine*, 10(21), 5009. <https://doi.org/10.3390/jcm10215009>.

- ❖ Garg, A., Hood, D. C., Pensec, N., Liebmann, J. M., & Blumberg, D. M. (2018). Macular Damage, as Determined by Structure-Function Staging, Is Associated With Worse Vision-related Quality of Life in Early Glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 194, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.011>.

- ❖ Ghassabi, Z., Nguyen, A. H., Amini, N., Henry, S., Caprioli, J., & Nouri-Mahdavi, K. (2018). The Fovea-BMO Axis Angle and Macular Thickness Vertical Asymmetry Across The Temporal Raphe. *Journal of glaucoma*, 27(11), 993–998. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001077>.

- ❖ Guedes, V., Schuman, J. S., Hertzmark, E., Wollstein, G., Correnti, A., Mancini, R., Lederer, D., Voskanyan, S., Velazquez, L., Pakter, H. M., Pedut-Kloizman, T., Fujimoto, J. G., & Mattox, C. (2003). Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*, 110(1), 177–189. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01564-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01564-6).

- ❖ He, L., Ren, R., Yang, H., Hardin, C., Reyes, L., Reynaud, J., Gardiner, S. K., Fortune, B., Demirel, S., & Burgoyne, C. F. (2014). Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PloS one*, 9(3), e92225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092225>.

- ❖ Hodapp, E., Parrish, R.K. and Anderson, D.R. (1993) *Clinical Decisions in Glaucoma*. Ed. Illustrada. Mosby.

- ❖ Hoffmann, E. M., Schmidtman, I., Siouli, A., Schuster, A. K., Beutel, M. E., Pfeiffer, N., & Lamparter, J. (2018). The distribution of retinal nerve fiber layer thickness and associations with age, refraction, and axial length: the Gutenberg health study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 256(9), 1685–1693. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3991-z>.

- ❖ Hong, E. H., Shin, Y. U., Kang, M. H., Cho, H., & Seong, M. (2018). Wide scan imaging with swept-source optical coherent tomography for glaucoma diagnosis. *PloS one*, 13(4), e0195040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195040>.

- ❖ Hood, D. C., Anderson, S. C., Wall, M., Raza, A. S., & Kardon, R. H. (2009). A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurements. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(9), 4254–4266. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2697>.

- ❖ Hood, D. C., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Odel, J. G., Greenstein, V. C., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2011) (a). Initial arcuate defects within the central 10 degrees in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(2), 940–946. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5803>.
- ❖ Hood, D. C., & Raza, A. S. (2011) (b). Method for comparing visual field defects to local RNFL and RGC damage seen on frequency domain OCT in patients with glaucoma. *Biomedical optics express*, 2(5), 1097–1105. <https://doi.org/10.1364/BOE.2.001097>.
- ❖ Hood, D. C., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Johnson, C. A., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2012). The Nature of Macular Damage in Glaucoma as Revealed by Averaging Optical Coherence Tomography Data. *Translational vision science & technology*, 1(1), 3. <https://doi.org/10.1167/tvst.1.1.3>.
- ❖ Hood, D. C., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2013) (a). Glaucomatous damage of the macula. *Progress in retinal and eye research*, 32, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.003>.
- ❖ Hood, D. C., Wang, D. L., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Liebmann, J. M., & Ritch, R. (2013). The locations of circumpapillary glaucomatous defects seen on frequency-domain OCT scans. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(12), 7338–7343. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12680>.
- ❖ Hood, D. C., Slobodnick, A., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Teng, C. C., & Ritch, R. (2014) (a). Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(2), 632–649. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13130>.
- ❖ Hood, D. C., & Raza, A. S. (2014) (b). On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *The British journal of ophthalmology*, 98 Suppl 2(Suppl 2), ii1–ii9. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305156>.
- ❖ Hood, D. C., Fortune, B., Mavrommatis, M. A., Reynaud, J., Ramachandran, R., Ritch, R., Rosen, R. B., Muhammad, H., Dubra, A., & Chui, T. Y. (2015). Details of

Glaucomatous Damage Are Better Seen on OCT En Face Images Than on OCT Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Maps. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(11), 6208–6216. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17259>.

- ❖ Hood, D. C., De Cuir, N., Blumberg, D. M., Liebmann, J. M., Jarukasetphon, R., Ritch, R., & De Moraes, C. G. (2016). A Single Wide-Field OCT Protocol Can Provide Compelling Information for the Diagnosis of Early Glaucoma. *Translational vision science & technology*, 5(6), 4. <https://doi.org/10.1167/tvst.5.6.4>.
- ❖ Hood D. C. (2017). Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Progress in retinal and eye research*, 57, 46–75. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.002>.
- ❖ Hood, D. C., & De Moraes, C. G. (2018). Four Questions for Every Clinician Diagnosing and Monitoring Glaucoma. *Journal of glaucoma*, 27(8), 657–664. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001010>.
- ❖ Hou, H. W., Lin, C., & Leung, C. K. (2018). Integrating Macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer and Parapapillary Retinal Nerve Fiber Layer Measurements to Detect Glaucoma Progression. *Ophthalmology*, 125(6), 822–831. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.12.027>.
- ❖ Hu, H., Li, P., Yu, X., Wei, W., He, H., & Zhang, X. (2021). Associations of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer and Optic Nerve Head Parameters with Visual Field Sensitivity in Advanced Glaucoma. *Ophthalmic research*, 64(2), 310–320. <https://doi.org/10.1159/000510572>.
- ❖ Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., & Puliavito, C. A. (1991). Optical coherence tomography. *Science (New York, N.Y.)*, 254(5035), 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>.

- ❖ Hwang, Y. H., Jeong, Y. C., Kim, H. K., & Sohn, Y. H. (2014). Macular ganglion cell analysis for early detection of glaucoma. *Ophthalmology*, 121(8), 1508–1515. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.019>.

- ❖ Hwang, Y. H., Ahn, S. I., & Ko, S. J. (2015). Diagnostic ability of macular ganglion cell asymmetry for glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology*, 43(8), 720–726. <https://doi.org/10.1111/ceo.12545>.

- ❖ Ishikawa, H., Stein, D. M., Wollstein, G., Beaton, S., Fujimoto, J. G., & Schuman, J. S. (2005). Macular segmentation with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46(6), 2012–2017. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0335>.

- ❖ Jansonius, N. M., Nevalainen, J., Selig, B., Zangwill, L. M., Sample, P. A., Budde, W. M., Jonas, J. B., Lagrèze, W. A., Airaksinen, P. J., Vonthein, R., Levin, L. A., Paetzold, J., & Schiefer, U. (2009). A mathematical description of nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. *Vision research*, 49(17), 2157–2163. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.04.029>.

- ❖ Jansonius, N. M., Schiefer, J., Nevalainen, J., Paetzold, J., & Schiefer, U. (2012). A mathematical model for describing the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human eye: average course, variability, and influence of refraction, optic disc size and optic disc position. *Experimental eye research*, 105, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.10.008>.

- ❖ Janssens, A. C., Pardo, M. C., Steyerberg, E. W., & van Duijn, C. M. (2004). Revisiting the clinical validity of multiplex genetic testing in complex diseases. *American journal of human genetics*, 74(3), 585–589. <https://doi.org/10.1086/382052>.

- ❖ Johnson, G.J., Minassian, D.C., Weale, R. (1998). *The Epidemiology of Eye Disease*. 1st Ed. London: Chapman & Hall; p. (159-80).

- ❖ Jonas, J. B., Aung, T., Bourne, R. R., Bron, A. M., Ritch, R., & Panda-Jonas, S. (2017). Glaucoma. *Lancet* (London, England), 390(10108), 2183–2193. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1).
- ❖ Jonas, R. A., Wang, Y. X., Yang, H., Li, J. J., Xu, L., Panda-Jonas, S., & Jonas, J. B. (2015). Optic Disc - Fovea Angle: The Beijing Eye Study 2011. *PloS one*, 10(11), e0141771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141771>.
- ❖ Kanamori, A., Nakamura, M., Escano, M. F., Seya, R., Maeda, H., & Negi, A. (2003). Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 135(4), 513–520. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02003-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02003-2).
- ❖ Kanski, J.J., Browling. Con Nishchal, K. y Pearson, A. (2012). *Oftalmología clínica*. 7ª Ed. Elsevier España.
- ❖ Kapetanakis, V. V., Chan, M. P., Foster, P. J., Cook, D. G., Owen, C. G., & Rudnicka, A. R. (2016). Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *The British journal of ophthalmology*, 100(1), 86–93. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307223>.
- ❖ Khanal, S., Davey, P. G., Racette, L., & Thapa, M. (2016). Intraeye retinal nerve fiber layer and macular thickness asymmetry measurements for the discrimination of primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Journal of optometry*, 9(2), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2015.10.002>.
- ❖ Kim, H. J., Lee, S. Y., Park, K. H., Kim, D. M., & Jeoung, J. W. (2016). Glaucoma Diagnostic Ability of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(11), 4799–4805. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19214>.
- ❖ Kim, J. H., Rabiolo, A., Morales, E., Yu, F., Afifi, A. A., Nouri-Mahdavi, K., & Caprioli, J. (2019). Risk Factors for Fast Visual Field Progression in Glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 207, 268–278. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.06.019>.

- ❖ Kim, Y. K., Ha, A., Na, K. I., Kim, H. J., Jeoung, J. W., & Park, K. H. (2017) (a). Temporal Relation between Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Loss and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*, 124(7), 1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.014>.
- ❖ nassif, Y. K., Jeoung, J. W., & Park, K. H. (2017) (b). Inferior Macular Damage in Glaucoma: Its Relationship to Retinal Nerve Fiber Layer Defect in Macular Vulnerability Zone. *Journal of glaucoma*, 26(2), 126–132. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000576>.
- ❖ Koeppen, B.M. y Stanton, B.A. Berne and Levy. *Physiology*. (2008). 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.
- ❖ Kwon, J. W., Bae, J. M., Kim, J. S., Jee, D., & Choi, J. A. (2019). Asymmetry of the macular structure is associated with ocular dominance. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 54(2), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2018.04.020>.
- ❖ Lamparter, J., Russell, R. A., Zhu, H., Asaoka, R., Yamashita, T., Ho, T., & Garway-Heath, D. F. (2013). The influence of intersubject variability in ocular anatomical variables on the mapping of retinal locations to the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(9), 6074–6082. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11902>.
- ❖ Lee, S. Y., Jeoung, J. W., Park, K. H., & Kim, D. M. (2015). Macular ganglion cell imaging study: interocular symmetry of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in normal healthy eyes. *American journal of ophthalmology*, 159(2), 315–23.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.10.032>.
- ❖ Lee, S. Y., Lee, E. K., Park, K. H., Kim, D. M., & Jeoung, J. W. (2016). Asymmetry Analysis of Macular Inner Retinal Layers for Glaucoma Diagnosis: Swept-Source Optical Coherence Tomography Study. *PloS one*, 11(10), e0164866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164866>.

