

Universidad CEU San Pablo
CEINDO - CEU Escuela Internacional de Doctorado
Programa en Ciencia y Tecnología de la Salud



CEU
*Escuela Internacional
de Doctorado*

**Desarrollo de un algoritmo para la clasificación
por estadios clínico-evolutivos del glaucoma
primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y
su correlación con la mácula glaucomatosa**

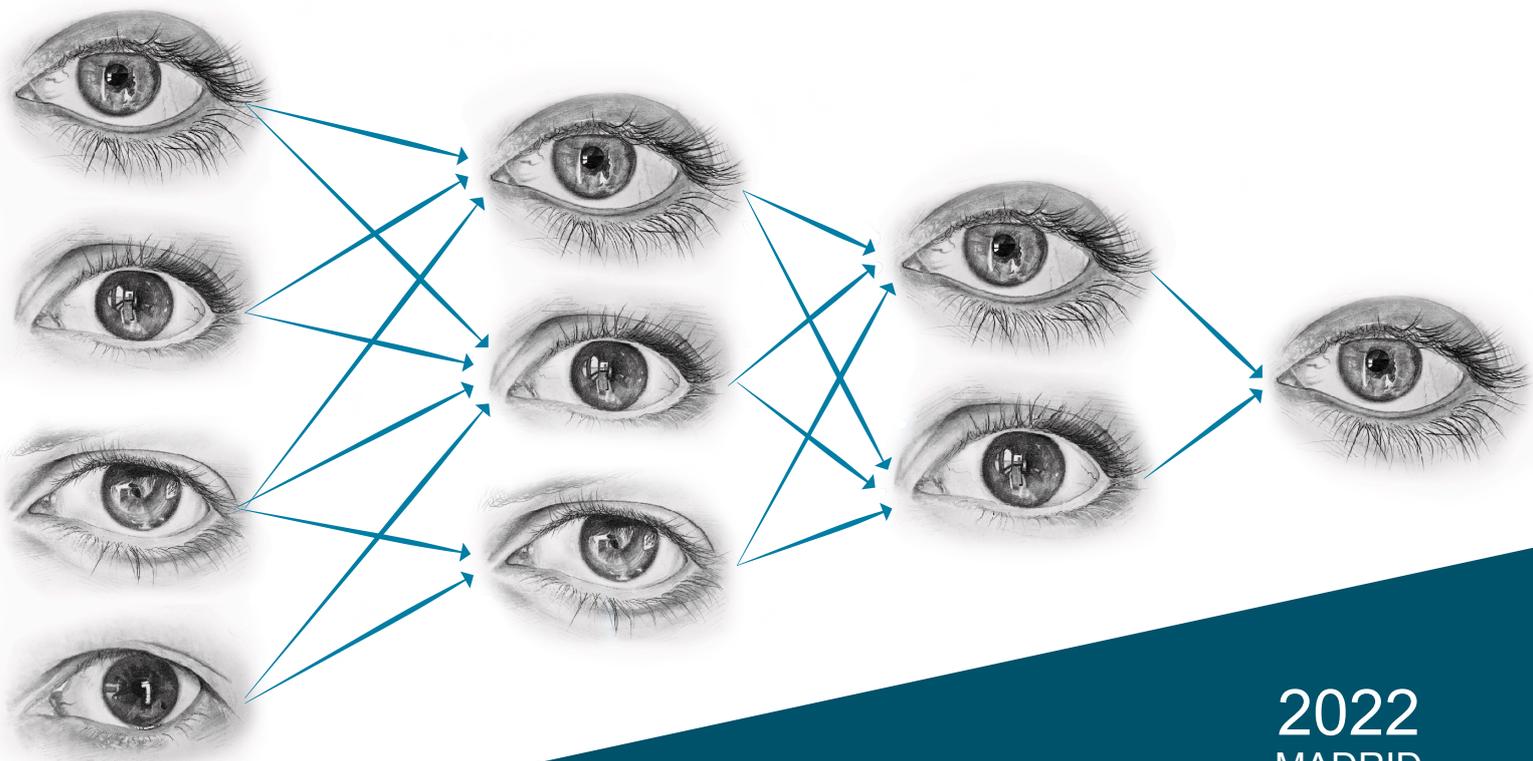
TESIS DOCTORAL

Presentada por: Alfonso Parra Blesa

Dirigida por: Dr. José J. García Medina

Dra. M^a Luisa Sánchez Rodríguez

Tutor: Javier Pérez Castell



2022
MADRID

Universidad CEU San Pablo
CEINDO – CEU Escuela Internacional de Doctorado

PROGRAMA en CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA SALUD



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**DESARROLLO DE UN ALGORITMO PARA
LA CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS
CLÍNICO-EVOLUTIVOS DEL GLAUCOMA
PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO
MEDIANTE SD-OCT Y SU CORRELACIÓN
CON LA MÁCULA GLAUCOMATOSA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Alfonso Parra Blesa

Dirigida por:

José Javier. García Medina

M.^a Luisa Sánchez Rodríguez

Tutor:

Javier Pérez Castell

MADRID

2022

¡Qué milagro tan increíble: ha recuperado la vista! Pero al día siguiente anotó algunos problemas: "Intenta adaptarse al hecho de poder ver, es duro pasar de la ceguera a la visión. Tiene que pensar más deprisa, todavía no es capaz de confiar en la visión... Como un bebé, tiene que aprender a ver, todo es nuevo, excitante, tiene miedo, está inseguro de lo que significa ver"

Un antropólogo en Marte.

Oliver Sack

“Bueno, vamos a ver esos ojos. El ciego los abrió mucho, como para facilitar el examen, pero el médico lo cogió por el brazo y lo colocó detrás de un aparato que alguien con imaginación tomaría por un nuevo modelo de confesionario en el que los ojos hubieran sustituido a las palabras, con el confesor mirando directamente el interior del alma del pecador.”

Ensayo sobre la ceguera.
José Saramago

En el viaje a nuestra Ítaca profesional deberíamos hacer dos tesis; la primera muy al comienzo, cuando el ímpetu de los vientos y la temeraria seguridad que da la fuerza de la juventud nos llevan a planteamientos sobre metas casi imposibles y otra en la madurez de nuestro viaje, al vislumbrar la costa, cuando el fuerte viento es brisa firme y mil dudas adquiridas a lo largo del trayecto a Ítaca han minado tu seguridad, dándote conocimientos serenos y planteándote metas tan alcanzables como prácticas.

Alfonso

AGRADECIMIENTOS

Nadie que planea el viaje a su Ítaca profesional puede hacerlo solo y mi cartografía está llena de puertos a los que he tenido que acercarme, encontrándolos abiertos a sus consejos, apoyos y suministros de ilusiones que han hecho que vuelva al trayecto cuando las fuerzas son escasas.

Agradezco a mis directores M.^a Luisa Sánchez Rodríguez y a José J. García Medina el haberlos sentido cerca y prestos. A M.^a Luisa porque a vuelta de correo me acercaba la información, el hacer y la orientación precisa de todo aquello que le solicitaba y todo lo que ella intuía que necesitaba, gracias, Marisa y perdón desde lo más profundo de mi corazón. A José J. García Medina por haberse prestado desde sus múltiples ocupaciones a ser apoyo en esta Tesis Doctoral y por haber notado en él la ilusión que me hacía avanzar. Gracias a mi tutor José Pérez Castell por dar el primer paso en este proceso y sobre todo gracias también a la Dra. Antonia García Fernández por su amabilidad y aunque me trajo al presente la típica pesadilla que te hacía despertar pensando que te faltaba una asignatura para acabar, siempre ha sido amabilidad, sonrisa y efectividad para resolver cualquier contratiempo.

En segundo lugar, deseo y quiero dar gracias infinitas a los doctores Camacho, familia de prestigiosos oftalmólogos. Hijos que siguen los pasos del padre, haciéndolo más grande y a buen seguro incrementado ese orgullo paterno que nos provoca el ver que nuestros vástagos podrán ser más grandes que nosotros. "Jose" gracias por ser la excepción del dicho castizo de que no hay peor cuña que la de la misma madera, me has ayudado en muchos momentos vitales y en este que se presentó al realizar la Tesis Doctoral no ha sido menos. Mil gracias públicamente por todo.

Quien no ha sido puerto si no cartógrafo, puerto y viento a favor de este viaje ha sido Alfredo Sánchez Alberca, salvavidas de este barco y resolutor de todos los escollos analíticos de esta Tesis, que con su profesionalidad y conocimientos estadísticos ha convertido una idea y unas variables en el armazón de esta tesis que hoy presento. Gracias.

A los que se han ido: Prof. Carlos Remonda y Prof. Roque Maffrand.

El siguiente puerto en el que recibí orientación para el viaje fue en "Noni", magnífico matemático, al que en los primeros balbuceos del trabajo recurrí encontrando en él un escalón que me sirvió de apoyo para todo el trabajo posterior, de no haber estado ahí incondicionalmente y tomándolo como reto personal habría desistido en aquellos primeros pasos. En este apartado gracias también a Manolo Heras.

Otro puerto importante en esta travesía ha sido mi auxiliar y cuñada Loli. Ella ha soportado durante estos cinco últimos años más desempeño del habitual en la consulta y trabajo diario, pero eso no le ha quitado ni un ápice de ilusión y deseos de colaborar a pesar de las dificultades que el trabajo y yo mismo añadíamos a su quehacer diario. Gracias.

Once vientos que han soplado intensísimamente a favor han sido los amigos entrañables del Bancal, a cada uno de estos diez les doy las gracias porque han soportado estoicamente momentos de euforia con momentos de frustración a lo largo de estos años y siempre he recibido cariño, no de amigos sino de familia que incondicionalmente en las visitas a los "corralitos de la zona" (sin acritud) o en torno a productos "del país" han escuchado y me han demostrado que eran apoyo firme. Gracias.

Gracias a las dos almas errantes que en las caminatas de casi madrugada por los caminos de Baza han soportado y escuchado con cariño mis ideas y animado en momentos no muy felices. Pienso que sería para ellos más duro el pensar lo que le esperaba de mis charlas que el madrugón para comenzar a andar, pero esto nunca lo demostraron.

Gracias a Alejandro, optometrista, y a Jesús, enfermero, ambos del centro Vistacamacho, por su colaboración en todo lo que les correspondía.

Gracias a J. Tamarit por colaborar y paciente.

Gracias a mis padres, quien está y quien no, por ser el origen.

Y los tres puertos más vitales de todas mis Ítacas y sin los cuales no habría merecido la pena el luchar contra los cíclopes y tempestades de los viajes; Beatriz el lucero que miro y escucho en todo momento y que me aporta paz y fuerza pura. Alfonso mi otro lucero que a pesar de su juventud empieza a ser para mí referente y estímulo en lo profesional y amor puro en lo sentimental. PIEDAD mi yo, mi barco, mi remo, mi vela, mi viento, mi

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

Por la presente le comunico que, como Director/es de la Tesis Doctoral realizada por D. Alfonso Parra Blesa, titulada “Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos de un glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa”, considero que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y solicito que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa siguiendo las normas establecidas para el caso.

En Madrid, a 6 de marzo de 2022



Fdo. D^a M^a Luisa Sánchez Rodríguez

Director/es de la Tesis



D. José Javier García Medina, Profesor Titular de la Universidad de Murcia del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica y Jefe de Servicio del Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “DESARROLLO DE UN ALGORITMO PARA LA CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICO-EVOLUTIVOS EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO MEDIANTE SD-OCT Y SU CORRELACIÓN CON LA MÁCULA GLAUCOMATOSA”, realizada por D. Alfonso Parra Blesa bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor.

En Murcia, a 4 de Marzo de 2022

COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES EN CONGRESOS

DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Congresos internacionales:

- Comunicación Oral. **25 congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica OPTOM'18**. “Análisis Epidemiológico Evolutivo del Daño Sectorizado en Papila y Retina Peripapilar a Través de OCT. Nueva Clasificación de Grados de GCAA”.

Congresos nacionales:

- Comunicación. **94 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 2018**. “Clasificación por estadios del glaucoma primario de ángulo abierto usando valores normalizados del anillo BMO”.
- Comunicación Oral. **XIV Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma 2019**. “Clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) usando valores normalizados obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica.”
- Comunicación del **95, primer congreso virtual, de la Sociedad Española de oftalmología 2021**.
- Comunicación Oral. **XVI Congreso Sociedad Española de Glaucoma 2022**.

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

Parra-Blesa A, Sánchez-Alberca A, Garcia-Medina JJ. Clinical-evolutionary staging system of primary open-angle glaucoma using optical coherence tomography. *J Clin Med*. 2020;9(5):1530.

HALLAZGOS ORIGINALES

En esta Tesis Doctoral hemos presentado por primera vez una clasificación clínico-evolutiva del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), objetiva, reproducible y práctica.

Aportamos un lenguaje común a la hora de comunicarnos, entre los profesionales, al hablar de un determinado paciente glaucoma, pues de una forma objetiva y visual comprenderemos la situación de dicho paciente glaucomatoso.

Por primera vez podemos manejar porcentualmente la evolución del paciente a lo largo del tiempo.

Hemos definido, mediante el ADL estadios evolutivos (I, II, III, IV), del glaucoma, comprensibles para el afectado y para el especialista mismo.

Mediante el análisis de concordancia del CV hemos documentado su relación con los estadios evolutivos del glaucoma propuestos.

Por primera vez hemos desarrollado una “calculadora” basada en algoritmos que nos muestra porcentualmente de una manera fácil, rápida y reproducible el estadio del glaucoma así su gravedad.

Hemos documentado, pormenorizadamente, la participación de cada sector del BMO-MRW y anillos peripapilares 3.5, 4.1 y 4.7 en el glaucoma.

Mediante el análisis discriminante lineal (ADL) hemos documentado que 4 sectores del BMO-MRW y anillos peripapilares tiene capacidad para definir el proceso glaucomatoso, con la misma precisión que la combinación inmanejable de los 28 sectores totales.

Hemos documentado las capas de la retina, definiendo cuales de dichas capas o combinación de ellas tiene significación estadística en el glaucoma.

Hemos documentado la capacidad diagnóstica y de clasificación por estadios tiene la mácula usando algoritmos como redes neuronales alimentadas hacia delante (RN), el análisis discriminante lineal (AD)L y la regresión logística (RL).

RESUMEN

OBJETIVO

Proponemos como objetivo primario un algoritmo para clasificar el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en estadios clínico-evolutivos, usando tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y algoritmos clasificatorios. Como objetivos secundarios proponemos un estudio comparativo inferencial del grosor de la mácula y valorar mediante algoritmos su capacidad de clasificación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se planifica un estudio analítico, observacional, transversal y comparativo de pacientes, atendidos en consulta entre mayo del 2016 y junio del 2018.

En este estudio se trabajó con 991 pacientes, 765 fue llamado grupo control y 226 se llamó grupo estudio (integrado por pacientes hipertensos oculares y/o glaucomas campimétricos que se encontraban en diferentes fases de la enfermedad).

Criterios de inclusión y exclusión fueron establecidos.

Se utilizó el dispositivo Heidelberg Spectralis SD-OCT (versión 6.7), que nos permitió determinar los espesores de los anillos 3.0, 4.1 y 4.7 de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (CFNP) y el ancho mínimo del anillo de apertura de la membrana de Bruch (BMO-MRW). Todos los anillos se dividieron en siete variables (G-T-TS-TI-N-NS-NI), que se normalizaron de acuerdo con la fórmula proporcionada por Heidelberg Engineering, GmbH, Alemania, con corrección por edad y factores de distorsión papilar. Se procedió a la segmentación automática de la mácula.

El algoritmo de k-medias, el ADL, RL y RN se utilizaron para clasificar a los pacientes en cuatro etapas de la enfermedad, análisis de todas las capas de la mácula, así como, valorar la capacidad de la mácula del grupo control y del grupo estudio para clasificar o diagnosticar el glaucoma desde la mácula.

RESULTADOS

Definimos cuatro estadios del glaucoma y proporcionamos un nuevo modelo para clasificar los ojos en estos estadios, con una precisión global superior al 92% (88% cuando se incluyen los ojos del grupo control). También se implementó una aplicación en línea, “calculadora” para predecir la probabilidad de estadio de glaucoma para cualquier ojo dado. Este sistema de clasificación se puede aplicar fácilmente a grandes poblaciones para la detección del glaucoma y proporciona un lenguaje común y objetivo entre oftalmólogos.

El análisis comparativo inferencial del grosor de las capas de la mácula demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupo control y estudio en las capas internas de la retina (CFNM, CCG, CPI) principalmente en las regiones nasal inferior y superior, mientras que las diferencias son menores en el centro de la mácula y en la región temporal. En las capas externas de la retina no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

Con los datos encontrados en la mácula glaucomatosa procuramos, aplicando algoritmos, definir la capacidad clasificatoria y diagnóstica de esta área. Podemos observar que, para la clasificación binaria, los mejores resultados se obtuvieron con datos balanceados, donde las redes neuronales obtuvieron una sensibilidad 0.63 y una especificidad 0.93 (AUC 0.78), mientras que el análisis discriminante obtuvo una sensibilidad de 0.66 y una especificidad de 0.83 (AUC 0.83). Para la clasificación en estadios clínico-evolutivos se obtuvieron con todos los algoritmos especificidades muy altas, pero sensibilidades muy bajas, excepto para el grupo control y el estadio IV correspondiente a los casos donde la enfermedad está más avanzada; en estas clases las redes neuronales obtuvieron sensibilidades de 0.83 y 0.81 respectivamente, y especificidades de 0.78 y 0.95, mientras que el análisis discriminante obtuvo sensibilidades de 0.94 y 0.61 respectivamente, y especificidades de 0.72 y 0.99. La regresión logística (RL) ofreció peores resultados en todos los casos.

CONCLUSIÓN

Presentamos una clasificación por estadios, objetiva, visual y práctica a la que llegar con un algoritmo usando escasas variables, que nos aporta un lenguaje común y un elemento que ayuda al paciente a comprender su estado evolutivo en el glaucoma. Desarrollamos una “Calculadora” para la estadificación de la enfermedad y podemos afirmar que la mácula sufre el glaucoma, pero tiene escasa capacidad de predicción de la enfermedad y aún menos de su clasificación.