- ❖ Lee, W. J., Kim, Y. K., Park, K. H., & Jeoung, J. W. (2017). Trend-based Analysis of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Changes on Optical Coherence Tomography in Glaucoma Progression. *Ophthalmology*, 124(9), 1383–1391. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.013>.

- ❖ Leite, M. T., Rao, H. L., Zangwill, L. M., Weinreb, R. N., & Medeiros, F. A. (2011). Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology*, 118(7), 1334–1339. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.029>.

- ❖ Lešták, J., Pitrová, Š., & Marešová, K. (2020). HIGHLIGHTS OF HYPERTENSIVE AND NORMOTENSIVE GLAUCOMA. HYPERTENZNÍ A NORMOTENZNÍ GLAUKOMY - NOVINKY. *Ceska a slovenska oftalmologie : casopis Ceske oftalmologicke spolecnosti a Slovenske oftalmologicke spolecnosti*, 76(5), 222–225. <https://doi.org/10.31348/2020/31>.

- ❖ Leung, C. K., Chan, W. M., Yung, W. H., Ng, A. C., Woo, J., Tsang, M. K., & Tse, R. K. (2005). Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, 112(3), 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.10.020>.

- ❖ Leung, C. K., Ye, C., Weinreb, R. N., Cheung, C. Y., Qiu, Q., Liu, S., Xu, G., & Lam, D. S. (2010). Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*, 117(2), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.061>.

- ❖ Lu, Q., & Elston, R. C. (2008). Using the optimal receiver operating characteristic curve to design a predictive genetic test, exemplified with type 2 diabetes. *American journal of human genetics*, 82(3), 641–651. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.025>.

- ❖ Lujan, B. J., Roorda, A., Croskrey, J. A., Dubis, A. M., Cooper, R. F., Bayabo, J. K., Duncan, J. L., Antony, B. J., & Carroll, J. (2015). Directional optical coherence

tomography provides accurate outer nuclear layer and henle fiber layer measurements. *Retina* (Philadelphia, Pa.), 35(8), 1511–1520. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000527>.

- ❖ Martínez-de-la-Casa, J. M., Cifuentes-Canorea, P., Berrozpe, C., Sastre, M., Polo, V., Moreno-Montañes, J., & Garcia-Feijoo, J. (2014). Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(12), 8343–8348. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15501>.
- ❖ Mantravadi, A. V., & Vadhar, N. (2015). Glaucoma. Primary care, 42(3), 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.008>.
- ❖ Mayama, C., Saito, H., Hirasawa, H., Tomidokoro, A., Araie, M., Iwase, A., Ohkubo, S., Sugiyama, K., Hangai, M., & Yoshimura, N. (2015). Diagnosis of Early-Stage Glaucoma by Grid-Wise Macular Inner Retinal Layer Thickness Measurement and Effect of Compensation of Disc-Fovea Inclination. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(9), 5681–5690. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17208>.
- ❖ Medeiros, F. A., Zangwill, L. M., Bowd, C., Vessani, R. M., Susanna, R., Jr, & Weinreb, R. N. (2005). Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 139(1), 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.069>.
- ❖ Meyer, J., Karri, R., Danesh-Meyer, H., Drummond, K., & Symons, A. (2021). A normative database of A-scan data using the Heidelberg Spectralis Spectral Domain Optical Coherence Tomography machine. *PloS one*, 16(7), e0253720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253720>.
- ❖ Molina Arias, M.. (2013). Características de las pruebas diagnósticas. *Pediatría Atención Primaria*, 15(58), 169-173. <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000200013>.

- ❖ Moore, D. B., Jaffe, G. J., & Asrani, S. (2015). Retinal nerve fiber layer thickness measurements: uveitis, a major confounding factor. *Ophthalmology*, 122(3), 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.008>.

- ❖ Muñoz Negrete, F.J., Rebodella Fernández, G., Díaz Llopis, M. (2011) Tomografía de coherencia óptica. Madrid. 695. Colección: PONENCIA Oficial del Congreso. Sociedad Española de Oftalmología.

- ❖ Mwanza, J. C., Durbin, M. K., Budenz, D. L., Sayyad, F. E., Chang, R. T., Neelakantan, A., Godfrey, D. G., Carter, R., & Crandall, A. S. (2012). Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*, 119(6), 1151–1158. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.014>.

- ❖ Mwanza, J. C., Budenz, D. L., Godfrey, D. G., Neelakantan, A., Sayyad, F. E., Chang, R. T., & Lee, R. K. (2014). Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell--inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology*, 121(4), 849–854. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.044>.

- ❖ Mwanza, J. C., Lee, G., & Budenz, D. L. (2016). Effect of Adjusting Retinal Nerve Fiber Layer Profile to Fovea-Disc Angle Axis on the Thickness and Glaucoma Diagnostic Performance. *American journal of ophthalmology*, 161, 12–21.e212. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.019>.

- ❖ Mwanza, J.C., Budenz, D.L. (2019). «Glaucoma at the Center of the Earth». *Advances in Ophthalmology and Optometry*, vol. 4, agosto de 2019, pp. 211-22. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.yaoo.2019.04.017>.

- ❖ 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. *J Glaucoma*. 2011 Apr-May;20(4):252-9. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e079ed. PMID: 20520570.

- ❖ Nassif, N., Cense, B., Park, B., Pierce, M., Yun, S., Bouma, B., Tearney, G., Chen, T., & de Boer, J. (2004). In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Optics express*, 12(3), 367–376. <https://doi.org/10.1364/opex.12.000367>.

- ❖ Nema, H.V., Nema, N. (2010). *Procedimientos diagnósticos en oftalmología*. 2ª Ed. Jaypee Highlights, Panamá.

- ❖ Nieves-Moreno, M., Martínez-de-la-Casa, J. M., Morales-Fernández, L., Sánchez-Jean, R., Sáenz-Francés, F., & García-Feijoó, J. (2018). Impacts of age and sex on retinal layer thicknesses measured by spectral domain optical coherence tomography with Spectralis. *PloS one*, 13(3), e0194169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194169>

- ❖ Nouri-Mahdavi, K., Nowroozizadeh, S., Nassiri, N., Cirineo, N., Knipping, S., Giacconi, J., & Caprioli, J. (2013). Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. *American journal of ophthalmology*, 156(6), 1297–1307.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.001>.

- ❖ Ooto, S., Hangai, M., Tomidokoro, A., Saito, H., Araie, M., Otani, T., Kishi, S., Matsushita, K., Maeda, N., Shirakashi, M., Abe, H., Ohkubo, S., Sugiyama, K., Iwase, A., & Yoshimura, N. (2011). Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(12), 8769–8779. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8388>.

- ❖ Ozturker, Z. K., Munro, K., & Gupta, N. (2017). Optic disc hemorrhages in glaucoma and common clinical features. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 52(6), 583–591. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2017.04.011>.

- ❖ Park, H. Y., Shin, H. Y., Yoon, J. Y., Jung, Y., & Park, C. K. (2014). Intereye Comparison of Cirrus OCT in Early Glaucoma Diagnosis and Detecting Photographic Retinal Nerve Fiber Layer Abnormalities. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(3), 1733–1742. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15450>.

- ❖ Pastor-Jimeno, J.C., Alió Sanz, J.L., Barahona Hortelano, J.M., Fernández-Vega Sanz, L., Fernández-Vigo López, J., García Sánchez, J., Miralles de Imperial, M.F.J., Moreno-Montañés, J., Olea Vallejo, J.L., Piñero Bustamante, A., Pita Salorio, D., Zato Gómez, L.M.A., y cols., (2002). *Guiones de oftalmología. Tercera reimpresión*. McGraw-Hill Interamericana de España, S. A. U. Madrid.

- ❖ Pastor-Jimeno, J.C., Maldonado-López, M.J. (2011). *Guiones de oftalmología. 2ª Ed.* McGraw-Hill Interamericana de España S.L.

- ❖ Pazos, M., Dyrda, A. A., Biarnés, M., Gómez, A., Martín, C., Mora, C., Fatti, G., & Antón, A. (2017). Diagnostic Accuracy of Spectralis SD OCT Automated Macular Layers Segmentation to Discriminate Normal from Early Glaucomatous Eyes. *Ophthalmology*, 124(8), 1218–1228. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.03.044>.

- ❖ Perucho, M.S., Toledano, F.N. (2008). *Actualización e interpretación de las técnicas diagnósticas en oftalmología*. ENE. España.

- ❖ Rao, H. L., Babu, J. G., Addepalli, U. K., Senthil, S., & Garudadri, C. S. (2012). Retinal nerve fiber layer and macular inner retina measurements by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye (London, England)*, 26(1), 133–139. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.277>.

- ❖ Rao, H. L., Januwada, M., Hussain, R. S., Pillutla, L. N., Begum, V. U., Chaitanya, A., Senthil, S., & Garudadri, C. S. (2015). Comparing the Structure-Function Relationship at the Macula With Standard Automated Perimetry and Microperimetry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(13), 8063–8068. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17922>.

- ❖ Rao, H. L., Hussain, R. S., Januwada, M., Pillutla, L. N., Begum, V. U., Chaitanya, A., Senthil, S., & Garudadri, C. S. (2017). Structural and functional assessment of macula to diagnose glaucoma. *Eye (London, England)*, 31(4), 593–600. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.277>.

- ❖ Raza, A. S., Cho, J., de Moraes, C. G., Wang, M., Zhang, X., Kardon, R. H., Liebmann, J. M., Ritch, R., & Hood, D. C. (2011). Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 129(12), 1529–1536. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.352>.

- ❖ Resch, H., Pereira, I., Hienert, J., Weber, S., Holzer, S., Kiss, B., Fischer, G., & Vass, C. (2016). Influence of disc-fovea angle and retinal blood vessels on interindividual variability of circumpapillary retinal nerve fibre layer. *The British journal of ophthalmology*, 100(4), 531–536. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307020>.

- ❖ Rolle, T., Manerba, L., Lanzafame, P., & Grignolo, F. M. (2016). Diagnostic Power of Macular Retinal Thickness Analysis and Structure-Function Relationship in Glaucoma Diagnosis Using SPECTRALIS OCT. *Current eye research*, 41(5), 667–675. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1043134>.

- ❖ Sakamoto, A., Hangai, M., Nukada, M., Nakanishi, H., Mori, S., Kotera, Y., Inoue, R., & Yoshimura, N. (2010). Three-dimensional imaging of the macular retinal nerve fiber layer in glaucoma with spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(10), 5062–5070. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4954>.

- ❖ Schiefer, U., Papageorgiou, E., Sample, P. A., Pascual, J. P., Selig, B., Krapp, E., & Paetzold, J. (2010). Spatial pattern of glaucomatous visual field loss obtained with regionally condensed stimulus arrangements. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(11), 5685–5689. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-5067>.

- ❖ Schweitzer, C., Korobelnik, J. F., Le Goff, M., Rahimian, O., Malet, F., Rougier, M. B., Delyfer, M. N., Dartigues, J. F., & Delcourt, C. (2016). Diagnostic Performance of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Glaucoma in an Elderly Population: The ALIENOR Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(14), 5882–5891. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20104>.
- ❖ Seong, M., Sung, K. R., Choi, E. H., Kang, S. Y., Cho, J. W., Um, T. W., Kim, Y. J., Park, S. B., Hong, H. E., & Kook, M. S. (2010). Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(3), 1446–1452. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4258>.
- ❖ Shin, J. W., Sung, K. R., & Park, S. W. (2018). Patterns of Progressive Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thinning in Glaucoma Detected by OCT. *Ophthalmology*, 125(10), 1515–1525. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.052>.
- ❖ Spalton, D.J., Hitching, R.A., Hunter, P. (2006) . Atlas de oftalmología clínica. 3ª Ed. S.A. Elsevier España.
- ❖ Spectralis OCT. Software versión 5. Manual de usuario. (2009). Heidelberg Engineering.
- ❖ Stamper, R., Lieberman, M.F., Drake, M.V. Becker- Shaffer's. Diagnosis and therapy of the glaucomas. (2009). 8th Edition. Mosby Elsevier.
- ❖ Sullivan-Mee, M., Ruegg, C. C., Pensyl, D., Halverson, K., & Qualls, C. (2013). Diagnostic precision of retinal nerve fiber layer and macular thickness asymmetry parameters for identifying early primary open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 156(3), 567–577.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.037>.
- ❖ Sung, K. R., Kim, J. S., Wollstein, G., Folio, L., Kook, M. S., & Schuman, J. S. (2011). Imaging of the retinal nerve fibre layer with spectral domain optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *The British journal of ophthalmology*, 95(7), 909–914. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.186924>.

- ❖ Sung, K. R., Sun, J. H., Na, J. H., Lee, J. Y., & Lee, Y. (2012) (a). Progression detection capability of macular thickness in advanced glaucomatous eyes. *Ophthalmology*, 119(2), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.022>.
- ❖ Sung, K. R., Wollstein, G., Kim, N. R., Na, J. H., Nevins, J. E., Kim, C. Y., & Schuman, J. S. (2012) (b). Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *The British journal of ophthalmology*, 96(12), 1452–1455. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301845>.
- ❖ Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science (New York, N.Y.)*, 240(4857), 1285–1293. <https://doi.org/10.1126/science.3287615>.
- ❖ Tan, O., Li, G., Lu, A. T., Varma, R., Huang, D., & Advanced Imaging for Glaucoma Study Group (2008). Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology*, 115(6), 949–956. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.011>.
- ❖ Tan, O., Chopra, V., Lu, A. T., Schuman, J. S., Ishikawa, H., Wollstein, G., Varma, R., & Huang, D. (2009). Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 116(12), 2305–2314.e142. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.05.025>.
- ❖ Tanabe, F., Matsumoto, C., McKendrick, A. M., Okuyama, S., Hashimoto, S., & Shimomura, Y. (2018). The interpretation of results of 10-2 visual fields should consider individual variability in the position of the optic disc and temporal raphe. *The British journal of ophthalmology*, 102(3), 323–328. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309669>.
- ❖ Tham, Y. C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C. Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>.
- ❖ Traynis, I., De Moraes, C. G., Raza, A. S., Liebmann, J. M., Ritch, R., & Hood, D. C. (2014). Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10°

of the visual field. *JAMA ophthalmology*, 132(3), 291–297. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7656>.

- ❖ Tsamis, E., Bommakanti, N. K., Sun, A., Thakoor, K. A., De Moraes, C. G., & Hood, D. C. (2020). An Automated Method for Assessing Topographical Structure-Function Agreement in Abnormal Glaucomatous Regions. *Translational vision science & technology*, 9(4), 14. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.4.14>.
- ❖ Tatham, A. J., & Medeiros, F. A. (2017). Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 124(12S), S57–S65. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.015>.
- ❖ Tuncer, Z., & Altuğ, M. (2018). Does Foveal Position Relative to the Optic Disc Affect Optical Coherence Tomography Measurements in Glaucoma?. *Turkish journal of ophthalmology*, 48(4), 178–184. <https://doi.org/10.4274/tjo.56254>.
- ❖ Valverde-Megías, A., Martínez-de-la-Casa, J. M., Serrador-García, M., Larrosa, J. M., & García-Feijóo, J. (2013). Clinical relevance of foveal location on retinal nerve fiber layer thickness using the new FoDi software in spectralis optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(8), 5771–5776. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12440>.
- ❖ Vetter, T. R., Schober, P., & Mascha, E. J. (2018). Diagnostic Testing and Decision-Making: Beauty Is Not Just in the Eye of the Beholder. *Anesthesia and analgesia*, 127(4), 1085–1091. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003698>.
- ❖ Vizcaíno-Salazar, G.J. (2017). Importance of calculation of sensitivity, specificity, and other statistical parameters in the use of clinical and laboratory diagnostic tests. *Medicina & Laboratorio*; 23(07-08):365-386.
- ❖ Wang, D. L., Raza, A. S., de Moraes, C. G., Chen, M., Alhadeff, P., Jarukatsetphorn, R., Ritch, R., & Hood, D. C. (2015). Central Glaucomatous Damage of the Macula Can Be Overlooked by Conventional OCT Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Analyses. *Translational vision science & technology*, 4(6), 4. <https://doi.org/10.1167/tvst.4.6.4>.

- ❖ Wang, K., Read, A. T., Sulchek, T., & Ethier, C. R. (2017). Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Experimental eye research*, 158, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.07.011>.
- ❖ Wang, M., Hood, D. C., Cho, J. S., Ghadiali, Q., De Moraes, C. G., Zhang, X., Ritch, R., & Liebmann, J. M. (2009). Measurement of local retinal ganglion cell layer thickness in patients with glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 127(7), 875–881. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.145>.
- ❖ Weedon, M. N., McCarthy, M. I., Hitman, G., Walker, M., Groves, C. J., Zeggini, E., Rayner, N. W., Shields, B., Owen, K. R., Hattersley, A. T., & Frayling, T. M. (2006). Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS medicine*, 3(10), e374. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030374>.
- ❖ Weinreb, R. N., Aung, T., & Medeiros, F. A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311(18), 1901–1911. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3192>.
- ❖ Wilson, F.M., Blomquist, P.H. (2012). *Oftalmología Práctica*. 6ª Ed. Elsevier España.
- ❖ Wojtkowski, M., Srinivasan, V., Ko, T., Fujimoto, J., Kowalczyk, A., & Duker, J. (2004). Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Optics express*, 12(11), 2404–2422. <https://doi.org/10.1364/opex.12.002404>.
- ❖ Xu, X. Y., Xiao, H., Luo, J. Y., & Liu, X. (2019). Evaluation of spectral domain optical coherence tomography parameters in discriminating preperimetric glaucoma from high myopia. *International journal of ophthalmology*, 12(1), 58–65. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.01.09>.
- ❖ Zeimer, R., Asrani, S., Zou, S., Quigley, H., & Jampel, H. (1998). Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness

mapping. A pilot study. *Ophthalmology*, 105(2), 224–231.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)92743-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)92743-9).

- ❖ Zhang, C., Tatham, A. J., Abe, R. Y., Hammel, N., Belghith, A., Weinreb, R. N., Medeiros, F. A., Liebmann, J. M., Girkin, C. A., & Zangwill, L. M. (2016). Macular Ganglion Cell Inner Plexiform Layer Thickness in Glaucomatous Eyes with Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *PloS one*, 11(8), e0160549.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160549>.

ANEXOS

ANEXO 1. ÁREA BAJO LA CURVA, INTERVALO DE CONFIANZA AL 95% Y P-VALOR DE LAS CAPAS Y COMBINACIONES DE CAPAS ESTUDIADAS CON LA CUADRÍCULA DE POLO POSTERIOR INCLINADA A 7° Y HORIZONTALIZADA.

Tabla 17. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de fibras nerviosas (CFNR) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CFNR_1.1	0,711	0,652 - 0,769	< 0,001	0,711	0,653 - 0,77	< 0,001
CFNR_1.2	0,749	0,693 - 0,805	< 0,001	0,74	0,683 - 0,796	< 0,001
CFNR_1.3	0,752	0,697 - 0,808	< 0,001	0,763	0,709 - 0,818	< 0,001
CFNR_1.4	0,744	0,689 - 0,8	< 0,001	0,741	0,685 - 0,797	< 0,001
CFNR_1.5	0,733	0,677 - 0,79	< 0,001	0,737	0,68 - 0,793	< 0,001
CFNR_1.6	0,737	0,681 - 0,794	< 0,001	0,73	0,674 - 0,787	< 0,001
CFNR_1.7	0,756	0,702 - 0,811	< 0,001	0,758	0,703 - 0,812	< 0,001
CFNR_1.8	0,77	0,716 - 0,823	< 0,001	0,74	0,683 - 0,796	< 0,001
CFNR_2.1	0,695	0,635 - 0,756	< 0,001	0,664	0,601 - 0,726	< 0,001
CFNR_2.2	0,725	0,667 - 0,783	< 0,001	0,711	0,652 - 0,77	< 0,001
CFNR_2.3	0,721	0,662 - 0,779	< 0,001	0,72	0,661 - 0,779	< 0,001
CFNR_2.4	0,727	0,67 - 0,785	< 0,001	0,717	0,659 - 0,775	< 0,001
CFNR_2.5	0,736	0,68 - 0,793	< 0,001	0,737	0,681 - 0,794	< 0,001
CFNR_2.6	0,723	0,665 - 0,781	< 0,001	0,738	0,682 - 0,795	< 0,001
CFNR_2.7	0,718	0,66 - 0,777	< 0,001	0,735	0,678 - 0,792	< 0,001
CFNR_2.8	0,783	0,731 - 0,835	< 0,001	0,787	0,735 - 0,838	< 0,001
CFNR_3.1	0,615	0,55 - 0,679	0,001	0,543	0,477 - 0,609	0,205
CFNR_3.2	0,648	0,585 - 0,711	< 0,001	0,594	0,528 - 0,659	0,006
CFNR_3.3	0,67	0,608 - 0,731	< 0,001	0,65	0,587 - 0,713	< 0,001
CFNR_3.4	0,678	0,617 - 0,739	< 0,001	0,675	0,614 - 0,736	< 0,001
CFNR_3.5	0,666	0,604 - 0,728	< 0,001	0,669	0,608 - 0,731	< 0,001
CFNR_3.6	0,668	0,606 - 0,729	< 0,001	0,676	0,615 - 0,737	< 0,001