ABSTRACT

OBJECTIVE

The primary objective is to propose an algorithm to classify open-angle primary glaucoma (AAPG) into clinical-evolution stages using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and classifying algorithms. The secondary objectives include an inferential comparative study of macula thickness and an evaluation of its capacity to classify with algorithms.

MATERIALS AND METHODS

An analytical, observational, cross-sectional and comparative of patients attended to during consultations between May 2016 and June 2018.

This study included 991 patients (765 in the control group and 226 in the study group) who were ocular hypertension and/or visual field glaucoma patients in different disease stages.

Inclusion and exclusion criteria were established.

A Heidelberg Spectralis SD-OCT (v. 6.7) device was used to determine ring thicknesses of 3.0, 4.1 and 4.7 for peripapillary retina nerve fiber layer (RNFL) and Bruch's membrane opening minimum rim width (BMO-MRW). All the rings were divided into seven variables (G-T-TS-TI-N-NS-NI), and normalized according to the formula provided by Heidelberg Engineering, GmbH, Germany, with age correction and papillary distortion factors. Automatic macula segmentation was performed.

The k-means algorithm, linear discriminant analysis, linear regression and feed-forward neuronal networks were used to classify patients into four disease stages, to analyze all macula layers, and to evaluate the macula capacity of both the control and study groups to classify or diagnose glaucoma from the macula.

RESULTS

We defined four glaucoma stages and provide a new model to classify eyes into four stages with overall accuracy above 92% (88% when the control group eyes were included). An online “calculator” application was set up to predict the glaucoma stage probability for any given eye. This classification system can be easily applied to large populations to detect glaucoma and to provide a common and objective language for ophthalmologists.

The inferential comparative study of macula layer thickness showed statistically significant differences between the control and study groups in inner retina layers (CFNM, CCG, CPI), mostly in upper and lower nasal regions. Differences were smaller in the macula center and temporal region. No statistically significant differences appeared on outer retina layers.

The found data were obtained in glaucomatous macula by applying algorithms. We defined the classifying and diagnosis capacity in the area. For the binary classification, the best results were obtained with balanced data where neuronal networks gave a sensitivity of 0.63 and a specificity of 0.93 (AUC 0.78). The linear discriminant analysis obtained a sensitivity of 0.66 and a specificity of 0.83 (AUC 0.83). For the classification into clinical-evolution stages, the specificities obtained with all the algorithms were very high, but sensitivities were very low, except for the control group and stage IV corresponding to the cases with more advanced disease. In these classes, the neuronal networks respectively obtained sensitivities of 0.83 and 0.81, and specificities of 0.78 and 0.95, while the linear discriminant analysis gave sensitivities of respectively 0.94 and 0.61, and specificities of 0.72 and 0.99. Logistic regression offered worse results in all cases.

CONCLUSION

We present an objective, visual and practical classification into stages, which can be achieved with an algorithm and a few variables. It provides a common language and can help patients to understand their glaucoma evolution stage. We developed a “calculator” to stage this disease. We can state that the macula suffers glaucoma, but is poorly capable of predicting this disease, and even less its classification.

LISTADO DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS

- ADL** Análisis discriminante lineal
- BMO** Apertura de la membrana de Bruch
- CEPR** Capa epitelio retiniano
- CFM** Capa de fibras maculares
- CFNM** Capas fibras nerviosas de la mácula
- CFNR** Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
- CNE** Capa nuclear externa
- CNI** Capa nuclear interna
- CPE** Capa plexiforme externa
- CPI** Capa plexiforme interno
- CV** Campo visual
- DM** Desviación media.
- E3** Consorcio Europeo de epidemiología
- EMR** Expediente médico electrónico
- FRB** Lucha contra la ceguera retiniana
- FV** Registros médicos electrónicos
- G** Global
- GPAA** Glaucoma primario de ángulo abierto
- GPAC** Glaucoma primario de ángulo cerrado
- HA** Humor acuoso
- IA** Inteligencia artificial
- LISP** Procesamiento de lista
- MIT** Instituto de Tecnología de Massachusetts
- MRW** Grosor mínimo del anillo neuroretiniano
- MVS** Máquina de soporte de vectores
- NI** Nasal inferior

Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa

- NO** Nervio óptico
- NS** Nasal superior
- OCT** Tomografía de coherencia óptica
- ODDS** Relación de posibilidad
- OH** Hipertenso ocular
- OMS** Organización Mundial de la Salud
- PANTHER** Análisis de proteínas a través de relaciones evolutivas
- PIO** Presión intraocular
- PNO** Papila nervio óptico
- PNO** Papila nervio óptico
- RL** Regresión logística
- RN** Redes neuronales alimentadas hacia delante.
- SD-OCT** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
- SMEYEDAT** Base de datos inteligente de ojos
- T** Temporal
- TD-OCT** Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal
- TEAM** Grupo todos juntos logramos más
- TI** Temporal inferior
- TS** Temporal superior

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	45
1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	48
1.2 CONCEPTO DE GLAUCOMA	53
1.2.1 CLASIFICACIÓN.....	55
1.2.2 DIAGNÓSTICO	55
1.3 LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	56
1.4 IA	59
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	69
2.1 JUSTIFICACIÓN	71
2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO	72
2.2.1 PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	72
2.2.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	73
3. OBJETIVOS	75
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO	79
4.1 PACIENTES	81
4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO).....	81
4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO).....	82
4.1.3 INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE NO HIPERTENSOS Y/O GPAAP (GRUPO CONTROL)	83

4.2 MATERIAL Y MÉTODO	83
4.2.1 SD-OCT.....	83
4.2.2 TONOMETRÍA.....	85
4.2.3 CAMPIMETRÍA.....	85
4.2.4 GONIOSCOPIA.....	85
4.2.5 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	85
4.2.6 PROCESADO DE DATOS	86
4.2.6.1 TRATAMIENTO DE LA MUESTRA GENERAL	86
4.2.6.2 TRATAMIENTO DEL ANÁLISIS DE LA MÁCULA.....	86
4.2.6.3 TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE BMO-MRW Y CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS.....	87
4.2.6.4 ANÁLISIS DEL CV	88
4.2.6.5 ANÁLISIS DE LA MÁCULA Y SU RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS.....	89
4.2.6.6 TRANSPARENCIA Y REPRODUCIBILIDAD DEL ESTUDIO	91
5. RESULTADOS	93
<hr/>	
5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	95
5.1.1 SEXO	95
5.1.2 EDAD	96
5.1.3 OJO	97
5.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA EN ESTADIOS CLÍNICO- EVOLUTIVOS	98
5.2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	98
5.2.1.1 BMO-MRW	99
5.2.1.2 ANILLO 3.5	101
5.2.1.3 ANILLO 4.1	104
5.2.1.4 ANILLO 4.7	106
5.2.2 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES.....	109
5.2.3 DEFINICIÓN DE ESTADIOS CLÍNICO-EVOLUTIVOS DEL GRUPO ESTUDIO (HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA).....	112
5.2.4 ANÁLISIS DEL CV Y VALIDACIÓN DE LOS ESTADIOS DE GLAUCOMA	114
5.2.4.1 ANÁLISIS DEL CV	115

5.2.4.2 ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA ENTRE CV Y LOS ESTADIOS DE GLAUCOMA.....	116
5.2.5 CLASIFICACIÓN CON ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL	118
5.3 APLICACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA	121
5.4 ANALISIS DE LAS CAPAS MACULARES	122
5.4.1 CFNM	122
5.4.2 CCG	126
5.4.3 CPI	130
5.4.4 CNI	134
5.4.5 CPE	138
5.4.6 CNE	142
5.4.7 CFR	146
5.4.8 CEPR	150
5.4.9 CFNM + CCG + CPI.....	154
5.4.10 CNI+CPE + CNE + CFR+ CEPR	158
5.4.11 TODAS LAS CAPAS	162
5.5 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN EVOLUTIVA DEL GLAUCOMA MEDIANTE REDES NEURONALES APLICADAS A LOS GROSORES PAPILARES-PERIPAPILARES Y MACULARES OBTENIDOS POR SD-OCT.....	166
5.5.1 CLASIFICACIÓN BINARIA (CONTROL VS ESTUDIO).....	166
5.5.1.1 CLASIFICACIÓN A PARTIR DE LAS CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS	166
5.5.1.2 CLASIFICACIÓN A PARTIR DE LAS CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS Y DATOS BALANCEADOS	168
5.5.2 CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS INCLUYENDO EL GRUPO CONTROL	171
5.5.2.1 CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS A PARTIR DE CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICA INCLUYENDO GRUPO CONTROL.....	171
5.5.2.2 CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS A PARTIR DE CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICA INCLUYENDO GRUPO CONTROL Y MUESTRAS BALANCEADAS.....	173
5.5.3 CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS SIN INCLUIR EL GRUPO CONTROL.....	175

6. DISCUSIÓN	179
6.1 DEMOGRAFÍA	181
6.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICO-EVOLUTIVA DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO)	184
6.3 COMPORTAMIENTO DEL AREA MACULAR DEL GRUPO ESTUDIO VS GRUPO CONTROL	190
6.4 EVALUACIÓN PREDICTIVA DE LA MÁCULA DEL GRUPO ESTUDIO CON RELACIÓN A NUESTRA CLASIFICACIÓN PROPUESTA DESDE EL BMO-MRW Y ANILLOS PERIPAPILARES	196
7. CONCLUSIONES	203
8. BIBLIOGRAFÍA	207
9. ANEXOS	221
9.1 ANEXO I. DOCUMENTO EXPLICATIVO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL COMITÉ DE PROTECCIÓN DE DATOS DE POLICLÍNICA BAZA Y RESOLUCIÓN	223
9.2 ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO	237
9.3 ANEXO III. MODELO DE INFORME FACILITADO A LOS PACIENTES	239

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Características del big data y sus fuentes en oftalmología.	65
Figura 2: Distribución de la edad en los dos grupos, donde las columnas inferiores corresponden al grupo estudio (E) y las superiores del grupo control (C).....	97
Figura 3: Correlaciones entre los sectores del BMO-MRW de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).....	100
Figura 4: Correlaciones entre los sectores del 3.5 de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).	103
Figura 5: Correlaciones entre los sectores del 4.1 de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).	105
Figura 6. Correlaciones entre los sectores del 4.7 de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E). El tercio inferior izquierdo muestra la matriz de dispersión, en la diagonal la separación de las distribuciones de cada variable en los dos grupos y en el tercio superior de la figura los valores de la correlación de los grupos control (C) y estudio (E) y el valor global.	108
Figura 7: Porcentaje de la variabilidad total del grosor de los sectores del BMO-MRW y los anillos peripapilares explicada por cada componente principal.	109
Figura 8: Contribución de los sectores del BMO-MRW y los anillos peripapilares a los dos primeros componentes principales.	110
Figura 9: Mapa de ojos control (C) y estudio (E) sobre los dos primeros componentes principales. Dim1, es el primer componente principal y Dim2 el segundo componente principal.....	111
Figura 10. Reducción de la variabilidad intragrupo según el número de grupos. ...	112
Figura 11: Mapa de los estadios del grupo estudio sobre los dos primeros componentes principales.....	113
Figura 12: Mapa de los estadios de los grupos estudio y control sobre los dos primeros componentes principales incluyendo ojos control.	114

Figura 13: Diagrama de dispersión de la desviación típica de las tres mediciones de la DM del CV realizadas en cada paciente sobre su edad.	116
Figura 14: : Intervalos de confianza del 95% para los valores de la media de la DM del CV según estadios del grupo estudio.....	117
Figura 15: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.	123
Figura 16: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	124
Figura 17: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).....	126
Figura 18: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según celdas y ojo derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.	127
Figura 19: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).....	128
Figura 20: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).....	130
Figura 21: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.	131
Figura 22: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	132
Figura 23: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	133
Figura 24: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.	134

Figura 25: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 136

Figura 26: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 137

Figura 27: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en ambos. 138

Figura 28: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 140

Figura 29: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 141

Figura 30: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo. 142

Figura 31: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 144

Figura 32: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 145

Figura 33: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo. 146

Figura 34: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 148

Figura 35: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 149

Figura 36: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p-valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p-valor < 0.05) en amarillo.	150
Figura 37: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	152
Figura 38: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). ...	153
Figura 39: Diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p-valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p-valor < 0.05) en amarillo.....	154
Figura 40: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).....	156
Figura 41: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).....	157
Figura 42: Diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p-valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p-valor < 0.05) en amarillo.	158
Figura 43: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	160
Figura 44: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR)) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).	161
Figura 45: Diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares internas entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p-valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p-valor < 0.05).	162

Figura 46: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojos derecho (D) e izquierdo (I). . 164

Figura 47: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I). 165

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de la muestra según grupo.	95
Tabla 2.: Estadístico descriptivo de sexo en el grupo estudio.	96
Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la edad según grupo control (C) o estudio (E)	96
Tabla 4: Contraste de comparación de la proporción de ambos ojos en el grupo estudio.	97
Tabla 5: Estadísticos descriptivos de los sectores del BMO-MRW de los OI del grupo estudio y del grupo control	99
Tabla 6: Contraste de comparación de las medias de los sectores del BMO en ojos izquierdos de los grupos control y estudio.	100
Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los sectores del 3.5 de los OI del grupo estudio y grupo control.	101
Tabla 8: Contraste de comparación de las medias de los sectores del 3.5 en ojos izquierdos de los grupos control y estudio.	102
Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los sectores del ANILLO 4.1 de los OI de los grupos estudio y control.	104
Tabla 10: Contraste de comparación de las medias de los sectores del anillo 4.1 en ojos izquierdos de, grupo control y estudio.	105
Tabla 11: Estadístico descriptivo de los sectores del anillo 4.7 entre grupo control y grupo estudio del OI.	106
Tabla 12: Contraste de comparación de las medias de los sectores del anillo 4.7 en ojos izquierdos de los grupos estudio y control.	107
Tabla 13: Estadísticos descriptivos de las tres mediciones del CV	115
Tabla 14: Contraste de ANOVA de medias repetidas para el CV según el momento de medición.	115
Tabla 15: Estadísticos descriptivos la desviación típica de las tres DM obtenidas en los CV de cada paciente.	115

Tabla 16: Intervalos de confianza al 95% del CV según estadios del grupo estudio.	117
Tabla 17: Estadísticos descriptivos del CV según los estadios basados en la DM del CV.....	118
Tabla 18: Resumen de la precisión global de los modelos de clasificación mediante ADL usando distintos conjuntos de variables.	119
Tabla 19: Precisión global de clasificación usando los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 del grupo estudio.....	120
Tabla 20: Sensibilidad y especificidad del modelo de clasificación de ADL que usa los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 incluyendo ojos control	120
Tabla 21: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	123
Tabla 22: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.....	124
Tabla 23: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.....	125
Tabla 24: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	125
Tabla 25: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	127
Tabla 26: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	128
Tabla 27: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.....	129
Tabla 28: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	129
Tabla 29: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	131

Tabla 30: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	131
Tabla 31: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	132
Tabla 32: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.	133
Tabla 33: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.	135
Tabla 34: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	135
Tabla 35: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	136
Tabla 36: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.	137
Tabla 37: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.	139
Tabla 38: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	139
Tabla 39: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	140
Tabla 40: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.	141
Tabla 41: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.	143
Tabla 42: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	143

Tabla 43: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	144
Tabla 44: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	145
Tabla 45: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	147
Tabla 46: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	147
Tabla 47: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	148
Tabla 48: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	149
Tabla 49: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.	151
Tabla 50: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.....	151
Tabla 51: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos	152
Tabla 52: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	153
Tabla 53: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	155
Tabla 54: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	155
Tabla 55: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.....	156