CFNR_3.7	0,664	0,602 - 0,725	< 0,001	0,674	0,613 - 0,735	< 0,001
CFNR_3.8	0,697	0,638 - 0,757	< 0,001	0,71	0,652 - 0,769	< 0,001
CFNR_4.1	0,445	0,379 - 0,512	0,109	0,434	0,368 - 0,5	0,054
CFNR_4.2	0,422	0,356 - 0,487	0,022	0,411	0,346 - 0,476	0,009
CFNR_4.3	0,462	0,396 - 0,528	0,268	0,371	0,307 - 0,434	< 0,001
CFNR_4.4	0,524	0,458 - 0,591	0,473	0,509	0,443 - 0,575	0,79
CFNR_4.5	0,506	0,44 - 0,572	0,86	0,503	0,436 - 0,569	0,936
CFNR_4.6	0,562	0,496 - 0,628	0,07	0,576	0,511 - 0,642	0,025
CFNR_4.7	0,563	0,497 - 0,629	0,065	0,597	0,532 - 0,662	0,004
CFNR_4.8	0,612	0,548 - 0,676	0,001	0,633	0,569 - 0,696	< 0,001
CFNR_5.1	0,48	0,414 - 0,547	0,558	0,479	0,412 - 0,545	0,528
CFNR_5.2	0,43	0,364 - 0,496	0,039	0,424	0,359 - 0,49	0,026
CFNR_5.3	0,332	0,27 - 0,394	< 0,001	0,347	0,284 - 0,41	< 0,001
CFNR_5.4	0,499	0,433 - 0,566	0,98	0,519	0,453 - 0,585	0,577
CFNR_5.5	0,55	0,485 - 0,616	0,138	0,542	0,476 - 0,608	0,218
CFNR_5.6	0,57	0,504 - 0,636	0,04	0,565	0,499 - 0,631	0,056
CFNR_5.7	0,569	0,504 - 0,635	0,042	0,555	0,489 - 0,621	0,107
CFNR_5.8	0,628	0,564 - 0,691	< 0,001	0,607	0,543 - 0,671	0,002
CFNR_6.1	0,451	0,385 - 0,517	0,15	0,479	0,412 - 0,546	0,538
CFNR_6.2	0,467	0,4 - 0,533	0,328	0,505	0,438 - 0,572	0,88
CFNR_6.3	0,537	0,471 - 0,604	0,276	0,564	0,498 - 0,63	0,06
CFNR_6.4	0,616	0,552 - 0,68	0,001	0,622	0,559 - 0,686	< 0,001
CFNR_6.5	0,635	0,572 - 0,699	< 0,001	0,625	0,562 - 0,689	< 0,001
CFNR_6.6	0,616	0,552 - 0,68	0,001	0,597	0,533 - 0,662	0,004
CFNR_6.7	0,634	0,57 - 0,697	< 0,001	0,607	0,542 - 0,671	0,002
CFNR_6.8	0,673	0,611 - 0,734	< 0,001	0,662	0,601 - 0,724	< 0,001
CFNR_7.1	0,561	0,495 - 0,627	0,074	0,603	0,538 - 0,667	0,003
CFNR_7.2	0,583	0,517 - 0,648	0,015	0,62	0,556 - 0,685	< 0,001
CFNR_7.3	0,628	0,564 - 0,691	< 0,001	0,646	0,584 - 0,709	< 0,001
CFNR_7.4	0,661	0,6 - 0,723	< 0,001	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001
CFNR_7.5	0,653	0,59 - 0,715	< 0,001	0,654	0,592 - 0,716	< 0,001
CFNR_7.6	0,676	0,615 - 0,737	< 0,001	0,668	0,607 - 0,73	< 0,001
CFNR_7.7	0,689	0,629 - 0,749	< 0,001	0,687	0,627 - 0,747	< 0,001

CFNR_7.8	0,759	0,705 - 0,813	< 0,001	0,733	0,676 - 0,789	< 0,001
CFNR_8.1	0,597	0,532 - 0,662	0,004	0,624	0,56 - 0,688	< 0,001
CFNR_8.2	0,645	0,583 - 0,708	< 0,001	0,667	0,605 - 0,729	< 0,001
CFNR_8.3	0,68	0,619 - 0,74	< 0,001	0,684	0,624 - 0,745	< 0,001
CFNR_8.4	0,689	0,629 - 0,749	< 0,001	0,694	0,634 - 0,753	< 0,001
CFNR_8.5	0,694	0,635 - 0,753	< 0,001	0,705	0,647 - 0,764	< 0,001
CFNR_8.6	0,721	0,664 - 0,778	< 0,001	0,717	0,659 - 0,775	< 0,001
CFNR_8.7	0,738	0,682 - 0,794	< 0,001	0,744	0,688 - 0,799	< 0,001
CFNR_8.8	0,73	0,673 - 0,787	< 0,001	0,759	0,705 - 0,814	< 0,001

Tabla 18. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de células ganglionares (CCG) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CCG_1.1	0,663	0,6 - 0,725	< 0,001	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001
CCG_1.2	0,661	0,599 - 0,724	< 0,001	0,684	0,623 - 0,744	< 0,001
CCG_1.3	0,66	0,598 - 0,722	< 0,001	0,681	0,62 - 0,742	< 0,001
CCG_1.4	0,678	0,616 - 0,739	< 0,001	0,681	0,62 - 0,742	< 0,001
CCG_1.5	0,645	0,582 - 0,708	< 0,001	0,664	0,602 - 0,727	< 0,001
CCG_1.6	0,572	0,506 - 0,638	0,035	0,596	0,53 - 0,661	0,005
CCG_1.7	0,528	0,461 - 0,595	0,412	0,506	0,439 - 0,572	0,863
CCG_1.8	0,517	0,451 - 0,583	0,617	0,52	0,453 - 0,586	0,56
CCG_2.1	0,716	0,658 - 0,775	< 0,001	0,717	0,659 - 0,776	< 0,001
CCG_2.2	0,728	0,671 - 0,786	< 0,001	0,728	0,671 - 0,786	< 0,001
CCG_2.3	0,739	0,682 - 0,795	< 0,001	0,746	0,69 - 0,802	< 0,001
CCG_2.4	0,731	0,674 - 0,789	< 0,001	0,729	0,671 - 0,787	< 0,001
CCG_2.5	0,727	0,668 - 0,786	< 0,001	0,725	0,666 - 0,784	< 0,001
CCG_2.6	0,693	0,632 - 0,753	< 0,001	0,693	0,633 - 0,754	< 0,001
CCG_2.7	0,624	0,56 - 0,688	< 0,001	0,627	0,562 - 0,691	< 0,001
CCG_2.8	0,517	0,45 - 0,584	0,616	0,481	0,414 - 0,548	0,574
CCG_3.1	0,737	0,68 - 0,793	< 0,001	0,746	0,689 - 0,802	< 0,001
CCG_3.2	0,761	0,706 - 0,815	< 0,001	0,767	0,712 - 0,821	< 0,001
CCG_3.3	0,76	0,706 - 0,815	< 0,001	0,764	0,709 - 0,819	< 0,001
CCG_3.4	0,754	0,698 - 0,809	< 0,001	0,748	0,693 - 0,804	< 0,001
CCG_3.5	0,744	0,688 - 0,801	< 0,001	0,752	0,696 - 0,808	< 0,001
CCG_3.6	0,689	0,628 - 0,75	< 0,001	0,692	0,631 - 0,753	< 0,001
CCG_3.7	0,689	0,629 - 0,75	< 0,001	0,68	0,619 - 0,741	< 0,001
CCG_3.8	0,655	0,592 - 0,718	< 0,001	0,64	0,576 - 0,703	< 0,001
CCG_4.1	0,764	0,709 - 0,818	< 0,001	0,735	0,679 - 0,792	< 0,001
CCG_4.2	0,78	0,727 - 0,833	< 0,001	0,764	0,71 - 0,819	< 0,001
CCG_4.3	0,749	0,693 - 0,805	< 0,001	0,747	0,691 - 0,803	< 0,001
CCG_4.4	0,676	0,615 - 0,737	< 0,001	0,679	0,619 - 0,74	< 0,001

CCG_4.5	0,62	0,557 - 0,684	< 0,001	0,627	0,563 - 0,69	< 0,001
CCG_4.6	0,659	0,596 - 0,721	< 0,001	0,66	0,597 - 0,722	< 0,001
CCG_4.7	0,675	0,614 - 0,736	< 0,001	0,678	0,617 - 0,739	< 0,001
CCG_4.8	0,669	0,607 - 0,73	< 0,001	0,691	0,63 - 0,751	< 0,001
CCG_5.1	0,664	0,603 - 0,726	< 0,001	0,657	0,595 - 0,719	< 0,001
CCG_5.2	0,729	0,672 - 0,787	< 0,001	0,711	0,653 - 0,77	< 0,001
CCG_5.3	0,724	0,666 - 0,781	< 0,001	0,714	0,656 - 0,773	< 0,001
CCG_5.4	0,646	0,583 - 0,71	< 0,001	0,643	0,58 - 0,706	< 0,001
CCG_5.5	0,632	0,569 - 0,696	< 0,001	0,621	0,557 - 0,685	< 0,001
CCG_5.6	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001	0,655	0,592 - 0,718	< 0,001
CCG_5.7	0,656	0,593 - 0,718	< 0,001	0,653	0,591 - 0,716	< 0,001
CCG_5.8	0,632	0,569 - 0,696	< 0,001	0,647	0,584 - 0,709	< 0,001
CCG_6.1	0,691	0,631 - 0,751	< 0,001	0,703	0,643 - 0,762	< 0,001
CCG_6.2	0,721	0,663 - 0,779	< 0,001	0,724	0,667 - 0,782	< 0,001
CCG_6.3	0,729	0,672 - 0,787	< 0,001	0,723	0,665 - 0,781	< 0,001
CCG_6.4	0,694	0,634 - 0,754	< 0,001	0,686	0,626 - 0,747	< 0,001
CCG_6.5	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001	0,664	0,602 - 0,726	< 0,001
CCG_6.6	0,664	0,602 - 0,726	< 0,001	0,664	0,602 - 0,726	< 0,001
CCG_6.7	0,652	0,59 - 0,715	< 0,001	0,648	0,586 - 0,711	< 0,001
CCG_6.8	0,605	0,54 - 0,669	0,002	0,61	0,546 - 0,674	0,001
CCG_7.1	0,68	0,62 - 0,741	< 0,001	0,695	0,635 - 0,755	< 0,001
CCG_7.2	0,701	0,641 - 0,76	< 0,001	0,695	0,635 - 0,755	< 0,001
CCG_7.3	0,721	0,664 - 0,779	< 0,001	0,716	0,657 - 0,774	< 0,001
CCG_7.4	0,701	0,641 - 0,76	< 0,001	0,695	0,636 - 0,755	< 0,001
CCG_7.5	0,681	0,62 - 0,742	< 0,001	0,672	0,61 - 0,734	< 0,001
CCG_7.6	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001	0,66	0,598 - 0,722	< 0,001
CCG_7.7	0,666	0,604 - 0,727	< 0,001	0,623	0,559 - 0,687	< 0,001
CCG_7.8	0,527	0,46 - 0,593	0,432	0,537	0,471 - 0,603	0,274
CCG_8.1	0,686	0,625 - 0,747	< 0,001	0,643	0,58 - 0,707	< 0,001
CCG_8.2	0,65	0,587 - 0,713	< 0,001	0,651	0,589 - 0,714	< 0,001
CCG_8.3	0,652	0,589 - 0,714	< 0,001	0,665	0,603 - 0,726	< 0,001
CCG_8.4	0,671	0,609 - 0,732	< 0,001	0,666	0,604 - 0,727	< 0,001
CCG_8.5	0,678	0,617 - 0,739	< 0,001	0,681	0,62 - 0,742	< 0,001