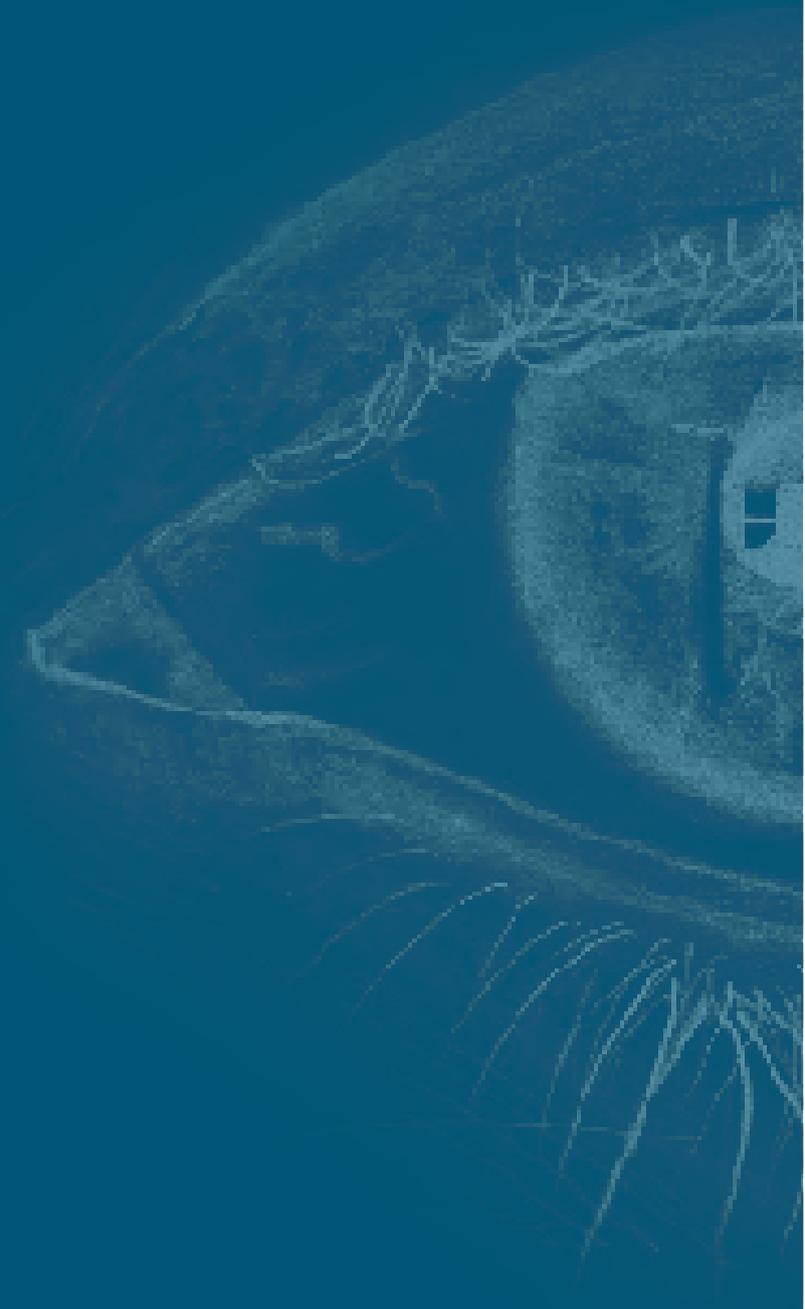
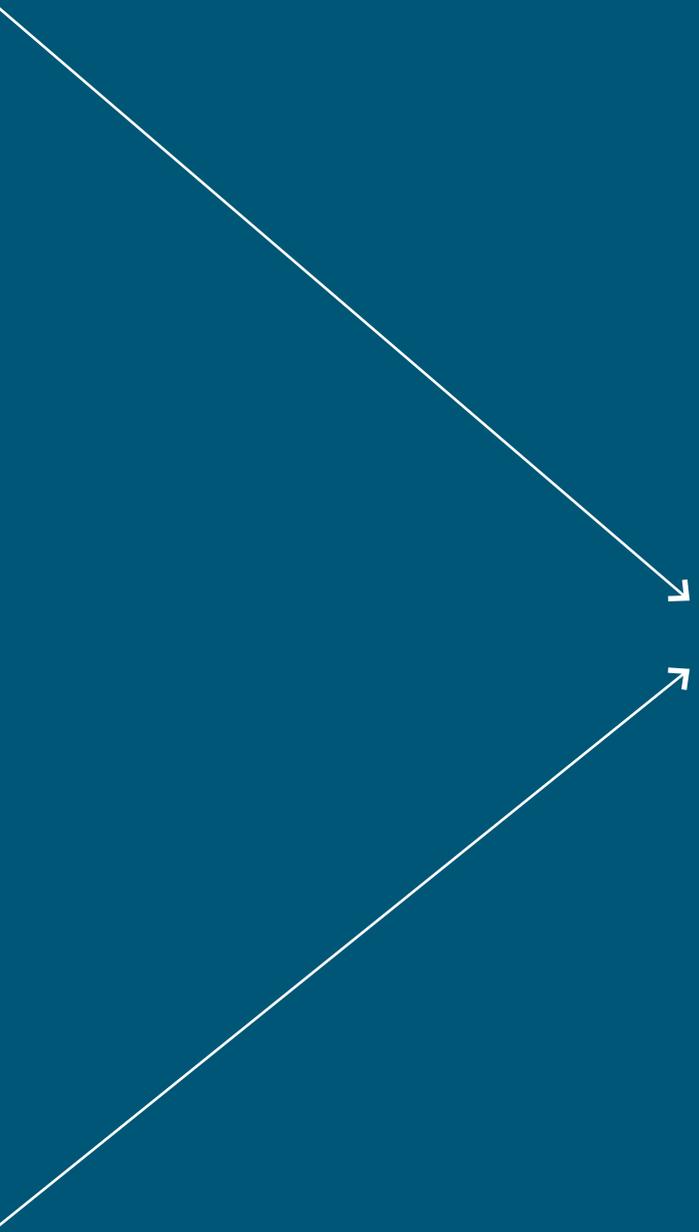
Tabla 56: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	157
Tabla 57: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	159
Tabla 58: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos	159
Tabla 59: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.....	160
Tabla 60: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.	161
Tabla 61: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.....	163
Tabla 62: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.	163
Tabla 63: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.	164
Tabla 64: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre el grupo control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.....	165
Tabla 65: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas entre grupos control y estudio.	167
Tabla 66: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en ADL usando sólo las capas con diferencias significativas entre control y estudio (CFNM, CCG, CPI) y todas las celdas la mácula.	167
Tabla 67: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en RL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio.	168

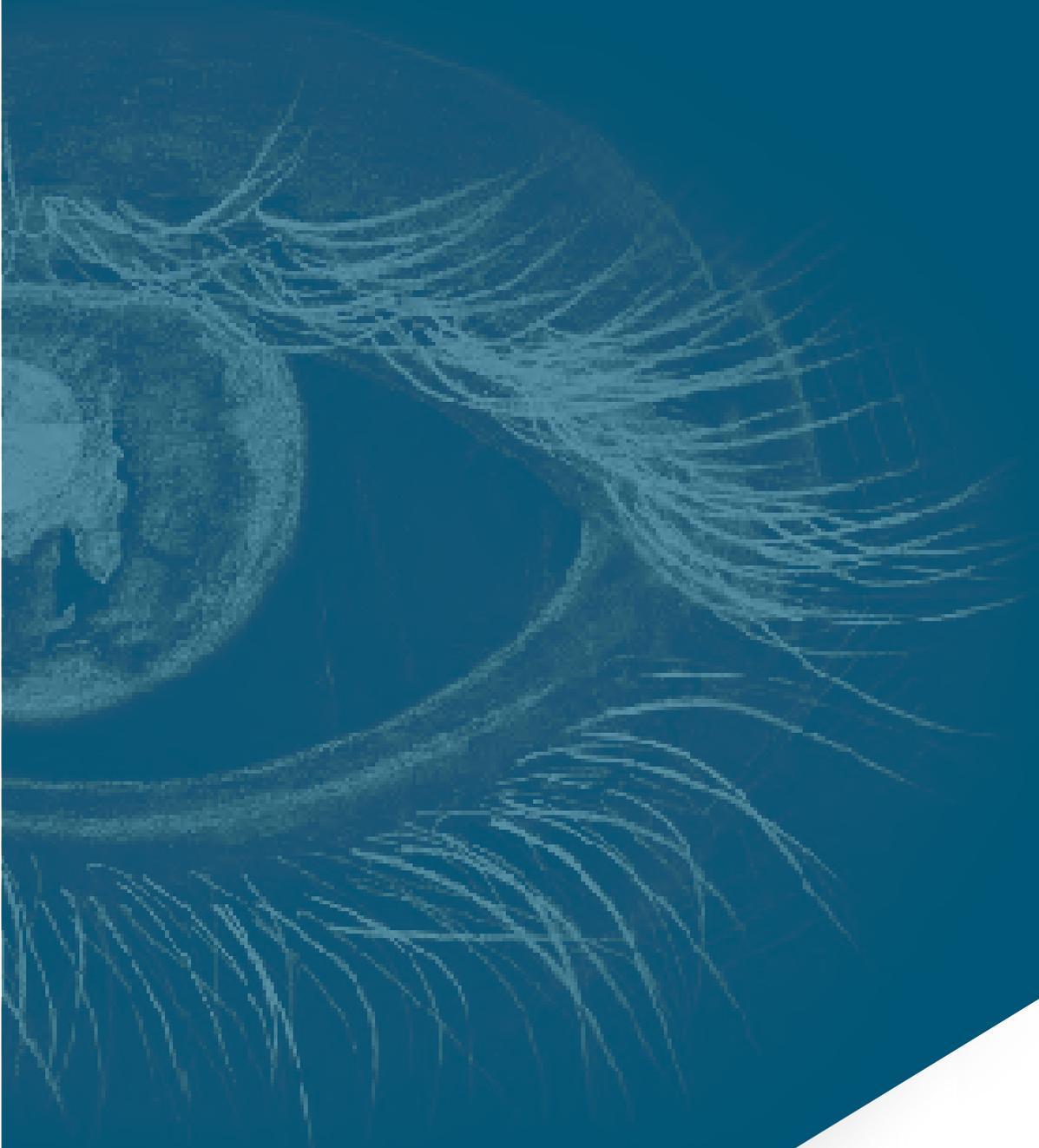
Tabla 68: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en las redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio, y con el mismo número de ojos en ambos grupos.	169
Tabla 69: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en ADL usando sólo las capas (CFNM, CCG,CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio y con el mismo número de ojos cada grupo.	169
Tabla 70: : Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en la RL usando sólo las capas (CFNM, CCG,CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio y con el mismo número de ojos cada grupo.	170
Tabla 71: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (incluyendo ojos del grupo control) basado en redes neuronales usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias estadística significativas	171
Tabla 72: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en ADL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas.	172
Tabla 73: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en RL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas.	172
Tabla 74: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de del grupo estudio (incluyendo grupo control) basado en redes neuronales usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre grupo estudio y control con ambas muestras balanceadas.	173
Tabla 75: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en ADL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre grupo control y estudio con ambas muestras balanceadas.	174
Tabla 76: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en RL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio, y muestra balanceada.	174

Tabla 77: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (sin incluir ojos control) basado en redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas entre los grupos control y estudio. 175

Tabla 78: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (sin incluir ojos control) basado en el ADL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas entre los grupos control y estudio. 176

Tabla 79: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (sin incluir ojos del grupo control) basado en RL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas de los grupos control y estudio. 176





1. INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Desde el principio de la existencia del ser humano nuestro instinto primario nos ha llevado a la necesidad de manipular el medio y sus elementos en favor de la subsistencia y facilitar la permanencia. Esta manipulación de los elementos en un principio tenía una evolución lenta y simplista. Con el pasar del tiempo y la suma de cada paso dado en esta dirección, el desarrollo de los elementos para dicha manipulación del medio, y los mismos productos obtenidos de ello, hacía que el avance se fuera dando, cada vez, con pasos más rápidos y amplios, llevando de un crecimiento aritmético a un crecimiento geométrico, tanto en conocimiento como en resultados, conduciéndonos al avance vertiginoso de nuestros días.

Si bien, ha habido un desarrollo continuo a lo largo de la humanidad, con algunas épocas de sombras, han sido y son, desafortunadamente los conflictos bélicos provocados por el ser humano, el motor potenciador del ingenio, intuición, imaginación y lógica que, derivados de estos hechos, han pasado a su vida diaria aportándole bienestar y prosperidad, curiosamente.

Finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX fueron un punto de inflexión, si no el más importante, sí crucial. El “desarrollo industrial” se presentó modificando conceptos, costumbres y formas de pensar y actuar del ser humano en todos los aspectos y lógicamente también en el plano médico, donde se fueron incorporando los avances tecno-industriales, aprovisionándonos de elementos de diagnóstico y tratamiento que superaban cada día a lo imaginado en el día anterior.

Entiendo que el momento definitivo, a partir del cual el crecimiento será exponencial en lo que al control y uso de datos se refiere, fue en 1942 cuando en el norte de Londres nace el primer prototipo de ordenador, el embrión de lo que será la IA, usado en aquellos días para descifrar los códigos nazis, en la segunda guerra mundial, como no, momentos en los que los individuos agudizan todo el potencial intelectual del que son poseedores. Desde ese momento

el almacenaje de la información generó ingentes bolsas de datos, “fat date”, datos difícilmente manejables, llevando esta situación a otro golpe de ingenio, desarrollando la IA y conducir la “fat date” a “big date” y de ahí a...

La medicina no se ve desafectada de estas evoluciones, por ende, la oftalmología tampoco y la enfermedad sobre la que se pone el foco para el desarrollo de esta tesis menos aún, hasta el punto de que podríamos decir hoy en día que, del concepto de glaucoma desde finales del siglo XVIII al actual, sólo compartimos la palabra GLAUCOMA y las consecuencias finales de la enfermedad.

1.1 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

La localización anatómica de la catarata no se localiza anatómicamente hasta que el anatomista Brisseau en 1706 la refiere, lo que conduciría a Daviel en 1752 a realizar la primera extracción. Si quitando la catarata no había una recuperación de la visión, esto les indicó que se debía buscar los efectos de la presión intraocular (PIO) elevada en otras estructuras anatómicas del ojo y hacer una entidad clínica independiente de la catarata.¹

Peter C. Kronfeld (1990), habla de “tres periodos en la evolución histórica del glaucoma. El primer periodo sería el comprendido entre el 400 AC y el 1600 DC, en este espacio de tiempo el término glaucoma fue usado dentro de un grupo de procesos que conducían a la ceguera sin las connotaciones que ahora le reconocemos. El segundo periodo entre finales del S XVII y finales del S XIX, los síntomas del glaucoma bien de forma combinada o aislada comienzan a ser referidos en publicaciones. El tercer periodo que reconoce el autor sería desde finales del S XIX a nuestros días.²

Si bien no se le pueden discutir los dos primeros periodos, sí creo que debemos discrepar en el tercero. La evolución tecnológica y del conocimiento a partir de finales del S XIX hace que los hechos se hayan precipitado de tal manera que podríamos ir incluyendo periodos, primero entre décadas y luego entre quinquenios, trienios, Debemos reconocer que el aluvión de ideas sobre la enfermedad nos cae como una cascada, que va potenciando algunas primitivas y, por otro lado, descartando axiomas que nos definían la enfermedad, por ejemplo podríamos referirnos al mismo término glaucoma, hoy el término glaucoma necesita uno o dos apellidos para reconocerlo.

En este primer periodo se puede decir que el término se refería a los cambios observados en el área pupilar de personas mayores que sufrían bruscos ataques de dolor y distensión de las capas del ojo, concluyendo todo ello en ceguera.

En el segundo periodo observan que la operación de la catarata no los lleva a una recuperación visual, llama la atención el aspecto de los ojos en estados avanzados, hay limitación de la capacidad autónoma de la deambulación y la PIO está elevada. Todo ello replantea la relación entre cataratas y glaucoma.

Los textos de los S XVIII y primeros del XIX, a raíz de lo observado anteriormente, buscaron para el diagnóstico del glaucoma signos en otras estructuras poniendo especial atención para ello en el aspecto atrófico del iris, reflejo blanquecino del cristalino, congestión vascular en las venas ciliares o la escasa reacción pupilar a la luz fueron algunos de los síntomas propuestos para el diagnóstico del glaucoma.²

A principios del 1600, un oftalmólogo itinerante inglés llamado Banister en su breviario refiere como síntoma la resistencia del ojo a indentarse por la presión ejercida sobre él con los de Leipzig, Johann Platner y coincidiendo, aunque independientemente cada uno con Demours en Francia, Guthrie en Inglaterra y Weller en Alemania, aceptan como signo de glaucoma la resistencia del ojo a su indentación.²

En 1741 se comunica “Tratado de las enfermedades de los ojos” en ST Yves, donde se propone los episodios de visión borrosa como síntoma precursor de la enfermedad, más tarde en 1826 Weller perfila el proceso más detalladamente², aunque haciendo un apartado debemos recordar a Hipócrates³ que lo menciona en su texto de Aforismos.

A mediados de 1800 Mackenzie, influyente oftalmólogo en el contexto europeo y americano, tanto por su práctica como por su capacidad docente, ya habla de diferencias entre glaucoma crónico y agudo y establecía diferentes estadios de evolución del glaucoma, en número de seis, que iba desde un estadio inicial donde sólo había una nébula en córnea hasta la úlcera, perforación y atrofia del globo ocular en las formas de glaucoma absoluto. Fue consciente de la dureza que adquiriría el globo ocular y propuso, aparentemente por primera vez, la esclerotomía posterior para reducir el endurecimiento apreciado en estos ojos.⁴

En torno a mediados de 1800, Eduard Jaeger miembro de una importante familia de oftalmólogos australianos, fue el primero en referir y dibujar las diferencias de las papilas ópticas glaucomatosas con respecto a las no glaucomatosas. Sin embargo, la limitación del oftalmoscopio monocular en lo referente a la capacidad de percibir la profundidad de las estructuras del fondo ocular le llevó a errores a la hora de describir las papilas ópticas con respecto a la retina que lo circundaba; describió la papila más elevada que la retina.⁵

Von Graefe (1854), incurriendo en el mismo error que su colega Jaeger, error provocado por la ausencia de tridimensionalidad de la imagen observada a través del oftalmoscopio monocular, remarca el efecto de la elevación de la papila óptica en relación con su retina circundante. Von Graefe no se quedó sólo en esa apreciación, avanzó en la observación y describió la “pulsación de la arteria de la retina” (retina central debemos pensar) confirmando a esta pulsación un signo patognomónico de la PIO. En su descripción de la papila glaucomatosa propuso, de forma oficial en su medio, llamar “halo glaucomatoso” al anillo circundante de aquella papila para ellos elevada.⁶

Las observaciones hechas sobre ojos de animales que presentaban anomalías congénitas de fondo de ojo o cuerpo uveal, los llevó a concluir que con el oftalmoscopio monocular no podían comprobar aquellas depresiones con certeza, realmente no sabían si eran elevaciones o depresiones. Toda esta duda lleva a Weber, colaborador de von Graefe, en 1855 a realizar un minucioso análisis de las imágenes observadas por el oftalmoscopio monocular, planteándose la posibilidad de errores ópticos y observacionales.⁷

Lo sospechado por Weber fue confirmado por estudios anatomopatológicos, que referían el hecho de una depresión de la papila óptica y no una elevación. Esta circunstancia hizo a von Graefe replantear todo el conocimiento existente hasta ese momento sobre el glaucoma, estableciendo como consecuencia de la PIO la presencia de una excavación papilar. Estableció que la presión no era un síntoma sino la causa de la enfermedad.^{8,9}

El trabajo diario de von Graefe merece una mención especial en estos primeros pasos “orientados” en el camino del glaucoma. Él describe, en su día a día, tres tipos de glaucoma.^{8,9}

Un primer tipo sería el que él llama agudo o inflamatorio, según su criterio, secundario a coriorretinitis a iridocorioiditis que exudarían material inflamatorio

al vítreo y al humor acuso llevándolos a un aumento de volumen, causa del aumento de PIO. Este cuadro comenzaba con un pródromo de visión borrosa y visión de arco iris a través de una llama de vela. Estos ataques aumentarían en frecuencia, duración e intensidad hasta el establecimiento del proceso de forma permanente. Anterior a esta fase terminal el glaucoma agudo o inflamatorio podría remitir bien de forma espontánea o como consecuencia del tratamiento consistente en paracentesis, opiáceos.