CCG_8.6	0,653	0,591 - 0,715	< 0,001	0,658	0,596 - 0,72	< 0,001
CCG_8.7	0,597	0,531 - 0,662	0,005	0,615	0,551 - 0,679	0,001
CCG_8.8	0,51	0,443 - 0,577	0,773	0,47	0,404 - 0,537	0,382

Tabla 19. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la retina con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
RETINA_1.1	0,594	0,529 - 0,659	0,006	0,6	0,535 - 0,665	0,003
RETINA_1.2	0,622	0,558 - 0,686	< 0,001	0,609	0,544 - 0,673	0,001
RETINA_1.3	0,66	0,598 - 0,722	< 0,001	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001
RETINA_1.4	0,672	0,61 - 0,733	< 0,001	0,667	0,605 - 0,729	< 0,001
RETINA_1.5	0,682	0,621 - 0,743	< 0,001	0,676	0,614 - 0,737	< 0,001
RETINA_1.6	0,706	0,648 - 0,765	< 0,001	0,693	0,634 - 0,753	< 0,001
RETINA_1.7	0,726	0,668 - 0,783	< 0,001	0,722	0,664 - 0,779	< 0,001
RETINA_1.8	0,719	0,661 - 0,777	< 0,001	0,711	0,652 - 0,769	< 0,001
RETINA_2.1	0,606	0,541 - 0,67	0,002	0,602	0,537 - 0,666	0,003
RETINA_2.2	0,648	0,585 - 0,711	< 0,001	0,635	0,571 - 0,698	< 0,001
RETINA_2.3	0,665	0,603 - 0,726	< 0,001	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001
RETINA_2.4	0,657	0,595 - 0,719	< 0,001	0,652	0,589 - 0,714	< 0,001
RETINA_2.5	0,671	0,609 - 0,733	< 0,001	0,666	0,604 - 0,728	< 0,001
RETINA_2.6	0,683	0,622 - 0,744	< 0,001	0,686	0,625 - 0,746	< 0,001
RETINA_2.7	0,701	0,642 - 0,761	< 0,001	0,705	0,646 - 0,764	< 0,001
RETINA_2.8	0,763	0,709 - 0,817	< 0,001	0,752	0,697 - 0,808	< 0,001
RETINA_3.1	0,603	0,538 - 0,668	0,003	0,584	0,519 - 0,649	0,014
RETINA_3.2	0,64	0,577 - 0,703	< 0,001	0,627	0,563 - 0,69	< 0,001
RETINA_3.3	0,652	0,59 - 0,715	< 0,001	0,648	0,585 - 0,711	< 0,001
RETINA_3.4	0,669	0,607 - 0,731	< 0,001	0,661	0,599 - 0,724	< 0,001
RETINA_3.5	0,654	0,591 - 0,716	< 0,001	0,666	0,604 - 0,728	< 0,001
RETINA_3.6	0,634	0,571 - 0,698	< 0,001	0,641	0,578 - 0,704	< 0,001
RETINA_3.7	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001	0,664	0,603 - 0,726	< 0,001
RETINA_3.8	0,689	0,629 - 0,748	< 0,001	0,711	0,652 - 0,769	< 0,001
RETINA_4.1	0,58	0,515 - 0,645	0,019	0,567	0,501 - 0,632	0,05
RETINA_4.2	0,623	0,559 - 0,686	< 0,001	0,604	0,539 - 0,668	0,002

RETINA_4.3	0,629	0,565 - 0,692	< 0,001	0,616	0,552 - 0,68	0,001
RETINA_4.4	0,567	0,501 - 0,633	0,05	0,561	0,496 - 0,627	0,071
RETINA_4.5	0,534	0,467 - 0,6	0,325	0,54	0,474 - 0,606	0,243
RETINA_4.6	0,573	0,507 - 0,638	0,032	0,576	0,51 - 0,641	0,026
RETINA_4.7	0,595	0,53 - 0,66	0,005	0,611	0,546 - 0,675	0,001
RETINA_4.8	0,608	0,544 - 0,673	0,001	0,638	0,574 - 0,701	< 0,001
RETINA_5.1	0,555	0,489 - 0,621	0,107	0,557	0,491 - 0,623	0,094
RETINA_5.2	0,577	0,511 - 0,642	0,025	0,582	0,517 - 0,648	0,015
RETINA_5.3	0,591	0,526 - 0,656	0,008	0,595	0,53 - 0,66	0,005
RETINA_5.4	0,542	0,476 - 0,608	0,217	0,542	0,476 - 0,608	0,216
RETINA_5.5	0,548	0,482 - 0,614	0,162	0,544	0,478 - 0,61	0,199
RETINA_5.6	0,566	0,5 - 0,631	0,054	0,563	0,497 - 0,629	0,065
RETINA_5.7	0,578	0,513 - 0,643	0,022	0,575	0,509 - 0,64	0,028
RETINA_5.8	0,602	0,538 - 0,667	0,003	0,587	0,522 - 0,653	0,01
RETINA_6.1	0,563	0,497 - 0,629	0,066	0,575	0,509 - 0,641	0,028
RETINA_6.2	0,601	0,536 - 0,665	0,003	0,606	0,541 - 0,67	0,002
RETINA_6.3	0,615	0,552 - 0,679	0,001	0,616	0,552 - 0,68	0,001
RETINA_6.4	0,611	0,547 - 0,676	0,001	0,612	0,548 - 0,676	0,001
RETINA_6.5	0,6	0,536 - 0,665	0,003	0,596	0,532 - 0,661	0,005
RETINA_6.6	0,607	0,542 - 0,671	0,002	0,599	0,534 - 0,663	0,004
RETINA_6.7	0,624	0,56 - 0,687	< 0,001	0,604	0,54 - 0,669	0,002
RETINA_6.8	0,641	0,578 - 0,704	< 0,001	0,637	0,574 - 0,7	< 0,001
RETINA_7.1	0,57	0,505 - 0,636	0,039	0,58	0,514 - 0,645	0,019
RETINA_7.2	0,61	0,545 - 0,674	0,001	0,608	0,544 - 0,673	0,001
RETINA_7.3	0,624	0,56 - 0,688	< 0,001	0,62	0,556 - 0,684	< 0,001
RETINA_7.4	0,624	0,56 - 0,688	< 0,001	0,629	0,565 - 0,692	< 0,001
RETINA_7.5	0,633	0,569 - 0,696	< 0,001	0,63	0,566 - 0,693	< 0,001
RETINA_7.6	0,635	0,572 - 0,698	< 0,001	0,634	0,571 - 0,697	< 0,001
RETINA_7.7	0,665	0,604 - 0,727	< 0,001	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001
RETINA_7.8	0,704	0,646 - 0,763	< 0,001	0,684	0,624 - 0,745	< 0,001
RETINA_8.1	0,58	0,514 - 0,645	0,019	0,588	0,523 - 0,653	0,01
RETINA_8.2	0,603	0,538 - 0,667	0,003	0,62	0,556 - 0,684	< 0,001

RETINA_8.3	0,639	0,576 - 0,702	< 0,001	0,645	0,583 - 0,708	< 0,001
RETINA_8.4	0,648	0,585 - 0,71	< 0,001	0,655	0,593 - 0,718	< 0,001
RETINA_8.5	0,666	0,604 - 0,727	< 0,001	0,673	0,612 - 0,734	< 0,001
RETINA_8.6	0,689	0,629 - 0,749	< 0,001	0,69	0,63 - 0,749	< 0,001
RETINA_8.7	0,706	0,648 - 0,765	< 0,001	0,706	0,647 - 0,764	< 0,001
RETINA_8.8	0,698	0,639 - 0,757	< 0,001	0,707	0,648 - 0,766	< 0,001

Tabla 20. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular del complejo de células ganglionares (CFNR+CCG+CPI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CFNR+CCG+CPI_1.1	0,659	0,597 - 0,722	< 0,001	0,66	0,597 - 0,722	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.2	0,717	0,659 - 0,775	< 0,001	0,712	0,654 - 0,771	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.3	0,737	0,681 - 0,794	< 0,001	0,744	0,688 - 0,801	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.4	0,733	0,676 - 0,79	< 0,001	0,728	0,671 - 0,786	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.5	0,726	0,668 - 0,783	< 0,001	0,724	0,667 - 0,782	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.6	0,737	0,68 - 0,793	< 0,001	0,722	0,664 - 0,779	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.7	0,759	0,704 - 0,813	< 0,001	0,76	0,706 - 0,814	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_1.8	0,762	0,707 - 0,816	< 0,001	0,743	0,687 - 0,799	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.1	0,69	0,63 - 0,751	< 0,001	0,682	0,62 - 0,743	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.2	0,739	0,682 - 0,796	< 0,001	0,716	0,657 - 0,774	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.3	0,739	0,683 - 0,796	< 0,001	0,745	0,689 - 0,801	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.4	0,738	0,682 - 0,795	< 0,001	0,729	0,671 - 0,786	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.5	0,755	0,699 - 0,81	< 0,001	0,751	0,696 - 0,807	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.6	0,734	0,677 - 0,791	< 0,001	0,739	0,683 - 0,796	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.7	0,725	0,667 - 0,783	< 0,001	0,737	0,68 - 0,793	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_2.8	0,785	0,733 - 0,837	< 0,001	0,778	0,726 - 0,831	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.1	0,676	0,615 - 0,737	< 0,001	0,674	0,613 - 0,735	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.2	0,719	0,661 - 0,777	< 0,001	0,72	0,661 - 0,778	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.3	0,744	0,688 - 0,8	< 0,001	0,742	0,685 - 0,799	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.4	0,742	0,685 - 0,798	< 0,001	0,737	0,681 - 0,794	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.5	0,724	0,665 - 0,782	< 0,001	0,726	0,669 - 0,784	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.6	0,693	0,633 - 0,754	< 0,001	0,698	0,638 - 0,758	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.7	0,702	0,642 - 0,761	< 0,001	0,706	0,647 - 0,765	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_3.8	0,712	0,653 - 0,77	< 0,001	0,727	0,67 - 0,784	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.1	0,681	0,62 - 0,742	< 0,001	0,677	0,616 - 0,738	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.2	0,74	0,684 - 0,797	< 0,001	0,728	0,67 - 0,786	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.3	0,722	0,664 - 0,779	< 0,001	0,71	0,651 - 0,769	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.4	0,648	0,585 - 0,711	< 0,001	0,647	0,584 - 0,71	< 0,001