Al segundo grado lo llamó glaucoma crónico, en el cual no había los signos anteriores pero los ojos que lo padecían se unían con el primer grupo y se podía observar dilatación de las venas ciliares, atrofia de iris, pérdida progresiva de la visión y oftalmoscópicamente, excavación en papila y pulsión de la arteria central de la retina.

El tercer tipo de casos de glaucoma, él observaba que todo estaba normal, pero había un deterioro visual paralelo a la excavación de la papila óptica. Von Graefe a este grupo lo consideró “amaurosis con excavación papilar” excluyéndolo de las enfermedades glaucomatosas. Cuatro años más tarde reconoce que excluir el binomio excavación óptica y déficit visual sin otros síntomas, del grupo de enfermedades glaucomatosas fue un error.⁸⁻⁹

De estos momentos en adelante, una cascada de comunicaciones y aportes instrumentales se van sucediendo a lo largo de toda Europa principalmente, insertando términos e ideas en torno a los grados, participación de la inflamación y presencia o no de PIO para con ello, proponer variadas nomenclaturas al problema.

Fue Schnabel en 1905 quien refiere que enfermedades del nervio óptico (NO) podrían ocasionar ceguera independientemente de la PIO. Es por estos días que aparece en escena otro concepto que ayuda a complicar más la fisiopatología del glaucoma de la época; “cierre angular”.¹⁰

Hemos andado por los dos primeros periodos con pocos hechos significativamente destacados en la comprensión del glaucoma, pero se han ido estratificando las inquietudes que nos llevarán hacia adelante.

El tercer periodo se sitúa desde la revolución industrial hasta nuestros días. En 1980, tal vez así se podría dividir los periodos del glaucoma, pero hoy con mejor ángulo de visión histórica, nos vamos a permitir sugerir la atomización de esta tercera etapa.

Si bien al principio, el incremento de información e instrumentación surgía escalonadamente y en algunos focos concretos con el devenir de los años, la información crece alocadamente de manera exponencial. Las publicaciones en prensa especializada se multiplican y la instrumentación paralelamente invade los hospitales, se avanza en el campo de salud en el mundo conforme se aleja de las guerras y aumenta su nivel social como deriva del proceso industria que invade, el que se llamará, mundo desarrollado y el glaucoma dentro de la oftalmología cobra su papel correspondiente.

El control de la enfermedad parece que en cada paso está más cercano, pero esos pasos son los hombros de un gigante que nos permite ver un poco más delante quedando siempre un horizonte no demasiado nítido.

Si revisamos el número de publicaciones en el último siglo, comprenderemos por qué entrar a analizar ese periodo, sería como hacer un tratado; en 1901 hubo dos publicaciones, en 1922 hubo cinco, en periodo de guerra y entreguerras se permitieron una media de cinco, en 1955 hubo doscientas veintisiete publicaciones, en 1995 se publicaron 891 artículos sobre glaucoma, en el año 1999 se publicaron mil doscientas dos y por referir algo de esta nueva centuria, en el año 2018 se han referenciado tres mil veinte artículos, en el año 2019 fueron más de tres mil quinientas, en 2020 se publicaron más de cuatro mil doscientas, en 2021 más de cuatro mil quinientas y a primeros días de 2022 ya han visto la luz más de ciento cincuenta, ¿Podemos, como decía Kronfeld, concluir que el siglo anterior fue un tercer periodo cuando sesenta y ocho mil cuatrocientos cuarenta artículos se han publicado aportando toda clase de ideas, instrumentaciones, teorías y contra teorías?

Lo que, sí podemos afirmar es que, tras ese periodo atomizado, quizás estemos empezando fases más decisorias y determinantes para el futuro manejo del glaucoma. Esta nueva fase está dominada por dos elementos que deben darnos otra forma de enfocar el acto; “la tomografía de coherencia óptica y la IA”.

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) será la herramienta que nos llevará a conocer la anatomía patológica a niveles insospechados y comprenderemos mejor los factores fisiopatológicos. La IA será esa gran tabla Excel que hace poco empezó a convertir toda la información que teníamos abundante y desordenada, en ordenada y vital. Nos aporta información que llegará a simplificar los procesos y/o ayudarnos a la toma de decisiones con mejor criterio.

Esa es la idea de esta tesis.

1.2 CONCEPTO DE GLAUCOMA

Como hemos mencionado anteriormente, desde el concepto manejado por Hipócrates en el origen hasta nuestros días, la idea de glaucoma ha ido variando según se avanzaba en todos los campos del conocimiento.

Hoy en día la Academia Americana de Oftalmología define al glaucoma, como una neuropatía óptica multifactorial, en la que existe una pérdida adquirida y progresiva de las células ganglionares de la retina (CGR), que produce un daño característico de la cabeza del NO, por la desaparición de las fibras nerviosas de la retina (CFNR), que origina la consiguiente pérdida del campo visual (CV).¹¹

De toda esta definición, el carácter multifactorial del glaucoma se debe remarcar como factor primordial del concepto glaucoma. Su patogenia se ha intentado entender pasando por todas las estructuras del ojo según íbamos conociendo en profundidad dichas estructuras.

La presión intraocular (PIO), hasta tal punto es factor relevante que ya aparecía reflejado en el “Breviary” del itinerante oculista inglés Banister en 1626. Posteriormente a él, la PIO se propone como factor clave del proceso en infinidad de publicaciones, actualmente entendemos glaucomas de baja tensión y otros factores que pueden conducir a una atrofia óptica sin necesidad de PIO elevada.

Se cuestionan los datos de presión obtenidos por haber elementos distorsionantes como grosor de córnea o resistencia escleral. Intentamos entender cómo tenemos pacientes con presiones elevadas que no tienen daño en NO, ni en CV o pacientes que debutan con cuadros con una progresión endiablada. Aplicamos tratamientos médicos y/o quirúrgicos sobre la idea que la resistencia a la salida del humor acuoso (HA) se localiza en la pared interna o en la pared externa con resultados dispares. Toda esta evolución de sombras y luces lleva aparejado un cambiante enfoque del “glaucoma”.

El elemento realmente importante y que no ha variado dentro del concepto glaucoma es su importancia social por la consecuencia de una pérdida real e irreversible de la visión.

En 1980 la Sociedad Nacional para la Prevención de la Ceguera en USA¹² indicaba que el 8.5% de los pacientes que acuden a las consultas de

oftalmología era por problemas glaucomatosos, se reconocía como rara en la infancia¹². Pero se incrementa la prevalencia en cada década de la vida encontrándonos en la cuarta década entre el 0.4% y el 1.6% de la población con riesgo de glaucoma y potencial pérdida visual.¹³ Quigley en su proyección del glaucoma partía de 1997, dando un valor de prevalencia del 1.55% en población de más de 40 años.¹⁴

El estudio presentado por Tham YC et al en 2014, con datos y parámetros más actuales, puede darnos una idea de la magnitud. Según dicho autor, la prevalencia global de glaucoma para la población de 40 a 80 años es de 3.54% (95% CrI, 2.09-5.82). La prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es más alta en África (4.20%; 95% CrI, 2.08-7.35), y la prevalencia de glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) es más alta en Asia (1.09%; 95% CrI, 0.43-2.32). En 2013, el número de personas (de 40 a 80 años) con glaucoma en todo el mundo se estimó en 64.3 millones, aumentando a 76.0 millones en 2020 y 111.8 millones en 2040. En el modelo de metarregresión bayesiana, los hombres tenían más probabilidades de tener GPAA que las mujeres (odds ratio [OR], 1.36; 95% CrI, 1.23-1.52), y después de ajustar por edad, género, y raza, las personas de ascendencia africana tenían más probabilidades de tener GPAA que los de ascendencia europea (OR, 2.80; 95% CrI, 1.83-4.06), y las personas que viven en áreas urbanas tenían más probabilidades de tener GPAA que aquellos en áreas rurales (OR, 1.58; 95% CrI, 1.19-2.04).¹⁵

El carácter social de la enfermedad, que se sitúa en el primer factor de ceguera en el mundo desarrollado, conduce a la obligación de hacer un diagnóstico precoz y sensibilizar a la sociedad y principalmente a sus estamentos públicos, de la importancia de controlar el proceso antes de que los daños sean irreversibles.

Nuevas técnicas están llegando para volver a modificar algunas ideas fisiopatogénicas del glaucoma que nos harán avanzar en el diagnóstico y tratamiento, y el trabajo conjunto entre ingenieros, médicos, informáticos, estadísticos, matemáticos, etc. tal vez nos conduzcan a un concepto definido y claro del glaucoma. Sólo nos queda colaborar.

1.2.1 CLASIFICACIÓN

La clasificación aceptada hoy en día es la propuesta por la Sociedad Europea de Glaucoma en 2017.¹⁶

De esta extensa y detallada clasificación nos centramos en esta tesis en el GPAA.

1.2.2 DIAGNÓSTICO

Desde los primeros pasos de nuestro colega Banister, el oculista itinerante de 1626 hasta hoy, las propuestas de diagnóstico se han presentado desde una forma más empírica a formas más comedidas y científica gracias a la evolución de los medios de observación y a las Academias que exigen precisiones, críticas y cuantificaciones medibles que pueden frenar arrebatos científicos. Aun así, las aportaciones para el entendimiento, diagnósticos y tratamiento del glaucoma no cesan afortunadamente, incorporándose nuevas áreas a ese proceso como es en los últimos días la presencia de la IA como matriz, pero acompañada de una buena cantidad de áreas colaboradoras.

En cuanto al diagnóstico, dada la repercusión social la Organización Mundial de la Salud (OMS) incide en tomar medidas adecuadas, específicamente el diagnóstico precoz y tratamiento para prevenir la ceguera.¹⁷

Grant WN en 1982 propone, y es el inicio de la búsqueda del diagnóstico precoz del glaucoma, que el éxito en el empeño de evitar daños visuales estaba en el diagnóstico precoz y por ende en el tratamiento temprano.¹⁸

Hoy a todos los oftalmólogos se nos hace elemental que procesos con diagnósticos tempranos nos llevan a desenlaces más benignos que los diagnosticados en fases más tardías y planteamos la búsqueda de estructuras que nos indiquen la presencia del problema antes de que haya síntomas. Para alcanzar ese objetivo hemos desarrollado instrumentos de los que nos valernos en el diagnóstico precoz y está siendo en los últimos años, con medios capaces de medir y valorar estructuras a nivel casi anatomopatológico los que posiblemente nos sitúen en el punto anhelado. La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y los modelos que de ella se deriven pueden ser los vehículos adecuados.

1.3 LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

En 1989 en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), Boston, Fujimoto y Huang realizan en su laboratorio la primera muestra de retina y arterias coronarias con una resolución de 15 micras que fueron constatados con análisis histológicos. Datos publicados en 1991.¹⁹

Desde el 1991 hasta el año 2001, donde fue presentada la primera la primera SD-OCT, hubo una fase de avances presentándose distintos modelos, con repercusiones económicas y un importante número de publicaciones científicas. El modelo OCT 3 fue el más comercializado y utilizado clínicamente. Aun con la información clínica que aportaba, tenía la limitación del tiempo que se requería para la adquisición de las imágenes, problema que fue resuelto en 2002 con la aparición y comercialización de la SD-OCT. Dicho instrumento carecía de la necesidad de movimientos internos de sus elementos para la toma de imágenes, reduciendo el tiempo de captura y siendo por tanto más funcional, aunque el procesado de las imágenes requería un tiempo adicional.²⁰

El futuro de la OCT es incierto, pero no parece que su final esté cercano. Con la aparición de la OCT angiográfica y la mejora de la resolución de las imágenes obtenidas se abren vías de análisis anatómicos y funcionales importantísimos.

El principio físico de esta técnica se fundamenta en la medición de la latencia e intensidad con la que una onda que se refleja en el tejido en el que se proyecta. Un escollo presente era la medición de la onda que incide y la onda que se refleja, en este caso nos referimos a la luz. Gracias al interferómetro de Michelson donde una fracción de un rayo recorre un camino conocido y la otra fracción incide en el elemento en estudio, desde el cual se refleja hacia un punto donde coincidirán ambos rayos, midiendo de esta forma el patrón interferencial existente entre ellos, o sea, entre el que no se ha modificado, y por lo tanto conocido, y el modificado por el medio sobre el que se le hizo incidir.

Huan et al, anunciaba en 1991 el nacimiento de la tomografía de coherencia óptica con estas palabras; *“se ha desarrollado una técnica llamada tomografía de coherencia óptica (OCT) para la obtención de imágenes transversales no invasivas en sistemas biológicos. La OCT utiliza el interferómetro de baja coherencia para producir una imagen bidimensional de la dispersión óptica de las microestructuras tisulares internas de una manera análoga a las*

*imágenes ultrasónicas de pulso-eco. La OCT tiene resoluciones espaciales longitudinales y laterales de unos pocos micrómetros y puede detectar señales reflejadas tan pequeñas como aproximadamente 10 (-10) de la potencia óptica incidente. La obtención de imágenes tomográficas se demuestra in vitro en el área peripapilar de la retina y en la arteria coronaria, dos ejemplos clínicamente relevantes que son representativos de medios transparentes y turbios, respectivamente”.*¹⁹

El artículo de Huang et al, ha sido citado hasta estas fechas en más de 2.000 artículos, lo que indica la significación que tiene la técnica anunciada en la clínica y en la investigación en general. Trabajos, que al igual que éste, han intentado aglutinar, resumir o hacer una puesta al día de la evolución meteórica de la técnica, se pudieron ver en años consecutivos, y hasta el día de la fecha.¹⁹

Una evolución superior fue la SD-OCT donde se eliminó el problema que se sufría en la técnica inicial poniendo el espejo de forma fija por lo que los movimientos que se necesitaban en la OCT de dominio temporal (TD-OCT), responsables del retraso, fueron eliminados. El aumento de una resolución superior se ha convertido en esencial en el desarrollo y evolución del proceso, llegando a valores realmente espectaculares y responsables de la implantación de esta prueba de diagnóstico en la clínica diaria.

Mirando, la retina, desde un punto de vista histológico veríamos un magno entramado multiestructural. Entonces, ¿ por qué en la OCT vemos en cortes de sección unos niveles estructurados?

Podemos decir que la OCT nos aporta hoy en día la capacidad de:

- Representarnos la retina como una fotografía con información de volumen.
- Darnos cortes de retina sana y patológica.
- Darnos valores numéricos de las distintas capas y de patologías que en ella se encuentran.
- Mediante las bases normalizadas relativizar los datos y usarlos como patrón de seguimiento.

Nuestra realidad es que, desde la aparición del fenómeno de la OCT, múltiples evoluciones hacia instrumentos más rápidos y precisos han ido apareciendo y aportando una gama variada de versiones para el escaneo, procesado y análisis de imágenes y datos comercializados por distintas casas.²⁰

Si realizamos una búsqueda en cualquiera de los portales habituales para tal efecto, comprobamos el crecimiento exponencial de la presencia de la OCT en la investigación, por ser una técnica inocua y por las razones que presentamos más arriba. En el campo de la oftalmología pasamos según PubMed de una publicación en 1991 a 5941 en el año 2020.

Ocho años después de la presentación de la técnica, Baumal presenta un artículo donde hace una puesta al día de los frentes posibles de la técnica y dice *“La tomografía de coherencia óptica es una nueva herramienta de diagnóstico para la obtención de imágenes de alta resolución de los tejidos oculares. La tomografía de coherencia óptica produce imágenes transversales de la retina con una resolución longitudinal de 10 micrones. Esto proporciona las imágenes retinianas de mayor resolución in vivo en comparación con otras técnicas disponibles. Se ha utilizado para estudiar la anatomía y patogenia de diversos trastornos oculares que afectan al segmento posterior. Estos incluyen síndrome de tracción vitreomacular, agujero macular, retinosquiasis, edema macular, coriorretinopatía serosa central, neovascularización subretiniana, maculopatía relacionada con la edad, trastornos del nervio óptico y evaluación de la capa de fibras nerviosas en el glaucoma”*.²⁰⁻²¹

La causa es que la OCT evoluciona en la resolución, en el acorte del tiempo y en la inocuidad de la exploración y dándonos resultados anatomopatológicos que nos ayudan a acercarnos al entendimiento de los procesos del globo ocular, eso lo hace tan atractiva.

El manejo de patologías comunes y menos comunes se ha facilitado.

El estudio de la retina, tanto sana como enferma, con la OCT nos ha llevado a otro nivel, inimaginable hace 20 años y sólo accesible anatomopatológicamente. Miopía, membranas retinianas, procesos inflamatorios y degenerativos, tumores, problemas vasculares, han entrado en nuestro día a día casi desnudos, facilitándonos su entendimiento y ayudándonos en su manejo. En 1991 un solo trabajo refería esta técnica, en 1999 fueron 21, en 2009 fueron 837 y en 2019 se publicaron 2.885.

En los procesos tumorales su menor frecuencia hace una menor presencia de publicaciones, pero al igual que con la retina el crecimiento es constante y de mayor relevancia en cada década, ya que la posibilidad de visualización del tumor en sus diferentes cortes y la también valiosa visualización de los

procesos inflamatorios y vasculares que pueden presentar en su entorno, nos ayudan a un mejor seguimiento y por tanto una mejor indicación terapéutica con una técnica no invasiva. En el año 1994 sólo una publicación los trata, en 1999 fueron 8, en 2009 se presentaron 151 y en 2019 subió a 449.

Las patologías inflamatorias, neuritis ópticas, problemas derivados de los cuadros diabéticos, patologías inflamatorias e infecciosas, neuritis óptica, problemas neurológicos, edema macular de cualquier índole y retinopatía diabética todos ellos encuentran una ayuda o explicación en la OCT.

En el glaucoma, patología estudiada en esta tesis, ocupa un papel igualmente relevante. Es en 1995 cuando Schuman et al implican a la OCT en el estudio del glaucoma y aunque con una técnica muy rudimentaria y con un volumen discutible de pacientes postula ya la implicación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del NO en el glaucoma, refiriendo en dicho artículo el adelgazamiento de estas estructuras como consecuencia del efecto de la PIO.²²

Desde este trabajo hasta nuestros días las mejoras técnicas y el desarrollo de algoritmos nos permiten hoy, y seguro que en el futuro más aún, predecir el glaucoma y seguir su desarrollo.

La aparición e implantación del SD-OCT con resoluciones de 4 micras, la aportación de Chauhan et al²²⁻²³ delimitando la mínima apertura de la membrana de Bruch (BMO), normalización de los valores, repetitividad de las tomas, bases normativas etc. son los hombros sobre los que debemos mirar más allá.

1.4 IA

Para los que no pertenecemos al mundo de las redes de IA, este nombre nos puede parecer pretencioso, para otros que se mueven en ellas intentan desmitificárnoslas diciéndonos que son una gran base Excel, lo cierto es que ha llegado para modificarnos en todos los aspectos de nuestra terrenal existencia. ES LA NUEVA RUEDA.

El término nace de la mano de John MacCarthy, en la conferencia de Dartmouth organizada en el 1956, donde por varias semanas se reunieron

los elementos más representativos de diversas áreas intentando definir y reorganizar el concepto de IA.

Los intentos de definición de este concepto se siguieron a lo largo de los años, no pudiendo perfilar un grupo de ideas que abarque toda la amplitud del concepto IA.

Jon McCarthy y el grupo de Darmouth, lanzadores del concepto, lo definen como un programa de computación que viene a resolver situaciones como la inteligencia humana o animal. Definición simple que hoy en día podríamos decir que es válida.²⁴

Si bien es acuñado aquí, se le debe reconocer su verdadero nacimiento a Alan Turing que desarrolla una máquina física capaz de estructurar un pensamiento complejo anterior, y así descifró las claves nazis contribuyendo a acortar la guerra en varios años. Turing también propuso una prueba actualmente aún válida para comprobar el “comportamiento inteligente de una máquina”.²⁵

Los trabajos de Turing y el desarrollo de su máquina tienen doble valor, pues puso la base de la computación moderna por un lado y sirvió como base para el avance teórico de los sistemas modernos de computación.

Volvemos otra vez a John McCarthy porque en 1958, el MIT informa de un lenguaje base de la IA, el LISP. McCarthy publicó su diseño en *Comunicaciones del ACM* en 1960. También fue el primero en hablar de la información compartida; “la nube”, en un discurso en el centenario del MIT.

Desde estos dos precursores de la IA hasta nuestros días, muchos lenguajes y caminos han sido abiertos en el afán de definir, delimitar y procurar abarcar todos los ámbitos de la IA, la cual ha ido impregnando más áreas del conocimiento.

La presencia de la IA en nuestro día a día se sustenta en su capacidad de poder controlar sistemas, poder ayudar o directamente realizar planes de actuación automáticas, colaborar en el diagnóstico de problemas, reconocimiento de voz, escritura, patrones de comportamiento de consumidores, juegos, guerra...

Russell diferencia cuatro tipos de IA:

- Sistemas que emulan a humanos, aquí tendríamos las redes neuronales. Son un sistema con unidades interconectadas entre sí que harían

actividades humanas como toma de decisiones, aprendizaje o resolución de problemas.

- Sistemas que imitan el sistema racional humano, son sistemas que reconocen su entorno por medio de sensores y tienden a tomar una solución esperada.
- Sistemas que imitan el comportamiento humano, sería actualmente la robótica. Realizan tareas que actualmente el ser humano realiza mejor.
- Sistemas que piensan como humanos, o sea la lógica. Buscan el pensamiento racional humano, serían los sistemas expertos, imitan el razonamiento de los humanos actuando como tal, y como lo haría un experto de esa actividad.²⁶

No vamos a entrar en los temas meramente técnicos de la IA, como los lenguajes en los que se sustenta, ni los recursos matemáticos, físicos y actualmente biológicos, que se precisan por ser propio de centros cualificados, donde solventes técnicos compiten de manera enloquecida en una carrera de fin incierto que los lleve al lenguaje y medios precisos, para alcanzar los máximos niveles de precisión y habilidad de esta inteligencia. Pero sí quisiéramos mencionar una preocupación que se nos plantea después de haber dado los primeros pasos de la IA y vislumbrar los derroteros por los que desplaza.

¿Es peligrosa la IA para el ser humano?

Como mera reflexión hay que decir que esta pregunta está en el ámbito de la conciencia, los sentimientos. Se podrían trabajar en el intento de desarrollar sentimientos en el ámbito de la IA que en algunas circunstancias podrían ayudar a los medios inteligentes a aumentar su eficacia o a perderla.

Hasta el momento la racionalidad de la IA, unida a la ausencia de sentimientos, les hace altamente efectivos en tomas de decisiones complejas y peligrosas.

Aunque aún queda lejos la interiorización de las sensaciones de los medios físicos en los que se deposita la IA y las emociones, la toma de su conciencia ¿será un elemento de amenaza para los seres que lo crearon?

La utilidad de la IA abarca todas las facetas de nuestra vida. Hay áreas donde su implicación es mayor que en otras, como son las áreas más técnicas, las áreas de ciencias donde existe un consenso mayor en el uso de

conceptos, otras, como las áreas lingüísticas, por ejemplo, donde es más compleja la definición y unificación de los conceptos y su implicación esta mermada.

En nuestro caso, el uso de la IA con los conocimientos actuales, podríamos decir que está indicado, y en ello nos vamos a basar para el trabajo de esta tesis. Emplearemos las redes neuronales que son una manera de simular algunas características de los seres humanos como es la capacidad de almacenar información (memoria) y el poder de, con esa información almacenada, hacer deducciones simples o complejas y con ello resolver problemas. Las redes se intercambian datos, como pueden hacerlo nuestras neuronas.^{26,27}

Varias disciplinas encuentran zonas de convergencia con la informática. Los programas computacionales en ciernes que tratan de emular la inteligencia humana constituyen una muestra de la integración de diversas ciencias y áreas del conocimiento. Su perfeccionamiento futuro pudiera permitir una asistencia apropiada a los futuros profesionales durante su práctica y en especial a quienes atienden el diagnóstico de enfermedades de difícil identificación.²⁸

La aparición de tecnologías relacionadas con la IA, que se están aplicando en medicina, nos dan unas herramientas que puede ayudar a disminuir tiempo, costes y errores humanos; así como mejorar el rendimiento y el aprovechamiento de los recursos humanos del sistema de salud. Pero no se deben olvidar dos factores que se presentan cuando proyectamos futuribles en el campo de la IA; por un lado, el hecho que casi siempre tenemos, por lo menos en estos tiempos, más expectativas que realidad y por otro que la relación médico-enfermo no puede verse disminuida. En la enfermedad es cuando más valor tiene el calor de otro ser humano, lo estamos viendo en esta pandemia como antes jamás lo habíamos visto.

En medicina, y en concreto en el glaucoma, la IA está, como hemos dicho antes proyectando más ilusiones que realidades, pero a cada paso esas realidades son más factibles, aunque un poco esquizoidemente pues aumentan nuevamente las expectativas y prueba de esto es el número de publicaciones que cada año aumentan investigando esta técnica.

La IA en todas sus variantes se alimenta de datos. Los datos en medicina y especial en oftalmología son un elemento que desde hace un tiempo ya eran

abrumadoramente abundantes. Partíamos de unas décadas donde estábamos en una fase de FAT DATE, teníamos datos, pero no eran manejables, con el nacimiento de los nuevos procesadores y discos de almacenamiento pasamos al BIG DATE, datos ordenados que trabajándolos con la IA nos llevó al HOMUS ALGORITMUS. Tenemos el empeño de llevarlo todo al algoritmo que nos explique, no diagnostique, nos concluya. Es la fase que vivimos en los primeros albores de esta era de la NUEVA RUEDA.

Aparte del gran volumen de datos, el big data útil se debe caracterizar además por su variedad (qué tan diverso), velocidad (qué tan rápido), veracidad (qué tan precisa) y valor (qué tan útil). El volumen es el tamaño de una base de datos involucrada en el big data, que a menudo se mide en pentabytes o hexabytes.²⁸⁻²⁹

La variedad se refiere a la diversidad de datos recopilados, que se ha ampliado en gran medida por los avances en las tecnologías óhmicas y la aparición de registros médicos electrónicos en la última década. Esto ha creado una plétora de datos de diferentes fuentes (por ej., biobanco, bases de datos administrativas, etc.), en diferentes formatos, es decir, no estructurados frente a estructurados y para diferentes propósitos (por ej., administración, atención clínica e investigación). La velocidad se define por la velocidad de los datos entrantes, y el creciente uso de dispositivos informáticos portátiles que ha hecho que la velocidad de los datos sea cercana o en tiempo real. La veracidad representa la precisión y la calidad de los datos seleccionados e, idealmente, debería ser limpia, completa, coherente, actual y adecuada.²⁹ Por último, el valor indica la utilidad de los datos recopilados para estudiar los cambios en los resultados clínicos, la modificación del comportamiento, la mejora en el flujo de trabajo y los potenciales de monetización.³⁰

El análisis de estas grandes bolsas de datos tiene un factor común con los análisis epidemiológicos y el estudio estadístico, llevando a un aprendizaje profundo a las redes que analizan estas bolsas.

En el aprendizaje profundo, las computadoras desarrollan algoritmos que utilizan una cascada de redes neuronales artificiales de múltiples capas que extraen, transforman y reconocen automáticamente las estructuras intrincadas dentro de los datos ingresados (por ejemplo, fotografías de fondo de ojo). Cada capa dentro de una red neuronal artificial produce una salida que se utiliza como entrada para el procesamiento en la siguiente capa, y la capa

final produce una salida de diagnóstico (por ejemplo, presencia de enfermedad en fotografías de fondo de ojo). Este proceso se refina repetidamente (es decir, retropropagación) hasta que la salida de diagnóstico coincide con un estándar de referencia.³¹

Los macrodatos pueden mejorar la atención clínica mediante el desarrollo de algoritmos sofisticados que brindan a los médicos una representación holística del estado de salud de un individuo. Los macrodatos son la base de la práctica de la medicina de precisión.³⁰

El gran tamaño de los macrodatos conduce a un mayor poder estadístico y precisión. Esto a su vez, conduce a valores de P notablemente pequeños obtenidos en las pruebas de hipótesis, incluso cuando las diferencias observadas pueden ser clínicamente intrascendentes.³²

Las prácticas indeseables, como realizar múltiples pruebas para obtener un resultado “notificable” que sea estadísticamente significativo, pueden ser más fáciles de lograr en big data. Estas prácticas, también conocidas como “piratería informática”, aumentan el riesgo de resultados falsos positivos y hallazgos que no son reproducibles.³³

Del mismo modo, los problemas como los factores de confusión, los sesgos y la causalidad inversa no se solucionan simplemente con el uso de macrodatos y deben abordarse de manera similar con un diseño de estudio apropiado y/o ajustes estadísticos.³⁴

La oftalmología es una de las especialidades de la medicina más impulsadas por datos, con datos que van desde valores numéricos (por ejemplo, PIO, equivalente esférico, etc.), imágenes bidimensionales (por ejemplo, fotografías de fondo de ojo), exploraciones tridimensionales (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica), a registros clínicos y quirúrgicos (Figura 1).³⁵

La creación de las grandes bolsas de datos se está facilitando por el proceso que hemos vivido en los sistemas de salud donde se hacen grandes esfuerzos por digitalizar toda la información médica que, junto a los nuevos equipos de almacenaje y periféricos electrónicos, puede permitir el acceso rápido a la información clínica. Además de nuestros sistemas locales de almacenamiento se han podido generar grandes registros clínicos altamente sofisticados como SMEYEDAT, IRIS, Fight Retinal Blindness (FRB) y SOURCE.³⁶

IRIS es un registro de datos oftálmicos basado en la nube que fue desarrollado por la Academia Estadounidense de Oftalmología en 2014 para impulsar mejoras en la provisión de servicios de atención ocular, promover la salud de la población a través de una cobertura de atención oftalmológica adecuada.³⁷



Figura 1: Características del big data y sus fuentes en oftalmología.

EMR (registros médicos electrónicos).³⁶

El “FRB” es un registro de datos oftálmicos que contiene datos longitudinales sobre los efectos del cambio entre diferentes modalidades de tratamiento en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad.³⁸

SOURCE incorpora un algoritmo que basa su búsqueda en datos de expedientes médicos electrónicos (EMR), tanto estructurados como no estructurados (por ejemplo, texto libre de informes médicos). Este estudio ilustra la importancia de desarrollar herramientas apropiadas (por ejemplo, análisis de texto libre) para aprovechar el potencial de los macrodatos.³⁹

El sistema Smart Eye Database (SMEYEDAT) es un almacén de datos oftalmológicos basado en la web que agrega EMR e imágenes de diagnóstico de un hospital oftalmológico universitario, casi en tiempo real para facilitar la identificación más fácil y rápida de pacientes con afecciones específicas.⁴⁰

Como referíamos más arriba, dentro de otros sistemas de almacenaje el IRIS, el cual, es un registro de datos oftálmicos basado en la nube que fue desarrollado por la Academia Estadounidense de Oftalmología en 2014 para impulsar mejoras en la provisión de servicios de atención ocular, promover la salud de la población a través de una cobertura de atención oftalmológica adecuada, y ser pionero en el conocimiento científico basado en la evidencia. producto del registro de datos clínicos. IRIS agrega datos clínicos automáticamente para proporcionar análisis en tiempo real de 15 medidas de control de calidad y 22 medidas de resultados de más de 60 millones de pacientes. Esto permite a los médicos comparar la efectividad de diferentes opciones de tratamiento en entornos del mundo real; la cobertura de la atención oftalmológica; el impacto de las enfermedades raras y las enfermedades concomitantes; y para detectar mejor las asociaciones clínicas sutiles. Los biobancos, como el creado en el Reino Unido que se estableció con el objetivo de investigar las consecuencias clínicas de los factores de riesgo genéticos, de estilo de vida y ambientales asociados con una amplia gama de enfermedades importantes para 500.000 participantes de entre 40 y 69 años de 2006 a 2010. Los datos de fuentes colectivas, móviles relojes inteligentes, pueden mejorar y simplificar el reclutamiento de participantes en la investigación, y permitir que los métodos tradicionales de evaluación de la salud se integren con datos de pacientes en tiempo real (por ejemplo, nivel de glucosa en sangre, actividades físicas) para obtener más información sobre los determinantes sociales de la salud en relación con los resultados de salud.⁴¹⁻⁴⁴

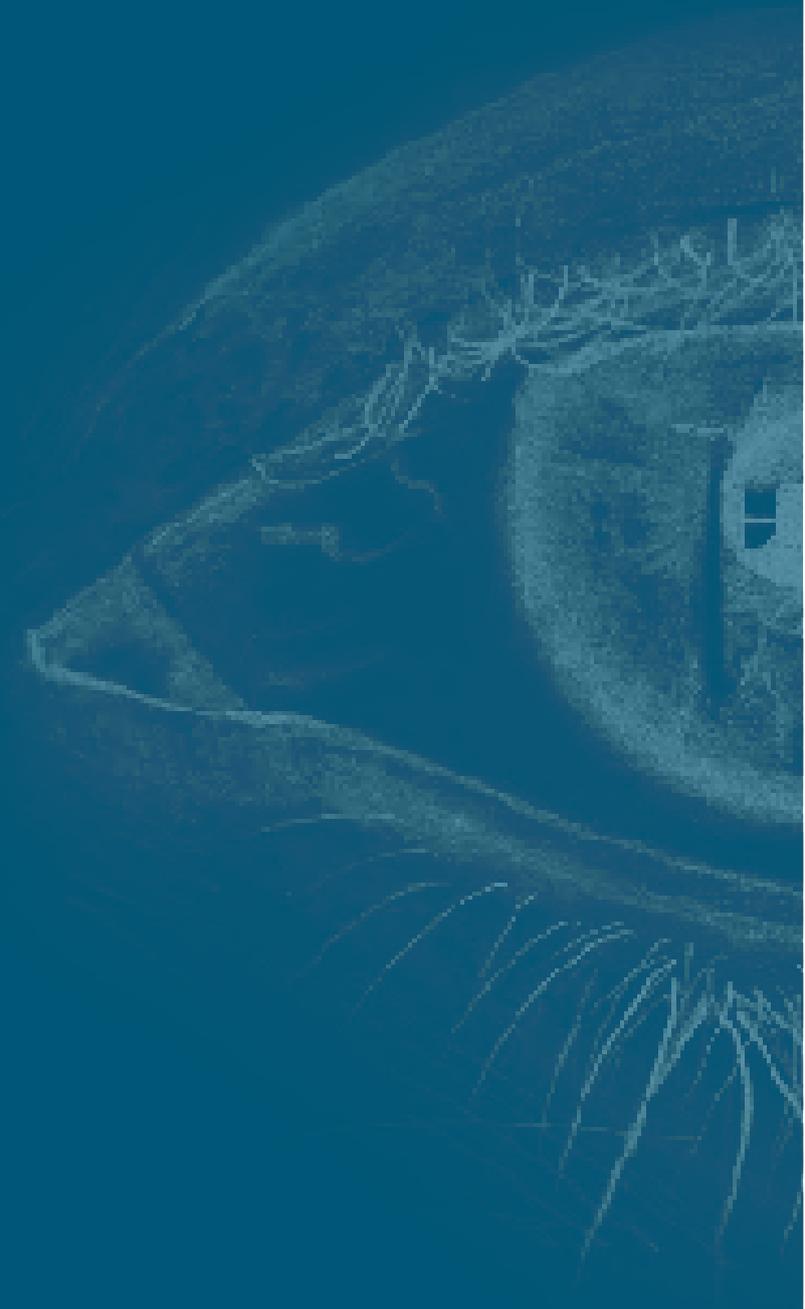
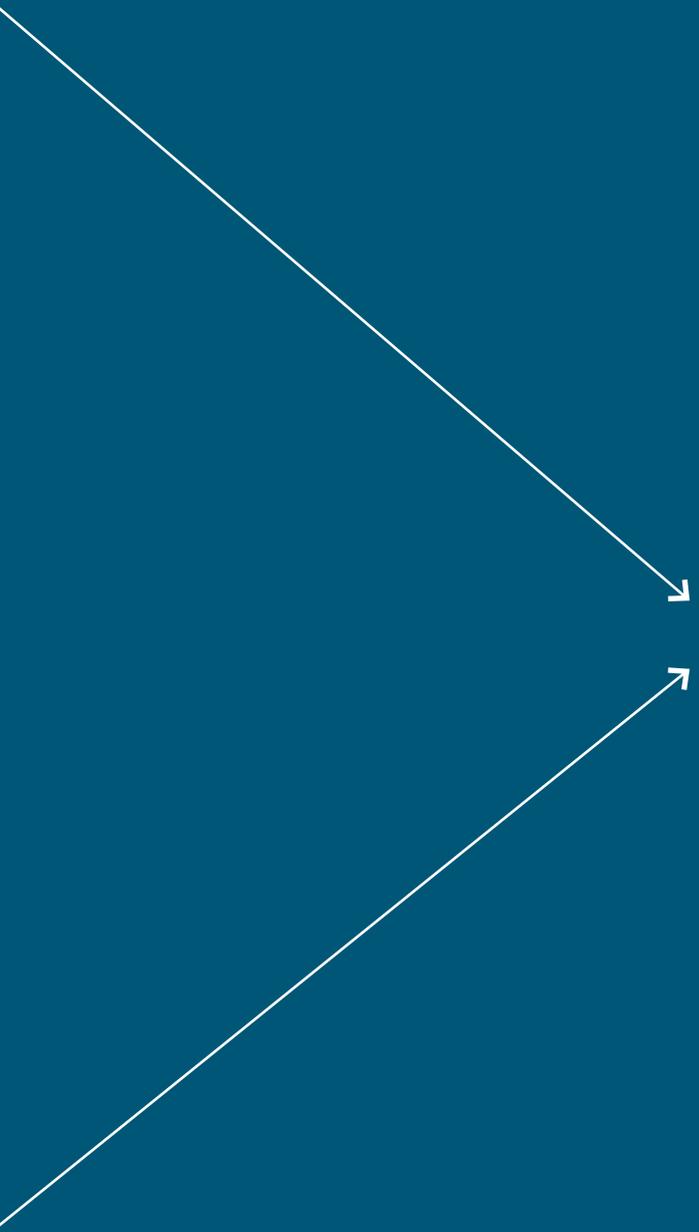
Paralelos a estos sistemas se están creando a lo largo de los continentes consorcios o redes de colaboración voluntaria que nos lleva a un cambio en los sistemas de estudio de los procesos oftalmológicos. Agrupan a investigadores y clínicos de todos los ámbitos que afectan a su interés de estudio y permite la puesta en común de datos y conclusiones que incidirán en el bien general de la población por el mejor manejo de las enfermedades. En oftalmología, los principales grupos de investigación epidemiológica incluyen el consorcio European Eye Epidemiology (E3) compuesto por 29 grupos de estudio de 12 países europeos.⁴⁵