CFNR+CCG+CPI_4.5	0,606	0,541 - 0,67	0,002	0,609	0,545 - 0,674	0,001
CFNR+CCG+CPI_4.6	0,647	0,584 - 0,71	< 0,001	0,648	0,585 - 0,711	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.7	0,646	0,582 - 0,709	< 0,001	0,657	0,594 - 0,719	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_4.8	0,635	0,572 - 0,698	< 0,001	0,656	0,594 - 0,718	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.1	0,662	0,601 - 0,724	< 0,001	0,655	0,593 - 0,717	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.2	0,698	0,638 - 0,758	< 0,001	0,688	0,628 - 0,748	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.3	0,691	0,631 - 0,752	< 0,001	0,688	0,627 - 0,748	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.4	0,631	0,568 - 0,695	< 0,001	0,631	0,567 - 0,694	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.5	0,628	0,564 - 0,692	< 0,001	0,616	0,552 - 0,68	0,001
CFNR+CCG+CPI_5.6	0,652	0,589 - 0,714	< 0,001	0,647	0,584 - 0,71	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.7	0,641	0,578 - 0,704	< 0,001	0,639	0,576 - 0,703	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_5.8	0,644	0,581 - 0,707	< 0,001	0,636	0,573 - 0,699	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.1	0,639	0,577 - 0,702	< 0,001	0,641	0,579 - 0,704	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.2	0,687	0,627 - 0,747	< 0,001	0,685	0,625 - 0,745	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.3	0,7	0,641 - 0,76	< 0,001	0,691	0,631 - 0,752	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.4	0,687	0,627 - 0,748	< 0,001	0,687	0,626 - 0,748	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.5	0,683	0,622 - 0,744	< 0,001	0,678	0,616 - 0,739	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.6	0,668	0,607 - 0,73	< 0,001	0,657	0,595 - 0,719	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.7	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001	0,642	0,579 - 0,705	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_6.8	0,674	0,613 - 0,735	< 0,001	0,668	0,607 - 0,73	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.1	0,627	0,564 - 0,691	< 0,001	0,654	0,592 - 0,717	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.2	0,67	0,608 - 0,731	< 0,001	0,664	0,603 - 0,726	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.3	0,692	0,632 - 0,751	< 0,001	0,692	0,633 - 0,752	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.4	0,689	0,629 - 0,749	< 0,001	0,693	0,633 - 0,752	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.5	0,693	0,633 - 0,753	< 0,001	0,686	0,626 - 0,747	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.6	0,692	0,632 - 0,752	< 0,001	0,688	0,627 - 0,748	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.7	0,697	0,638 - 0,757	< 0,001	0,694	0,634 - 0,753	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_7.8	0,743	0,688 - 0,798	< 0,001	0,72	0,663 - 0,778	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.1	0,626	0,562 - 0,69	< 0,001	0,627	0,563 - 0,691	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.2	0,652	0,589 - 0,714	< 0,001	0,668	0,606 - 0,729	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.3	0,686	0,625 - 0,746	< 0,001	0,686	0,626 - 0,747	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.4	0,697	0,638 - 0,757	< 0,001	0,699	0,64 - 0,759	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.5	0,709	0,65 - 0,768	< 0,001	0,716	0,658 - 0,774	< 0,001

CFNR+CCG+CPI_8.6	0,724	0,667 - 0,781	< 0,001	0,725	0,668 - 0,782	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.7	0,739	0,683 - 0,796	< 0,001	0,738	0,682 - 0,794	< 0,001
CFNR+CCG+CPI_8.8	0,726	0,669 - 0,784	< 0,001	0,751	0,696 - 0,806	< 0,001

Tabla 21. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna (CCG+CPI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CCG+CPI_1.1	0,563	0,497 - 0,629	0,064	0,575	0,509 - 0,64	0,029
CCG+CPI_1.2	0,588	0,523 - 0,654	0,009	0,61	0,545 - 0,675	0,001
CCG+CPI_1.3	0,62	0,555 - 0,684	< 0,001	0,635	0,571 - 0,699	< 0,001
CCG+CPI_1.4	0,651	0,588 - 0,714	< 0,001	0,658	0,595 - 0,721	< 0,001
CCG+CPI_1.5	0,628	0,564 - 0,692	< 0,001	0,637	0,573 - 0,7	< 0,001
CCG+CPI_1.6	0,557	0,491 - 0,623	0,095	0,569	0,503 - 0,635	0,044
CCG+CPI_1.7	0,473	0,406 - 0,54	0,431	0,48	0,413 - 0,547	0,559
CCG+CPI_1.8	0,494	0,427 - 0,561	0,858	0,501	0,434 - 0,568	0,98
CCG+CPI_2.1	0,641	0,577 - 0,704	< 0,001	0,659	0,597 - 0,721	< 0,001
CCG+CPI_2.2	0,704	0,644 - 0,763	< 0,001	0,691	0,631 - 0,752	< 0,001
CCG+CPI_2.3	0,72	0,662 - 0,778	< 0,001	0,732	0,675 - 0,789	< 0,001
CCG+CPI_2.4	0,717	0,658 - 0,775	< 0,001	0,709	0,65 - 0,768	< 0,001
CCG+CPI_2.5	0,726	0,668 - 0,785	< 0,001	0,726	0,667 - 0,785	< 0,001
CCG+CPI_2.6	0,691	0,63 - 0,751	< 0,001	0,686	0,625 - 0,747	< 0,001
CCG+CPI_2.7	0,609	0,545 - 0,674	0,001	0,615	0,55 - 0,68	0,001
CCG+CPI_2.8	0,47	0,403 - 0,537	0,374	0,42	0,354 - 0,486	0,019
CCG+CPI_3.1	0,698	0,638 - 0,758	< 0,001	0,706	0,647 - 0,765	< 0,001
CCG+CPI_3.2	0,738	0,681 - 0,795	< 0,001	0,745	0,689 - 0,802	< 0,001
CCG+CPI_3.3	0,75	0,693 - 0,806	< 0,001	0,749	0,693 - 0,806	< 0,001
CCG+CPI_3.4	0,752	0,696 - 0,808	< 0,001	0,746	0,69 - 0,803	< 0,001
CCG+CPI_3.5	0,732	0,674 - 0,79	< 0,001	0,737	0,68 - 0,794	< 0,001
CCG+CPI_3.6	0,686	0,626 - 0,747	< 0,001	0,688	0,628 - 0,749	< 0,001
CCG+CPI_3.7	0,68	0,619 - 0,741	< 0,001	0,677	0,615 - 0,738	< 0,001
CCG+CPI_3.8	0,619	0,555 - 0,683	< 0,001	0,632	0,568 - 0,696	< 0,001
CCG+CPI_4.1	0,737	0,68 - 0,793	< 0,001	0,729	0,672 - 0,787	< 0,001
CCG+CPI_4.2	0,774	0,72 - 0,828	< 0,001	0,763	0,708 - 0,818	< 0,001
CCG+CPI_4.3	0,736	0,679 - 0,792	< 0,001	0,73	0,673 - 0,788	< 0,001
CCG+CPI_4.4	0,663	0,601 - 0,725	< 0,001	0,665	0,603 - 0,727	< 0,001

CCG+CPI_4.5	0,612	0,548 - 0,676	0,001	0,618	0,554 - 0,682	0,001
CCG+CPI_4.6	0,66	0,598 - 0,723	< 0,001	0,658	0,595 - 0,72	< 0,001
CCG+CPI_4.7	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001	0,66	0,598 - 0,722	< 0,001
CCG+CPI_4.8	0,627	0,564 - 0,691	< 0,001	0,642	0,579 - 0,705	< 0,001
CCG+CPI_5.1	0,705	0,646 - 0,764	< 0,001	0,698	0,639 - 0,758	< 0,001
CCG+CPI_5.2	0,729	0,671 - 0,786	< 0,001	0,707	0,648 - 0,766	< 0,001
CCG+CPI_5.3	0,711	0,652 - 0,769	< 0,001	0,702	0,643 - 0,762	< 0,001
CCG+CPI_5.4	0,645	0,582 - 0,708	< 0,001	0,643	0,58 - 0,706	< 0,001
CCG+CPI_5.5	0,636	0,572 - 0,699	< 0,001	0,622	0,558 - 0,686	< 0,001
CCG+CPI_5.6	0,657	0,595 - 0,72	< 0,001	0,651	0,588 - 0,714	< 0,001
CCG+CPI_5.7	0,65	0,587 - 0,713	< 0,001	0,64	0,576 - 0,703	< 0,001
CCG+CPI_5.8	0,607	0,542 - 0,671	0,002	0,621	0,557 - 0,684	< 0,001
CCG+CPI_6.1	0,687	0,627 - 0,747	< 0,001	0,678	0,617 - 0,739	< 0,001
CCG+CPI_6.2	0,713	0,655 - 0,771	< 0,001	0,717	0,659 - 0,775	< 0,001
CCG+CPI_6.3	0,72	0,662 - 0,779	< 0,001	0,711	0,652 - 0,77	< 0,001
CCG+CPI_6.4	0,687	0,626 - 0,747	< 0,001	0,683	0,622 - 0,744	< 0,001
CCG+CPI_6.5	0,669	0,607 - 0,73	< 0,001	0,669	0,607 - 0,731	< 0,001
CCG+CPI_6.6	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001	0,654	0,592 - 0,717	< 0,001
CCG+CPI_6.7	0,649	0,587 - 0,712	< 0,001	0,633	0,569 - 0,696	< 0,001
CCG+CPI_6.8	0,578	0,512 - 0,643	0,023	0,58	0,514 - 0,645	0,019
CCG+CPI_7.1	0,637	0,574 - 0,7	< 0,001	0,652	0,589 - 0,715	< 0,001
CCG+CPI_7.2	0,685	0,625 - 0,745	< 0,001	0,673	0,612 - 0,734	< 0,001
CCG+CPI_7.3	0,702	0,643 - 0,762	< 0,001	0,697	0,638 - 0,757	< 0,001
CCG+CPI_7.4	0,685	0,625 - 0,745	< 0,001	0,682	0,621 - 0,742	< 0,001
CCG+CPI_7.5	0,677	0,616 - 0,738	< 0,001	0,67	0,608 - 0,732	< 0,001
CCG+CPI_7.6	0,655	0,592 - 0,717	< 0,001	0,653	0,591 - 0,716	< 0,001
CCG+CPI_7.7	0,649	0,586 - 0,712	< 0,001	0,614	0,549 - 0,678	0,001
CCG+CPI_7.8	0,508	0,441 - 0,575	0,82	0,487	0,42 - 0,553	0,697
CCG+CPI_8.1	0,618	0,553 - 0,682	0,001	0,595	0,53 - 0,66	0,005
CCG+CPI_8.2	0,617	0,552 - 0,681	0,001	0,629	0,565 - 0,693	< 0,001
CCG+CPI_8.3	0,645	0,582 - 0,707	< 0,001	0,639	0,576 - 0,701	< 0,001
CCG+CPI_8.4	0,649	0,586 - 0,711	< 0,001	0,645	0,583 - 0,708	< 0,001
CCG+CPI_8.5	0,671	0,61 - 0,732	< 0,001	0,663	0,601 - 0,725	< 0,001

CCG+CPI_8.6	0,624	0,56 - 0,688	< 0,001	0,625	0,562 - 0,689	< 0,001
CCG+CPI_8.7	0,565	0,498 - 0,631	0,057	0,568	0,502 - 0,635	0,045
CCG+CPI_8.8	0,468	0,401 - 0,536	0,35	0,426	0,359 - 0,492	0,029