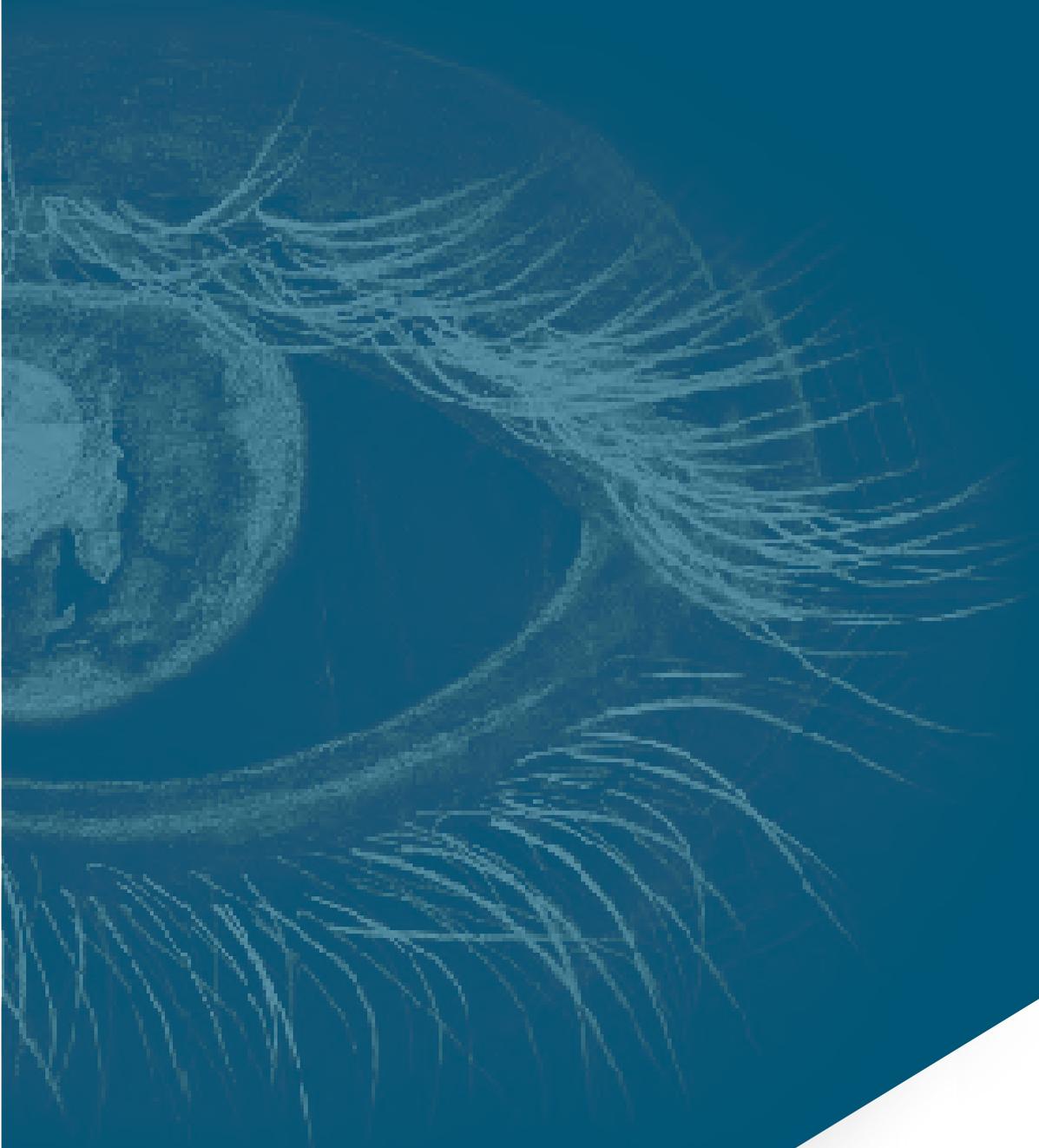
Estos grupos de investigación epidemiológica brindan una fuente crucial de datos masivos para la vigilancia regional de enfermedades y el estudio de la

patogénesis de la enfermedad, y brindan una “voz más grande” en la defensa del cuidado de los ojos, ofreciendo recomendaciones para políticas de salud pública y promoviendo descubrimientos oftálmicos. En conjunto, los consorcios son más grandes que la suma de sus partes, y personifican el acrónimo TEAM: Together, Everyone Achieves More.⁴⁶

Como podemos ver el potencial de la gran facilidad que vamos adquiriendo en el almacenamiento de datos y más en el caso de nuestra especialidad en particular, son de una gran magnitud y con el devenir del tiempo aún será mayor y hará que modifiquemos nuestras rutinas.

Quizás sea momento de reflexionar sobre este poder y tender a unificar todas esas bases de datos que se desarrollan por doquier y definir sin reservas de nadie, ni de ninguna parte involucrada, la creación de una gran big data común que por todo lo referido anteriormente sería un elemento crucial de la futura salud ocular, que es el caso que nos ocupa.





2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 JUSTIFICACIÓN

La visión es uno de los mecanismos más importantes de comunicación y relación con el entorno. Su importancia en relación con la autonomía y el desarrollo interpersonal es indiscutible.

Apoyándonos en los hombros de anteriores investigadores, que generosamente nos regalaron sus ideas, miraremos, usando las nuevas capacidades para la ordenación de datos y la inteligencia artificial (IA), hacia el horizonte, buscando una manera de clasificación y diagnóstico de esta enfermedad ocular que pueda ser útil, práctica y sencilla tanto para pacientes de manera individual como para grandes masas de individuos y así paliar problemas de ceguera causados por el glaucoma. Si conseguimos estos fines podremos igualmente ayudar a poblaciones desfavorecidas.

Justifica esta tesis la búsqueda de una clasificación clínico-patológica evolutiva del glaucoma y tener una herramienta objetiva con la que predecir de forma sencilla, rápida y económica esta enfermedad y nos ayude a tomar decisiones.

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El GPAA se caracteriza por la atrofia de la papila del nervio óptico (PNO) como consecuencia de las condiciones a las que somete el flujo sanguíneo a ese nivel.

Si podemos medir las variaciones métricas que sufre PNO, las capas de fibras maculares (CFM) y las capas de fibras nerviosas peripapilares (CFNP), podríamos mediante un algoritmo hacer una agrupación de esos valores y poder establecer una clasificación clínico evolutivo de la enfermedad. Igualmente usando la segmentación de las CFNM, relacionar el grado de daño entre CFNM y las de la PNO y CFNP. Esto nos llevaría a proponer un algoritmo que nos permita mediante el estudio de la CFNM valorar la posibilidad de que ese sujeto sufra glaucoma y en qué estadio está porcentualmente hablando.

2.2.1 PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Nos encontramos con una enfermedad silenciosa y esto siempre será un elemento tremendamente negativo que hará que, aún en poblaciones desarrolladas, la desidia y el no percibir síntomas que nos incomoden, conduzcan a la enfermedad a consecuencias que menoscaben nuestra calidad de vida.

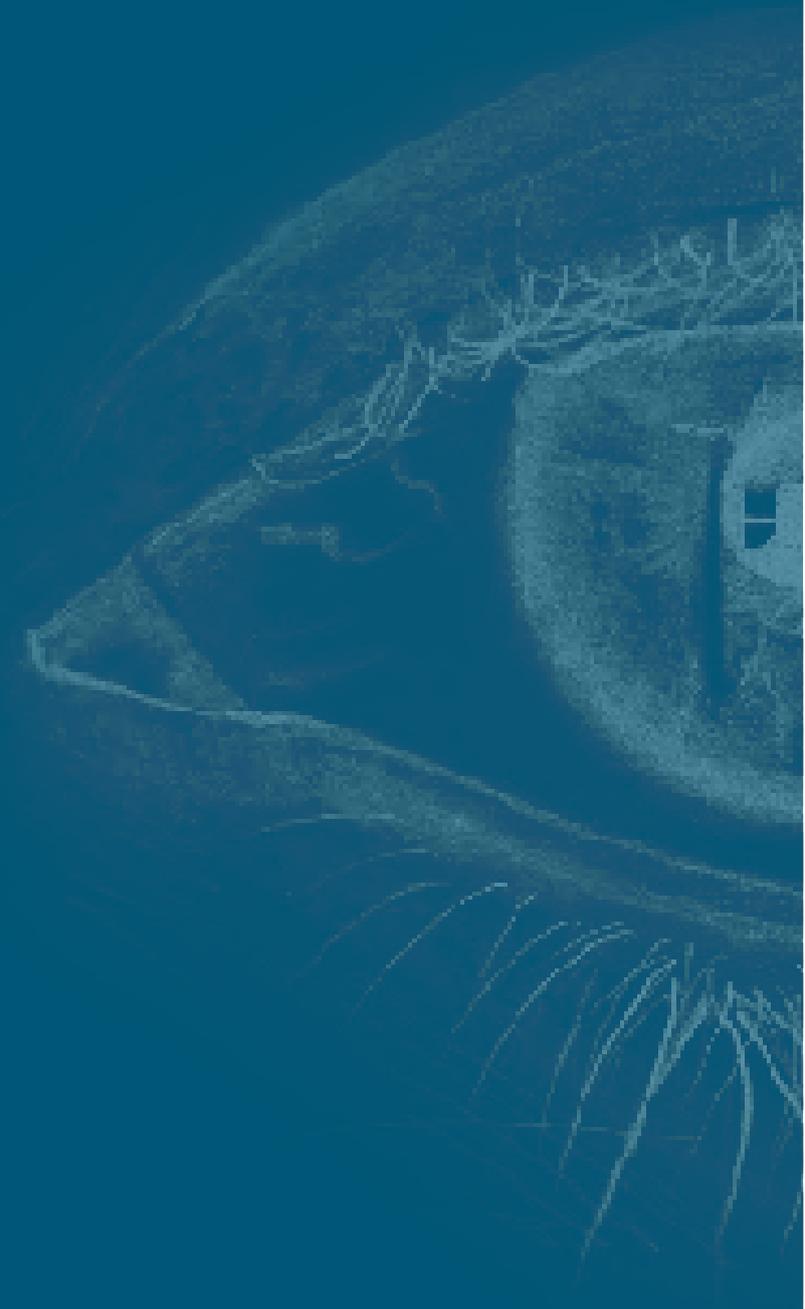
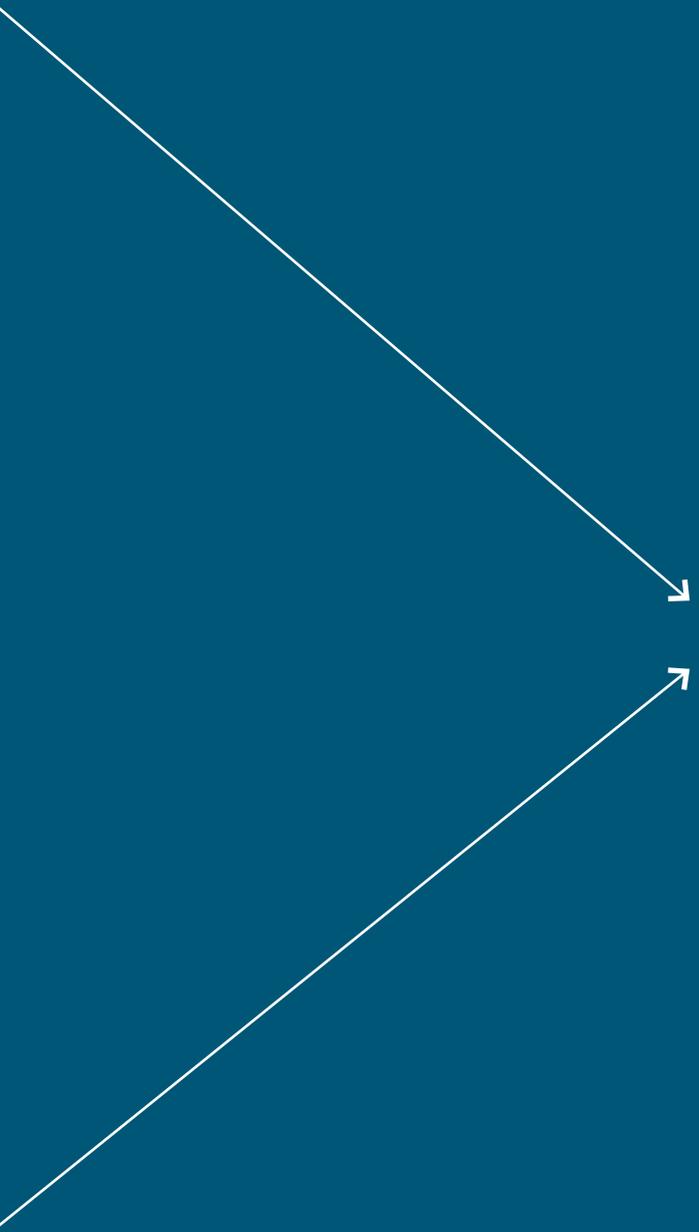
Tenemos que reconocer el problema de contextualizar al paciente glaucomatoso su enfermedad de forma gráfica, de forma que él pueda ver el grado de afectación que sufre y cómo evoluciona.

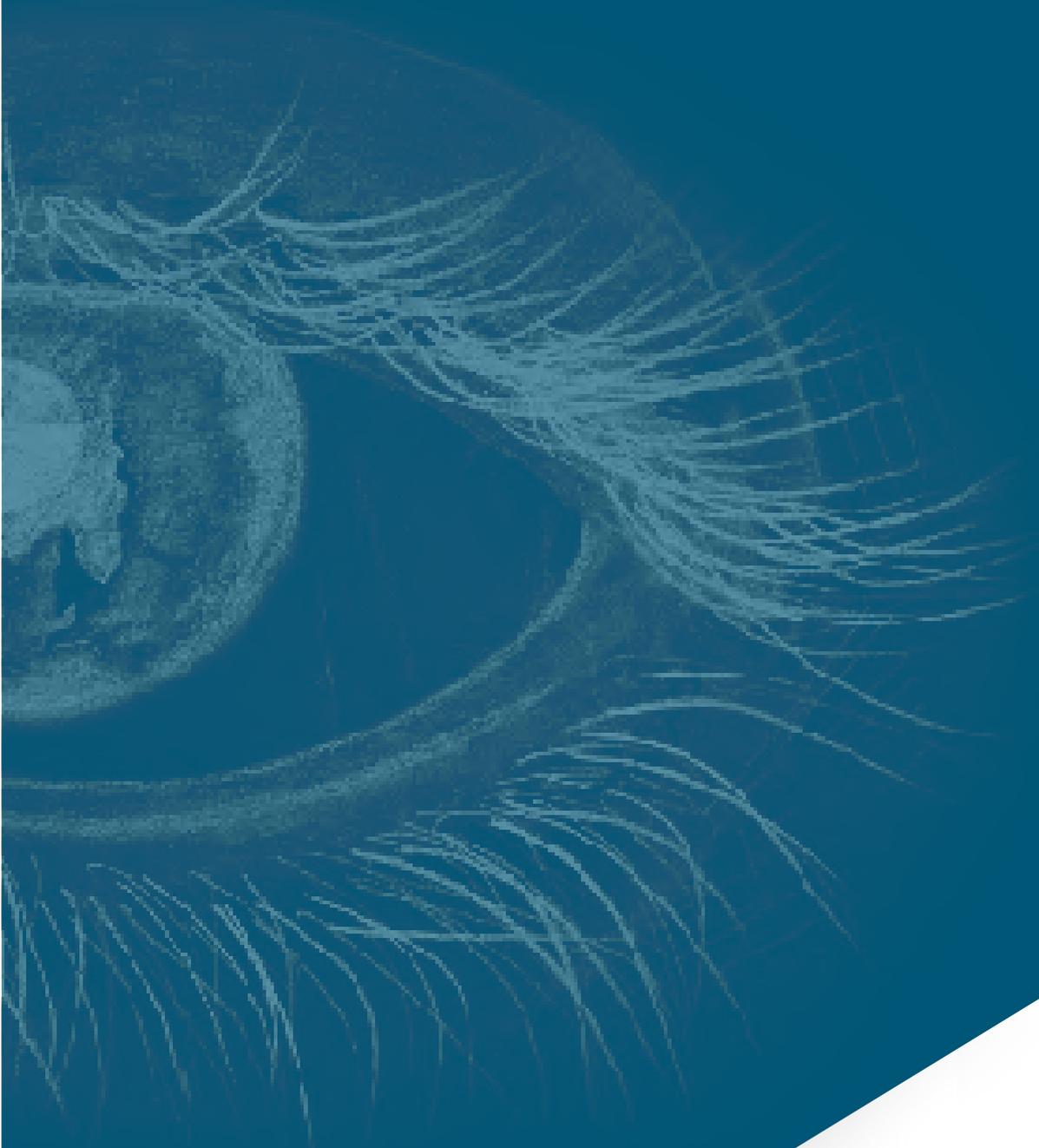
Podemos imaginar cómo será la misma situación en poblaciones subdesarrolladas o marginales.