Tabla 22. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de la capa plexiforme externa y la capa nuclear externa (CPE+CNE) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CPE+CNE_1.1	0,531	0,465 - 0,597	0,363	0,527	0,461 - 0,594	0,423
CPE+CNE_1.2	0,525	0,459 - 0,592	0,455	0,523	0,457 - 0,59	0,494
CPE+CNE_1.3	0,537	0,47 - 0,603	0,282	0,527	0,461 - 0,594	0,423
CPE+CNE_1.4	0,555	0,489 - 0,621	0,104	0,55	0,484 - 0,616	0,146
CPE+CNE_1.5	0,558	0,492 - 0,624	0,087	0,56	0,494 - 0,626	0,076
CPE+CNE_1.6	0,557	0,491 - 0,623	0,094	0,566	0,5 - 0,632	0,052
CPE+CNE_1.7	0,627	0,563 - 0,691	< 0,001	0,622	0,559 - 0,686	< 0,001
CPE+CNE_1.8	0,601	0,537 - 0,666	0,003	0,6	0,535 - 0,665	0,003
CPE+CNE_2.1	0,486	0,42 - 0,552	0,679	0,493	0,427 - 0,56	0,842
CPE+CNE_2.2	0,51	0,443 - 0,576	0,776	0,507	0,44 - 0,573	0,841
CPE+CNE_2.3	0,529	0,463 - 0,596	0,394	0,529	0,462 - 0,595	0,401
CPE+CNE_2.4	0,55	0,483 - 0,616	0,144	0,546	0,479 - 0,612	0,181
CPE+CNE_2.5	0,554	0,487 - 0,62	0,116	0,557	0,491 - 0,624	0,094
CPE+CNE_2.6	0,529	0,462 - 0,595	0,399	0,529	0,463 - 0,596	0,388
CPE+CNE_2.7	0,548	0,481 - 0,614	0,163	0,556	0,49 - 0,622	0,099
CPE+CNE_2.8	0,611	0,547 - 0,676	0,001	0,605	0,54 - 0,669	0,002
CPE+CNE_3.1	0,502	0,435 - 0,568	0,964	0,492	0,425 - 0,558	0,804
CPE+CNE_3.2	0,528	0,462 - 0,595	0,409	0,533	0,467 - 0,6	0,328
CPE+CNE_3.3	0,581	0,515 - 0,646	0,018	0,583	0,517 - 0,649	0,015
CPE+CNE_3.4	0,612	0,548 - 0,677	0,001	0,609	0,544 - 0,674	0,001
CPE+CNE_3.5	0,629	0,564 - 0,693	< 0,001	0,628	0,564 - 0,693	< 0,001
CPE+CNE_3.6	0,583	0,518 - 0,649	0,014	0,586	0,52 - 0,652	0,011
CPE+CNE_3.7	0,545	0,479 - 0,611	0,184	0,55	0,484 - 0,616	0,141
CPE+CNE_3.8	0,536	0,47 - 0,602	0,287	0,558	0,493 - 0,624	0,086
CPE+CNE_4.1	0,507	0,441 - 0,574	0,829	0,524	0,457 - 0,59	0,489
CPE+CNE_4.2	0,573	0,507 - 0,639	0,033	0,566	0,5 - 0,632	0,052
CPE+CNE_4.3	0,625	0,561 - 0,689	< 0,001	0,615	0,55 - 0,679	0,001
CPE+CNE_4.4	0,601	0,537 - 0,666	0,003	0,597	0,532 - 0,661	0,005

CPE+CNE_4.5	0,567	0,501 - 0,632	0,05	0,572	0,506 - 0,637	0,035
CPE+CNE_4.6	0,579	0,513 - 0,645	0,02	0,578	0,512 - 0,644	0,022
CPE+CNE_4.7	0,515	0,449 - 0,582	0,655	0,521	0,454 - 0,587	0,541
CPE+CNE_4.8	0,515	0,449 - 0,581	0,661	0,511	0,445 - 0,577	0,751
CPE+CNE_5.1	0,52	0,453 - 0,587	0,559	0,51	0,444 - 0,577	0,764
CPE+CNE_5.2	0,55	0,483 - 0,616	0,144	0,546	0,48 - 0,613	0,174
CPE+CNE_5.3	0,589	0,523 - 0,654	0,009	0,586	0,52 - 0,651	0,012
CPE+CNE_5.4	0,566	0,5 - 0,632	0,053	0,569	0,503 - 0,635	0,042
CPE+CNE_5.5	0,54	0,474 - 0,606	0,239	0,544	0,478 - 0,611	0,191
CPE+CNE_5.6	0,571	0,505 - 0,636	0,038	0,58	0,514 - 0,645	0,019
CPE+CNE_5.7	0,528	0,462 - 0,595	0,405	0,529	0,463 - 0,595	0,396
CPE+CNE_5.8	0,501	0,434 - 0,568	0,975	0,5	0,433 - 0,566	0,99
CPE+CNE_6.1	0,502	0,436 - 0,569	0,95	0,489	0,423 - 0,556	0,753
CPE+CNE_6.2	0,514	0,447 - 0,581	0,682	0,505	0,438 - 0,572	0,886
CPE+CNE_6.3	0,524	0,457 - 0,59	0,483	0,521	0,454 - 0,587	0,539
CPE+CNE_6.4	0,56	0,494 - 0,626	0,079	0,556	0,49 - 0,622	0,1
CPE+CNE_6.5	0,545	0,479 - 0,612	0,183	0,55	0,483 - 0,616	0,145
CPE+CNE_6.6	0,537	0,47 - 0,603	0,281	0,531	0,464 - 0,597	0,365
CPE+CNE_6.7	0,522	0,455 - 0,589	0,515	0,514	0,447 - 0,58	0,684
CPE+CNE_6.8	0,53	0,463 - 0,596	0,384	0,502	0,436 - 0,569	0,946
CPE+CNE_7.1	0,489	0,423 - 0,556	0,756	0,483	0,416 - 0,549	0,611
CPE+CNE_7.2	0,479	0,413 - 0,546	0,542	0,482	0,416 - 0,549	0,605
CPE+CNE_7.3	0,503	0,436 - 0,57	0,933	0,498	0,431 - 0,564	0,943
CPE+CNE_7.4	0,497	0,43 - 0,564	0,927	0,501	0,434 - 0,568	0,978
CPE+CNE_7.5	0,518	0,451 - 0,585	0,592	0,52	0,453 - 0,587	0,555
CPE+CNE_7.6	0,525	0,459 - 0,592	0,454	0,526	0,46 - 0,593	0,437
CPE+CNE_7.7	0,531	0,465 - 0,598	0,355	0,524	0,457 - 0,591	0,478
CPE+CNE_7.8	0,563	0,497 - 0,629	0,065	0,573	0,507 - 0,639	0,031
CPE+CNE_8.1	0,472	0,406 - 0,538	0,409	0,463	0,397 - 0,529	0,278
CPE+CNE_8.2	0,464	0,398 - 0,531	0,295	0,481	0,414 - 0,547	0,569
CPE+CNE_8.3	0,476	0,41 - 0,543	0,49	0,492	0,426 - 0,559	0,82
CPE+CNE_8.4	0,49	0,423 - 0,557	0,769	0,495	0,429 - 0,562	0,895
CPE+CNE_8.5	0,506	0,439 - 0,573	0,857	0,511	0,444 - 0,577	0,758

CPE+CNE_8.6	0,519	0,452 - 0,586	0,583	0,533	0,467 - 0,6	0,329
CPE+CNE_8.7	0,562	0,496 - 0,629	0,067	0,562	0,496 - 0,628	0,068
CPE+CNE_8.8	0,557	0,49 - 0,623	0,096	0,569	0,503 - 0,635	0,043

Tabla 23. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de las capas de la retina interna (CRI) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CRI_1.1	0,611	0,546 - 0,675	0,001	0,612	0,547 - 0,676	0,001
CRI_1.2	0,644	0,582 - 0,707	< 0,001	0,626	0,563 - 0,69	< 0,001
CRI_1.3	0,675	0,614 - 0,736	< 0,001	0,678	0,617 - 0,739	< 0,001
CRI_1.4	0,684	0,624 - 0,745	< 0,001	0,681	0,621 - 0,742	< 0,001
CRI_1.5	0,691	0,63 - 0,752	< 0,001	0,688	0,627 - 0,748	< 0,001
CRI_1.6	0,718	0,66 - 0,776	< 0,001	0,701	0,641 - 0,76	< 0,001
CRI_1.7	0,737	0,681 - 0,794	< 0,001	0,732	0,675 - 0,789	< 0,001
CRI_1.8	0,726	0,668 - 0,783	< 0,001	0,721	0,664 - 0,779	< 0,001
CRI_2.1	0,614	0,55 - 0,679	0,001	0,617	0,553 - 0,681	0,001
CRI_2.2	0,661	0,599 - 0,723	< 0,001	0,65	0,587 - 0,712	< 0,001
CRI_2.3	0,672	0,61 - 0,733	< 0,001	0,672	0,61 - 0,733	< 0,001
CRI_2.4	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001	0,658	0,595 - 0,72	< 0,001
CRI_2.5	0,684	0,623 - 0,745	< 0,001	0,675	0,613 - 0,736	< 0,001
CRI_2.6	0,693	0,633 - 0,753	< 0,001	0,696	0,636 - 0,757	< 0,001
CRI_2.7	0,706	0,647 - 0,766	< 0,001	0,716	0,658 - 0,775	< 0,001
CRI_2.8	0,769	0,715 - 0,822	< 0,001	0,756	0,701 - 0,811	< 0,001
CRI_3.1	0,616	0,552 - 0,681	0,001	0,608	0,543 - 0,672	0,002
CRI_3.2	0,645	0,582 - 0,708	< 0,001	0,637	0,573 - 0,7	< 0,001
CRI_3.3	0,656	0,594 - 0,719	< 0,001	0,651	0,589 - 0,714	< 0,001
CRI_3.4	0,675	0,613 - 0,736	< 0,001	0,666	0,604 - 0,728	< 0,001
CRI_3.5	0,66	0,598 - 0,722	< 0,001	0,667	0,605 - 0,729	< 0,001
CRI_3.6	0,641	0,578 - 0,704	< 0,001	0,647	0,584 - 0,71	< 0,001
CRI_3.7	0,664	0,602 - 0,726	< 0,001	0,666	0,605 - 0,728	< 0,001
CRI_3.8	0,691	0,631 - 0,751	< 0,001	0,716	0,657 - 0,774	< 0,001
CRI_4.1	0,593	0,528 - 0,658	0,006	0,581	0,515 - 0,646	0,018
CRI_4.2	0,627	0,564 - 0,691	< 0,001	0,613	0,549 - 0,677	0,001
CRI_4.3	0,629	0,566 - 0,693	< 0,001	0,614	0,55 - 0,679	0,001
CRI_4.4	0,552	0,486 - 0,618	0,124	0,546	0,48 - 0,612	0,174