Situaciones como las anteriores, nos deben llevar a buscar soluciones para la visualización de la enfermedad en el tiempo de forma asequible para el paciente y el cribado del GPAA para la población de una forma rápida, económica y fiable y así poder evitar los problemas socioeconómicos de una enfermedad silenciosa.

2.2.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Se plantea obtener para los pacientes hipertensos oculares y glaucomatosos campimétricos la capacidad de diagnosticar y clasificar clínico-evolutiva del glaucoma, así como ese mismo reto incluyendo estos pacientes dentro de un grupo control numéricamente significativo. Se plantea el análisis de CFNM, del BMO-MRW y del grosor de capa de fibras peripapilares y su comportamiento con respecto al paciente hipertenso ocular y/o glaucomatoso. Se formula finalmente la cuestión de si realizando una SD-OCT a nivel del BMO-MRW y fibras peripapilares podemos formar estadios evolutivos en el GPAA y si en la mácula podemos clasificar y predecir la enfermedad.





3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

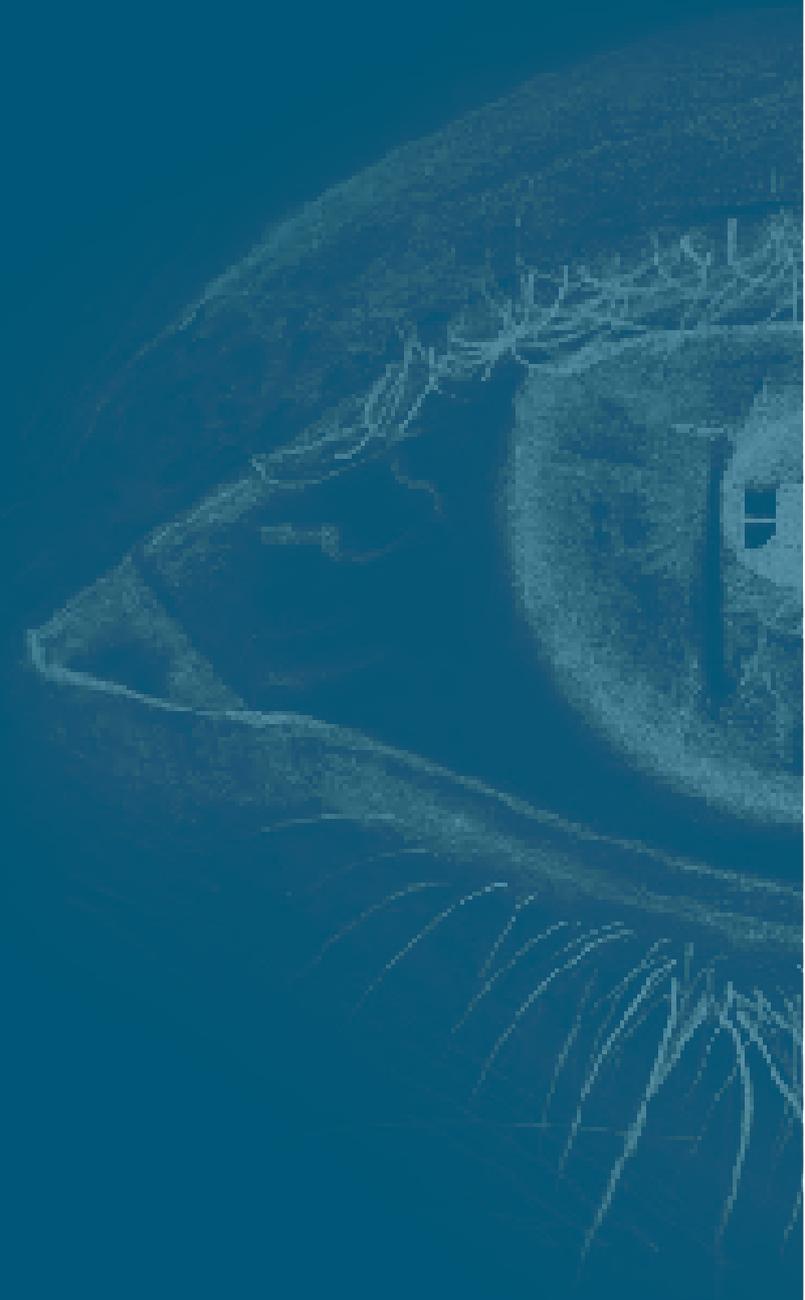
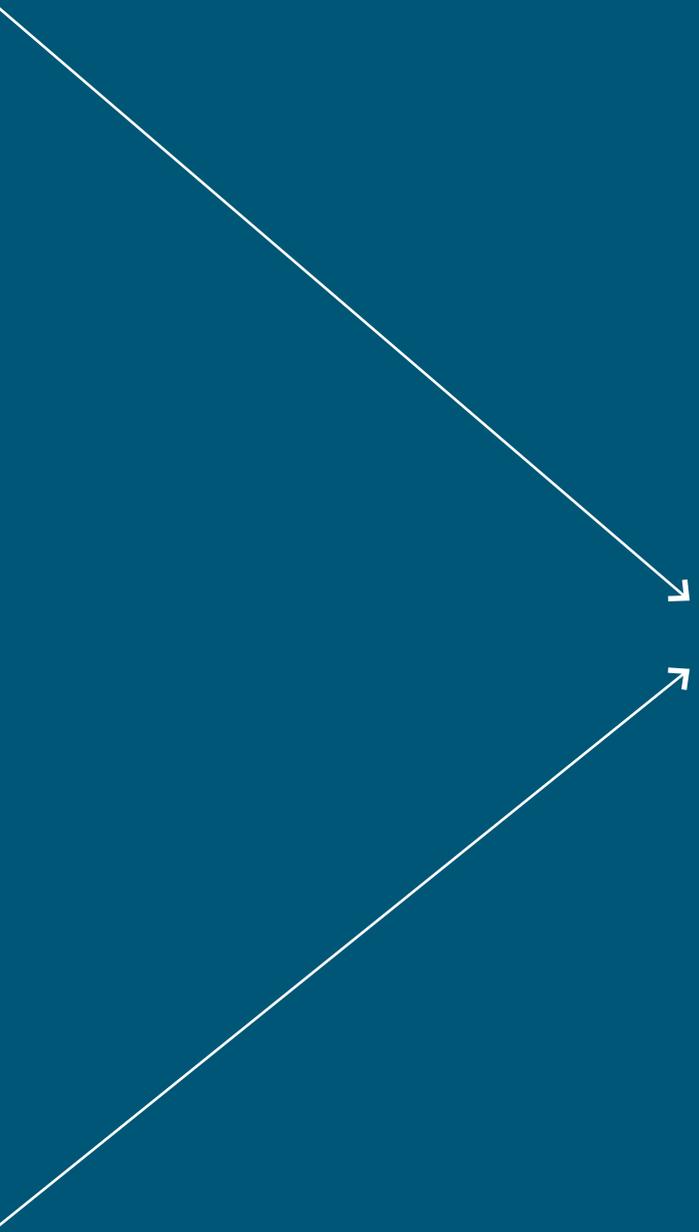
Los objetivos de esta tesis son:

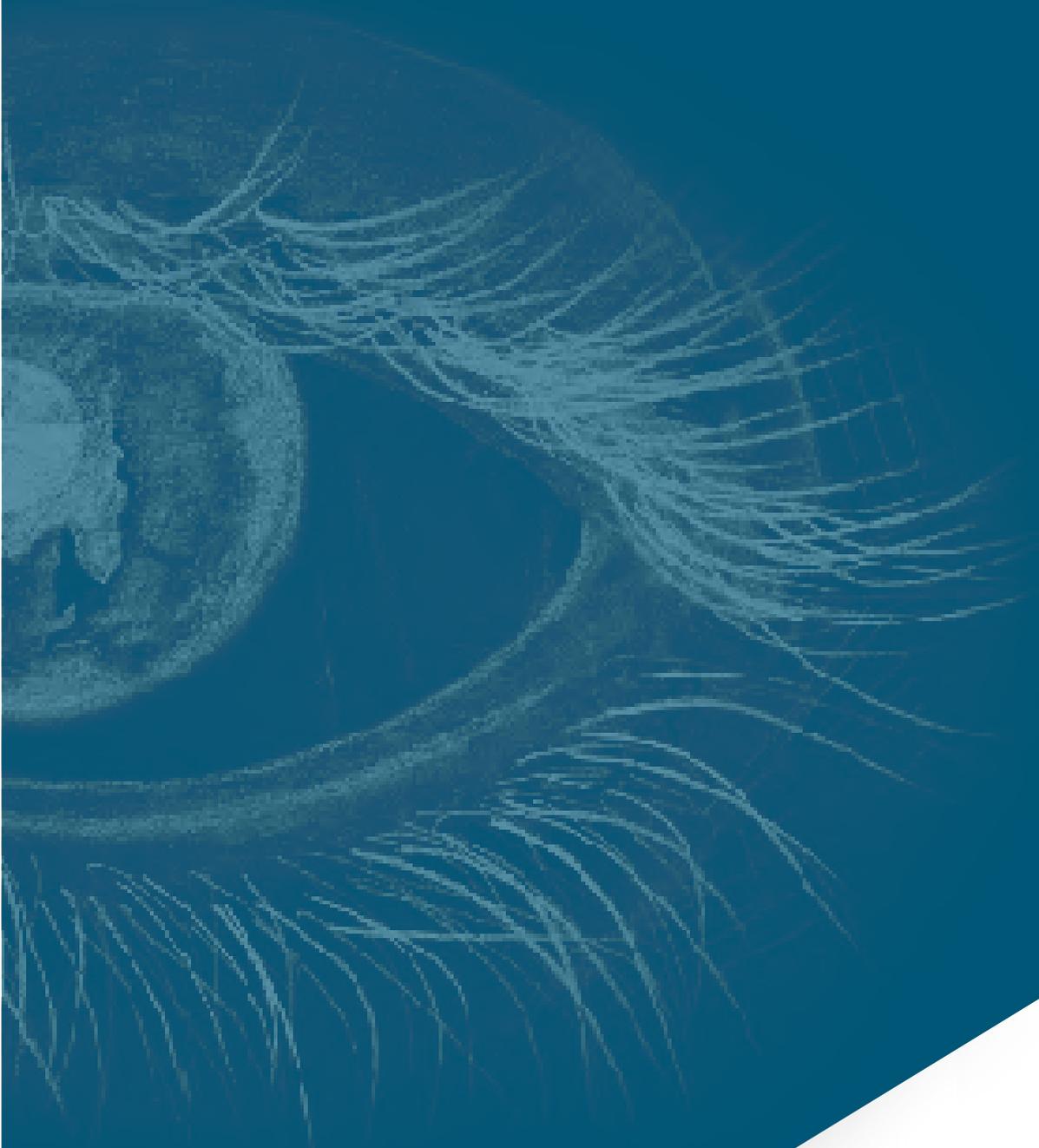
OBJETIVO PRIMARIO

- A. Desarrollo de un algoritmo que nos permita mediante una prueba sencilla, rápida y de bajo coste poder hacer una clasificación por estadios evolutivos del GPAA, ayudar a diagnosticarlo y realizar un seguimiento clínico-evolutivo del mismo con la posibilidad de explicarle al paciente de forma comprensible su problema y evolución.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- A. Analizar las diferencias entre mácula de los grupos estudio y control.
- B. Partiendo de los resultados del análisis de la mácula de ambos grupos comprobar la capacidad de clasificación y diagnóstico de la mácula en los individuos hipertensos oculares y/o GPAA (Grupo estudio).





4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4 PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

4.1 PACIENTES

Se planifica un estudio analítico, observacional, transversal y comparativo de pacientes del grupo control integrado por 765 pacientes vs grupo estudio (hipertensión ocular y con GPAA) integrado por 226, atendidos de forma consecutiva en consulta entre mayo del 2016 y junio del 2018.

4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO)

Se les realizó una exploración oftalmológica completa en la sesión de inclusión que incluía agudeza visual con su mejor corrección, agudeza visual de refracción bajo cicloplejia (Tropicamida 1%), medición del espesor corneal central (CCT) mediante paquimetría de ultrasonido, examen con lámpara de hendidura y gonioscopía y bajo dilatación estudio de retina y NO con lámpara de hendidura y lente de 78 dioptrías.

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios para ser seleccionados:

- (A) Capacidad cognitiva para aceptar y entender lo propuesto.
- (B) Los pacientes con un registro clínico de PIO>23, se les consideró hipertensos oculares (HO) si no había daño campimétrico, PNO y todos los sectores valorados por SD-OCT estaban en percentiles superiores a 5.
- (C) Los pacientes con GPAA tenían registros clínicos históricos de PIO > a 23 por lo menos una vez. Debían estar con tratamiento hipotensor y/o cirugía seis meses antes. Debían tener un mínimo de dos

registros clínicos y FV <20% de respuestas falsas negativas y falsas positivas, y <20% de pérdidas de fijación) y con presencia de defectos glaucomatosos aceptados según la clasificación de Hodapp. Los exámenes de CV se realizaron usando la estrategia de umbral estándar SITA blanco y blanco de FV con un analizador de campo Humphrey II (versión de software 4, programa 24-2, objetivo Goldmann tamaño III, duración del estímulo de 200 ms, modelo HFA 740, Humphrey Instruments, Inc., Dublín, CA, EE. UU.).

- (D) Origen caucasiano.
- (E) Ausencia de enfermedades en retina o NO.
- (F) Comprobación de ángulo abierto mediante gonioscopía, así como la ausencia de signo de pseudoexfoliación y pigmento.

4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO)

Los pacientes considerados como hipertensos oculares o GPAA (Grupo Estudio) se excluían del estudio si:

- (A) No colaboraban en la exploración o no aceptaban la inclusión.
- (B) Antecedentes familiares directos de procesos neurodegenerativos cognitivos o presencia de signos sospechosos en ellos mismos.
- (C) Enfermedades en retina y NO en el momento de la inclusión o previas.
- (D) Cirugías intraoculares en los 6 meses previos, excepto cataratas exitosas o las cirugías derivadas de su GPAA.
- (E) Medios no transparentes a cualquier nivel.
- (F) Enfermedades sistémicas graves.
- (G) Errores refractivos presentes superiores a 3 dioptrías de equivalente esférico.
- (H) Pruebas de SD-OCT con signal strength inferior a 20.
- (I) Pacientes considerados inicialmente como hipertensos y que después de tres meses de tratamiento hipotensor y suprimir dicho tratamiento no se observaban de nuevo valores elevados de PIO.

4.1.3 INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE NO HIPERTENSOS Y/O GPAAP (GRUPO CONTROL)

- (A) Debían aceptar y autorizar su participación en el estudio.
- (B) No presentar signos compatibles con procesos neurodegenerativos cognitivos ni antecedentes familiares directos.
- (C) No debían tener errores refractivos de más de 3 D de equivalente esférico.
- (D) No debían tener antecedentes familiares de glaucoma.
- (E) No debía presentar alteraciones en retina.
- (F) No debían presentar alteraciones en PO.
- (G) Debían tener la exploración completa.
- (H) Medios oculares transparentes.
- (I) No presentar cirugía ocular refractaria.
- (J) PIO <20 mm Hg.

En caso de no completar estos requisitos se procedía a la exclusión.

4.2 MATERIAL Y MÉTODO

4.2.1 SD-OCT

La SD-OCT se realizó a todos los grupos, eligiendo de todos ellos el OI para evitar los problemas de correlación entre los ojos del mismo paciente. La OCT se realizó con Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, GmbH, Germany, Software Heidelberg Eye Explorer ver. 6.7c).

Se usó el programa de glaucoma suministrado por el fabricante, el cual dispone de un sistema patentado de posicionamiento anatómico (APS) con una serie de patrones para el escaneo de la cabeza del NO, la CFNR y capa de células ganglionares maculares. Este protocolo emplea 61 B-scans horizontales, cada uno de ellos compuesto por 768 A-scans, repetidos entre 9 y 11 veces (Noise Reduction) y expresa los resultados en una rejilla constituida por 64 celdas, cada una de ellas con un área de 3°x3°. Las 64 celdas se distribuyen en 8 filas

y 8 columnas y su nomenclatura es especular entre los dos ojos y, por ello, son correspondientes entre sí. La enumeración se realiza de izquierda a derecha y de abajo arriba, de forma que la celda 1.1 corresponde a la celda situada más temporal e inferior y la celda 8.8 es la situada más nasal y superior 64 cuadrículas de 1*1 mm de todas las capas. El programa compara los ojos de los pacientes con una base normalizada de ojos normales.

No se corrigieron las segmentaciones de forma manual. Aquellos ojos con alteración en la segmentación fueron excluidos.