CRI_4.5	0,527	0,461 - 0,593	0,43	0,527	0,46 - 0,593	0,432
CRI_4.6	0,571	0,505 - 0,636	0,038	0,574	0,508 - 0,639	0,03
CRI_4.7	0,594	0,529 - 0,659	0,006	0,611	0,546 - 0,675	0,001
CRI_4.8	0,607	0,543 - 0,672	0,002	0,637	0,573 - 0,7	< 0,001
CRI_5.1	0,563	0,497 - 0,629	0,066	0,568	0,502 - 0,633	0,047
CRI_5.2	0,579	0,514 - 0,645	0,02	0,589	0,524 - 0,654	0,009
CRI_5.3	0,593	0,528 - 0,658	0,006	0,597	0,532 - 0,662	0,004
CRI_5.4	0,542	0,476 - 0,608	0,218	0,541	0,475 - 0,607	0,225
CRI_5.5	0,545	0,479 - 0,611	0,189	0,531	0,465 - 0,598	0,356
CRI_5.6	0,567	0,501 - 0,632	0,05	0,56	0,494 - 0,626	0,079
CRI_5.7	0,578	0,513 - 0,644	0,021	0,575	0,509 - 0,64	0,028
CRI_5.8	0,603	0,538 - 0,667	0,003	0,59	0,525 - 0,655	0,008
CRI_6.1	0,564	0,499 - 0,63	0,059	0,583	0,518 - 0,649	0,014
CRI_6.2	0,606	0,542 - 0,67	0,002	0,607	0,542 - 0,671	0,002
CRI_6.3	0,618	0,554 - 0,682	0,001	0,616	0,552 - 0,679	0,001
CRI_6.4	0,616	0,552 - 0,68	0,001	0,617	0,553 - 0,681	0,001
CRI_6.5	0,608	0,543 - 0,672	0,002	0,6	0,535 - 0,665	0,003
CRI_6.6	0,616	0,552 - 0,68	0,001	0,603	0,538 - 0,667	0,003
CRI_6.7	0,627	0,563 - 0,691	< 0,001	0,606	0,542 - 0,671	0,002
CRI_6.8	0,644	0,581 - 0,706	< 0,001	0,634	0,571 - 0,698	< 0,001
CRI_7.1	0,576	0,511 - 0,642	0,025	0,59	0,525 - 0,655	0,008
CRI_7.2	0,61	0,545 - 0,674	0,001	0,612	0,548 - 0,677	0,001
CRI_7.3	0,627	0,563 - 0,69	< 0,001	0,63	0,566 - 0,693	< 0,001
CRI_7.4	0,628	0,565 - 0,691	< 0,001	0,63	0,567 - 0,694	< 0,001
CRI_7.5	0,636	0,573 - 0,699	< 0,001	0,635	0,571 - 0,698	< 0,001
CRI_7.6	0,641	0,579 - 0,704	< 0,001	0,638	0,575 - 0,701	< 0,001
CRI_7.7	0,668	0,606 - 0,729	< 0,001	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001
CRI_7.8	0,709	0,65 - 0,767	< 0,001	0,685	0,625 - 0,745	< 0,001
CRI_8.1	0,596	0,531 - 0,66	0,005	0,604	0,54 - 0,669	0,002
CRI_8.2	0,621	0,557 - 0,685	< 0,001	0,63	0,567 - 0,694	< 0,001
CRI_8.3	0,649	0,586 - 0,711	< 0,001	0,648	0,586 - 0,711	< 0,001
CRI_8.4	0,656	0,594 - 0,718	< 0,001	0,662	0,6 - 0,724	< 0,001
CRI_8.5	0,672	0,611 - 0,733	< 0,001	0,681	0,621 - 0,742	< 0,001

CRI_8.6	0,699	0,639 - 0,758	< 0,001	0,698	0,639 - 0,757	< 0,001
CRI_8.7	0,71	0,651 - 0,768	< 0,001	0,712	0,654 - 0,77	< 0,001
CRI_8.8	0,709	0,651 - 0,767	< 0,001	0,72	0,662 - 0,778	< 0,001

Tabla 24. Área bajo la curva, Intervalo de Confianza al 95% y p-valor para cada celda de la rejilla macular de las capas de la retina externa (CRE) con la cuadrícula inclinada a 7° y con la cuadrícula en horizontal.

	SIETE			HORI		
	Área	IC 95%	p-valor	Área	IC 95%	p-valor
CRE_1.1	0,555	0,488 - 0,621	0,109	0,539	0,473 - 0,606	0,251
CRE_1.2	0,572	0,507 - 0,638	0,034	0,558	0,492 - 0,625	0,086
CRE_1.3	0,561	0,495 - 0,628	0,071	0,539	0,473 - 0,606	0,248
CRE_1.4	0,572	0,506 - 0,638	0,036	0,568	0,502 - 0,635	0,045
CRE_1.5	0,555	0,489 - 0,622	0,104	0,568	0,502 - 0,634	0,047
CRE_1.6	0,587	0,521 - 0,652	0,011	0,585	0,52 - 0,651	0,012
CRE_1.7	0,586	0,52 - 0,651	0,012	0,587	0,522 - 0,653	0,01
CRE_1.8	0,545	0,479 - 0,611	0,183	0,581	0,516 - 0,646	0,018
CRE_2.1	0,535	0,468 - 0,601	0,31	0,534	0,468 - 0,6	0,318
CRE_2.2	0,543	0,477 - 0,609	0,21	0,534	0,468 - 0,6	0,317
CRE_2.3	0,533	0,467 - 0,599	0,333	0,519	0,452 - 0,585	0,585
CRE_2.4	0,527	0,461 - 0,593	0,428	0,523	0,457 - 0,59	0,495
CRE_2.5	0,552	0,486 - 0,618	0,125	0,55	0,484 - 0,616	0,14
CRE_2.6	0,57	0,504 - 0,635	0,041	0,565	0,499 - 0,63	0,058
CRE_2.7	0,579	0,514 - 0,645	0,02	0,604	0,539 - 0,668	0,002
CRE_2.8	0,56	0,495 - 0,626	0,076	0,57	0,504 - 0,636	0,039
CRE_3.1	0,543	0,477 - 0,61	0,202	0,548	0,482 - 0,614	0,16
CRE_3.2	0,529	0,463 - 0,596	0,391	0,526	0,459 - 0,592	0,448
CRE_3.3	0,517	0,451 - 0,584	0,611	0,51	0,443 - 0,576	0,78
CRE_3.4	0,508	0,442 - 0,574	0,814	0,51	0,443 - 0,576	0,774
CRE_3.5	0,539	0,472 - 0,605	0,258	0,522	0,455 - 0,588	0,526
CRE_3.6	0,542	0,476 - 0,608	0,221	0,54	0,474 - 0,606	0,237
CRE_3.7	0,536	0,469 - 0,602	0,293	0,567	0,501 - 0,632	0,051
CRE_3.8	0,519	0,453 - 0,586	0,575	0,566	0,5 - 0,631	0,054
CRE_4.1	0,546	0,48 - 0,613	0,173	0,541	0,475 - 0,608	0,224
CRE_4.2	0,514	0,447 - 0,58	0,691	0,506	0,44 - 0,572	0,856
CRE_4.3	0,478	0,411 - 0,544	0,509	0,479	0,413 - 0,546	0,543
CRE_4.4	0,439	0,373 - 0,504	0,071	0,442	0,377 - 0,508	0,091

CRE_4.5	0,442	0,376 - 0,508	0,086	0,45	0,384 - 0,516	0,141
CRE_4.6	0,487	0,421 - 0,554	0,708	0,507	0,44 - 0,574	0,836
CRE_4.7	0,494	0,428 - 0,561	0,867	0,517	0,45 - 0,583	0,625
CRE_4.8	0,516	0,45 - 0,583	0,633	0,515	0,448 - 0,582	0,657
CRE_5.1	0,54	0,474 - 0,607	0,235	0,533	0,467 - 0,599	0,333
CRE_5.2	0,52	0,454 - 0,587	0,553	0,517	0,451 - 0,583	0,616
CRE_5.3	0,49	0,423 - 0,556	0,76	0,488	0,422 - 0,555	0,734
CRE_5.4	0,453	0,387 - 0,519	0,17	0,454	0,388 - 0,52	0,173
CRE_5.5	0,44	0,375 - 0,506	0,08	0,44	0,374 - 0,506	0,077
CRE_5.6	0,469	0,403 - 0,536	0,366	0,456	0,389 - 0,522	0,191
CRE_5.7	0,498	0,431 - 0,564	0,943	0,501	0,435 - 0,568	0,967
CRE_5.8	0,492	0,425 - 0,559	0,813	0,515	0,448 - 0,583	0,65
CRE_6.1	0,525	0,459 - 0,591	0,463	0,506	0,439 - 0,572	0,861
CRE_6.2	0,493	0,427 - 0,56	0,844	0,482	0,416 - 0,548	0,597
CRE_6.3	0,503	0,436 - 0,569	0,938	0,502	0,435 - 0,568	0,959
CRE_6.4	0,503	0,437 - 0,569	0,93	0,508	0,442 - 0,575	0,804
CRE_6.5	0,514	0,447 - 0,58	0,686	0,511	0,445 - 0,578	0,744
CRE_6.6	0,532	0,466 - 0,598	0,35	0,521	0,455 - 0,588	0,532
CRE_6.7	0,493	0,426 - 0,56	0,832	0,494	0,427 - 0,561	0,858
CRE_6.8	0,526	0,459 - 0,592	0,453	0,5	0,433 - 0,567	0,991
CRE_7.1	0,496	0,429 - 0,563	0,905	0,51	0,444 - 0,577	0,762
CRE_7.2	0,514	0,447 - 0,58	0,692	0,516	0,449 - 0,582	0,644
CRE_7.3	0,515	0,448 - 0,581	0,666	0,518	0,452 - 0,585	0,594
CRE_7.4	0,509	0,442 - 0,575	0,798	0,505	0,438 - 0,571	0,894
CRE_7.5	0,508	0,442 - 0,575	0,812	0,508	0,442 - 0,575	0,808
CRE_7.6	0,549	0,483 - 0,615	0,148	0,53	0,463 - 0,596	0,384
CRE_7.7	0,524	0,457 - 0,59	0,483	0,522	0,456 - 0,589	0,512
CRE_7.8	0,523	0,457 - 0,59	0,497	0,538	0,472 - 0,604	0,264
CRE_8.1	0,502	0,435 - 0,569	0,952	0,503	0,437 - 0,57	0,926
CRE_8.2	0,495	0,428 - 0,561	0,879	0,497	0,43 - 0,563	0,919
CRE_8.3	0,484	0,418 - 0,551	0,643	0,473	0,407 - 0,539	0,428
CRE_8.4	0,502	0,435 - 0,568	0,955	0,507	0,44 - 0,573	0,845
CRE_8.5	0,516	0,449 - 0,582	0,644	0,541	0,475 - 0,607	0,227

CRE_8.6	0,551	0,485 - 0,616	0,137	0,544	0,478 - 0,61	0,198
CRE_8.7	0,532	0,466 - 0,598	0,345	0,559	0,493 - 0,625	0,083
CRE_8.8	0,543	0,477 - 0,609	0,207	0,563	0,497 - 0,629	0,065