Los valores absolutos de ojos control y estudio, previos a la normalización indicada por el Heidelberg Engineering, obtenidos de los siete sectores del BMO-MRW y de los tres anillos peripapilares en sus sectores global (G), temporal, temporal superior e inferior, nasal y nasales superior e inferiores (G-TS-T-TI-NS-N-NI) se exportaron a una tabla de Microsoft Excel (versión 2016; Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA). Al estar condicionados, dichos valores absolutos, por la edad y el área de la excavación papilar se procedió a la normalización de estos valores absolutos obtenidos, siguiendo las indicaciones de Heidelberg Engineering. Para ello se usó la siguiente fórmula aportada por Heidelberg Engineering:

$$z_i = \frac{x_i - \bar{x} - b_{xe}(e_i - \bar{e}) - b_{xa}(a_i - \bar{a})}{s_x}$$

x_i es el valor del individuo i en la variable x .

\bar{x} es la media de la variable x .

s_x es la desviación típica de la variable x .

e_i es la edad del individuo i .

\bar{e} es la media de la edad en la base normativa de individuos sanos.

b_{xe} es la pendiente de la recta de regresión de la variable x sobre la edad.

a_i es el área del anillo BMO-MRW del individuo i .

\bar{a} es la media del área del anillo BMO-MRW en la base normativa de individuos sanos.

b_{xa} es la pendiente de la recta de regresión de la variable x sobre el área del anillo BMO-MRW.

z_i es el valor estandarizado del individuo i en la variable x .

4.2.2 TONOMETRÍA

Se realizaron las tomas con tonómetro aplanático de Goldman previa anestesia tópica con preparado con fluoresceína.

4.2.3 CAMPIMETRÍA

Los exámenes de CV se realizaron usando la estrategia de umbral estándar SITA blanco y blanco de CV con un analizador de campo Humphrey II (versión de software 4, programa 24-2, objetivo Goldman tamaño III, duración del estímulo de 200 ms, modelo HFA 740, Humphrey Instruments, Inc., Dublín, CA, EE. UU.).

4.2.4 GONIOSCOPIA

Se valoró el ángulo irido-corneal con la lente Goldman de tres espejos.

4.2.5 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se hicieron búsquedas en CINAHL y MEDLINE mediante PubMed con los términos de búsqueda "Glaucoma", "Glaucoma and segmentation", "Glaucoma and BMO", "Glaucoma and macula", "Glaucoma and classification", "Glaucoma and SD-OCT", "Glaucoma and levels", "Glaucoma and diagnosis" en combinación con "eye", "retinopathy", "retinal vessels", "cataract", "cornea", "contrast sensitivity", "age-related macular degeneration", "intraocular pressure", "kidney and eye diseases", "visual field", "visual acuity" seleccionando publicaciones de los últimos 5 años, aunque sin excluir publicaciones antiguas a las que comúnmente se hace referencia.

También se revisaron las listas de referencias de los artículos encontrados mediante la estrategia de búsqueda citada anteriormente y se seleccionaron aquellos que juzgamos pertinentes. La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales.

4.2.6 PROCESADO DE DATOS

4.2.6.1 TRATAMIENTO DE LA MUESTRA GENERAL

El tratamiento y análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el programa R (versión 3.4), RKWard (versión 7.0) y el paquete rk.Teaching (versión 1.3).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables sociodemográficas (Edad y Sexo) y la variable de clasificación entre los grupos control y estudio. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar y para las cualitativas la frecuencia muestral de cada categoría.

4.2.6.2 TRATAMIENTO DEL ANÁLISIS DE LA MÁCULA

El tratamiento y análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el programa R (versión 3.4), RKWard (versión 7.0) y el paquete rk.Teaching (versión 1.3).

En primer lugar, se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas correspondientes al grosor de las capas en las celdas del cubo macular mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo con esta prueba, todas las variables presentaron distribución normal para un p-valor 0.05.

Para cada capa de la retina se realizó un análisis de correlación entre las celdas del cubo macular, mostrando las correlaciones mediante un gradiente de color azul para las correlaciones positivas (más oscuro cuanto mayores son) y otro rojo para las negativas (más rojo cuanto menores son), en una matriz.

Para cada capa retiniana se realizó una comparación del grosor medio de cada celda del cubo macular entre los grupos estudio y control mediante el test de la t de Student para la diferencia de medias de poblaciones independientes. En todos los casos se consideró como significativo un p-valor menor que 0.05, y como muy significativo un p-valor menor que 0.01. Las diferencias de medias de todas las celdas se representaron en un mapa de calor de 8x8 representando las celdas de la matriz macular, utilizando un gradiente de color azul para las diferencias positivas (más oscuro cuanto mayores son) y otro rojo para las negativas (más rojo cuanto menores son).

En cada celda se indicó también con colores significación de la diferencia de medias (negro para las no significativas, amarillo para las significativas y verde para las muy significativas).

Se realizó también una comparación del grosor medio de los hemisferios superior e inferior y de los hemisferios nasal y temporal, agregando los grosores de las celdas de cada hemisferio, entre grupo control y estudio, usando también la prueba de la *t* de Student.

4.2.6.3 *TRATAMIENTO DE LOS DATOS DE BMO-MRW Y CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS*

El procesamiento y análisis de datos se realizaron con el programa R (versión 3.5), RKWard (versión 111 7.0) y rk. Enseñanza (paquete) (versión 1.3).

Un resumen descriptivo de las principales variables en el estudio fue dado por grupos (estudio y control), incluyendo la media y la desviación estándar.

La normalidad de las variables CFNM se demostró con la prueba Kolmogorov-Smirnov, y la homogeneidad de α varianzas se probó con la prueba M de Box utilizando un nivel de 0.05.

El coeficiente de correlación de Pearson *r* se utilizó para el análisis de correlación de las variables. Se consideró una correlación fuerte para ($r > 0.75$) y una correlación muy fuerte para ($r > 0.9$).

El análisis de componentes principales (PCA) se realizó para reducir la dimensionalidad de los datos y determinar qué combinación de variables explicaba la mayor parte de la variabilidad de los datos. El PCA es un método estadístico utilizado para reducir la dimensionalidad de los datos mediante la transformación de las variables originales (generalmente correlacionadas) en un nuevo conjunto de variables linealmente no relacionadas. El primer componente principal es una combinación lineal de variables que explican la mayor proporción de la variabilidad de los datos. El segundo componente principal es la combinación lineal de variables que es ortogonal al primer componente principal y explica la mayor proporción de la variabilidad de los datos no explicada por este.

Para definir los estadios del grupo estudio se utilizó el método de *k*-medias. Este algoritmo agrupa los ojos en *k* clases de acuerdo con la distancia euclídea desde cada ojo hasta los centroides de los grupos en el espacio de

variables n-dimensional. Cada ojo se asigna al grupo con el centroide más cercano. La elección inicial de los centroides de cada grupo fue aleatoria. El número de clases k se decidió de acuerdo con el criterio del codo observando la reducción de la variabilidad intragrupo al aumentar el número de clases. Este criterio establece como número de grupos óptimo aquél a partir del cual un aumento del número de grupos no reduce significativamente la variabilidad intragrupo.

Para validar los estadios definidos a partir de los anillos peripapilares se realizó un análisis de concordancia de Kendall entre estos estadios y los estadios definidos a partir del CV.⁴⁷

Se utilizó ADL para clasificar los ojos en los estadios definidos previamente. Se construyeron modelos para distintas combinaciones de los sectores del BMO y los anillos peripapilares. La potencia de clasificación de cada modelo se evaluó mediante validación cruzada, utilizando las medidas de sensibilidad, especificidad y precisión global.

4.2.6.4 ANÁLISIS DEL CV

Para contrastar los estadios definidos a partir del BMO y los anillos peripapilares con el sistema de diagnóstico clásico basado en los CV se realizaron medidas repetidas del CV (3 medidas por cada ojo) de un subconjunto de 72 ojos obtenidos aleatoriamente de la muestra de global.

Para evaluar la variabilidad subjetiva en la medición del CV se realizó un Análisis de la Varianza (ANOVA) de medidas repetidas para contrastar si había diferencias significativas (p -valor <0.05) entre las medias de las tres mediciones realizadas en cada ojo.

Se realizó también un análisis de correlación de Pearson para ver si la variabilidad en el CV dependía de la edad del paciente.

Posteriormente se definieron estadios a partir del CV mediante el algoritmo de k -medias, usando el mismo número de estadios que los definidos a partir del BMO y los anillos neuroretiniano. La concordancia entre los estadios definidos a partir de los CV y los estadios definidos a partir del BMO y los anillos neuroretiniano se estudió mediante el coeficiente de concordancia de Kendall.⁴⁸

4.2.6.5 ANÁLISIS DE LA MÁCULA Y SU RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

En primer lugar, se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas correspondientes al grosor de las capas en las celdas del cubo macular mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo con esta prueba, todas las variables presentaron distribución normal para un p-valor 0.05.

Para cada capa de la retina se realizó un análisis de correlación entre las celdas del cubo macular, mostrando las correlaciones de Pearson mediante un gradiente de color azul para las correlaciones positivas (más oscuro cuanto mayores son) y otro rojo para las negativas (más oscuro cuanto menores son), en una matriz.

Para cada capa retiniana se realizó una comparación del grosor medio de cada celda del cubo macular entre los individuos del grupo control vs estudio mediante la prueba de la t de Student para la diferencia de medias de poblaciones independientes. En todos los casos se consideró como significativo un p-valor menor que 0.05, y como muy significativo un p-valor menor que 0.01. Las diferencias de medias de todas las celdas se presentaron en un mapa de calor de 8x8 representando las celdas de la matriz macular, utilizando un gradiente de color azul para las diferencias positivas (más oscuro cuanto mayores son) y otro rojo para las negativas (más oscuro cuanto menores son). En cada celda se indicó también con colores la significación de la diferencia de medias (negro para las no significativas, amarillo para las significativas y verde para las muy significativas).

Se realizó también una comparación del grosor medio de los hemisferios superior e inferior y de los hemisferios nasal y temporal y comparación de cuadrantes agregando los grosores de las celdas de cada hemisferio, entre grupo control y estudio, usando también la prueba de la t de Student.

Para evaluar la capacidad de diagnóstico del glaucoma de la mácula se construyeron tanto modelos de clasificación binarios (grupo control vs estudio) como modelos de clasificación en estadios a partir del grosor de las capas de la mácula en las celdas de la matriz macular. Los modelos se construyeron mediante distintos algoritmos de aprendizaje automático: RN, ADL y RL.⁴⁹

Vamos a usar modelos de clasificación mediante las siguientes técnicas de aprendizaje automático:

- **RN**, redes especializadas en la clasificación y reconocimiento de patrones en muestras grandes y muchas variables de entrada.
- **ADL**, el cual es una técnica estadística multivariante cuya finalidad es analizar si existen diferencias significativas entre grupos de objetos respecto a un conjunto de variables medidas sobre los mismos para, en el caso de que existan, explicar en qué sentido se dan y facilitar procedimientos de clasificación.
- **RL** que es un tipo de análisis de regresión utilizado para predecir la probabilidad de las categorías de una variable respuesta categórica en función de las variables independientes o predictoras, y que también puede usarse, por tanto, como modelo de clasificación.

Vamos a usar modelos de clasificación mediante las siguientes técnicas de aprendizaje automático; (RN), análisis discriminante lineal y RL.

Con cada técnica se construiremos modelos de clasificación binaria (control vs estudio):

- Usando solamente las capas y las celdas donde se observaron diferencias estadísticamente significativas de ambos grupos.
- Usando todas las capas y solamente las celdas donde se observaron diferencias estadísticamente significativas con grupos balanceados.

Con cada técnica se construirán modelos de clasificación en estadios clínico-evolutivos (I, II, III y IV) para distintas combinaciones de variables de entrada:

- Usando solamente las capas y las celdas con diferencias estadísticamente significativas.
- Usando solamente las capas y las celdas con diferencias estadísticamente significativas y datos balanceados, es decir, partiendo de un mismo número de individuos en el grupo control y estudio.

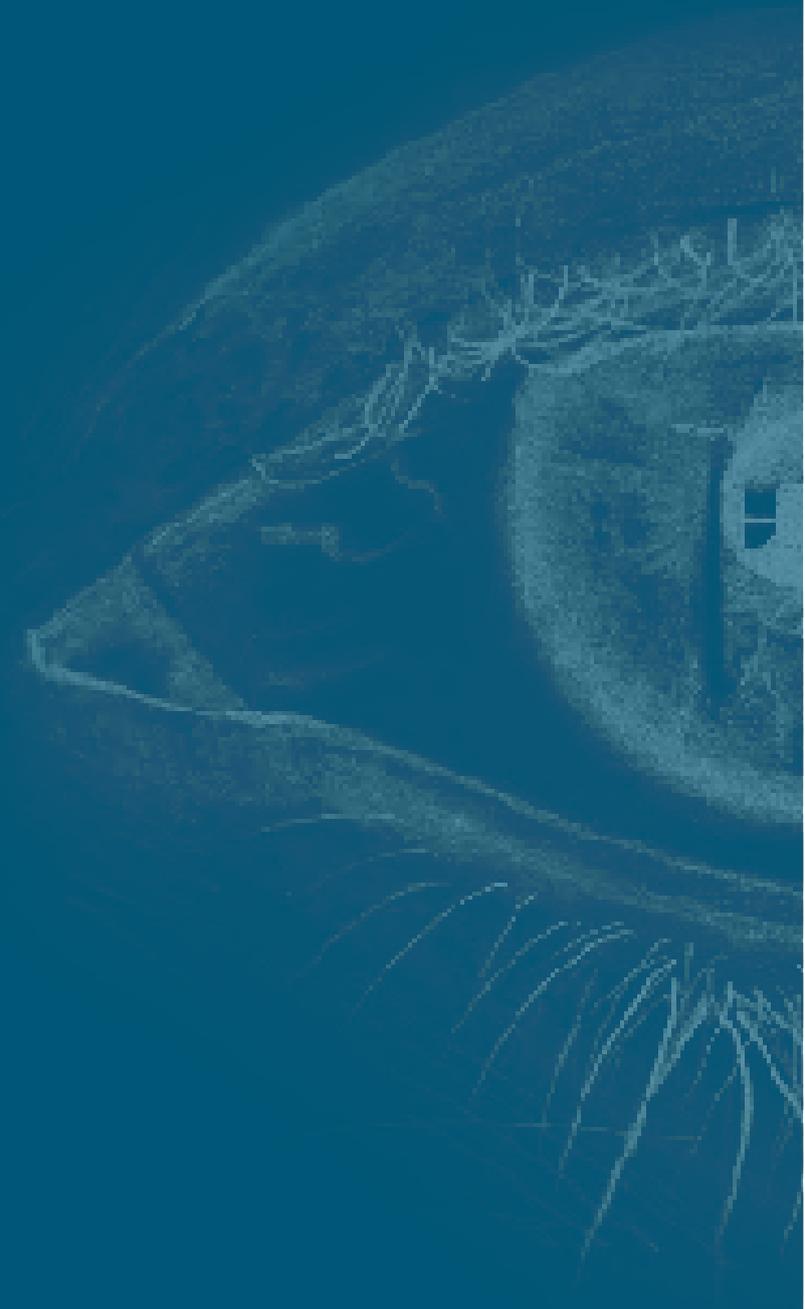
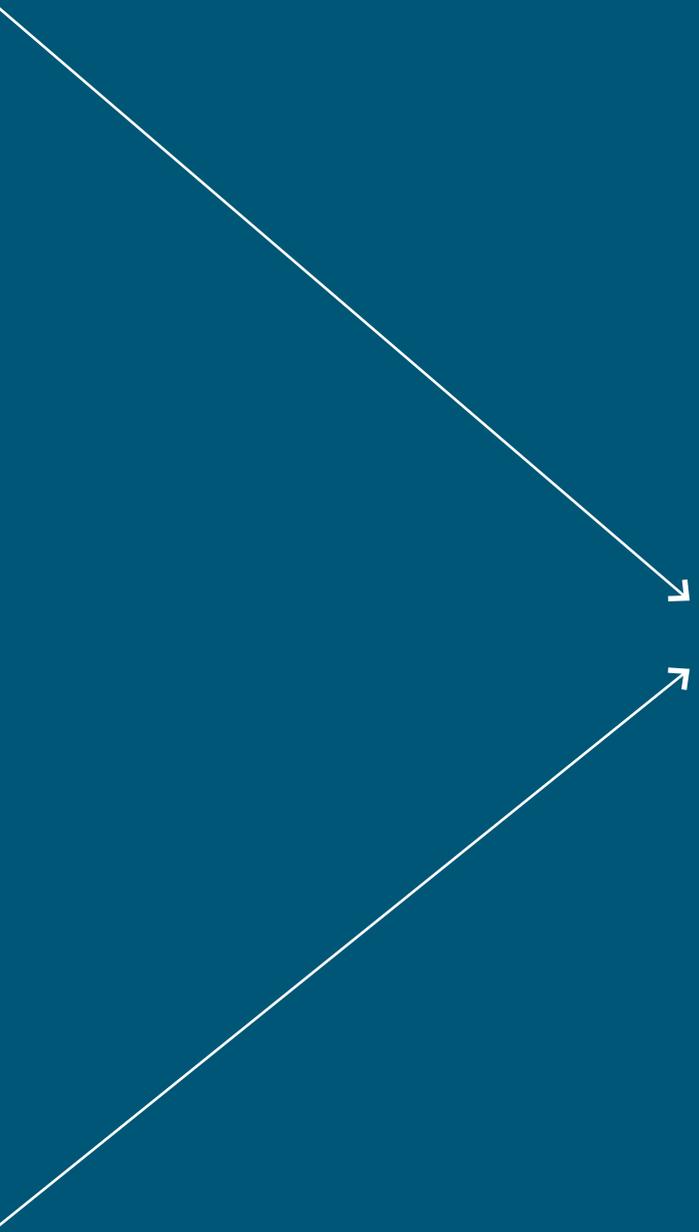
Para evaluar la capacidad predictiva de cada modelo se utilizó validación cruzada y se repitió la construcción del modelo 10 veces.

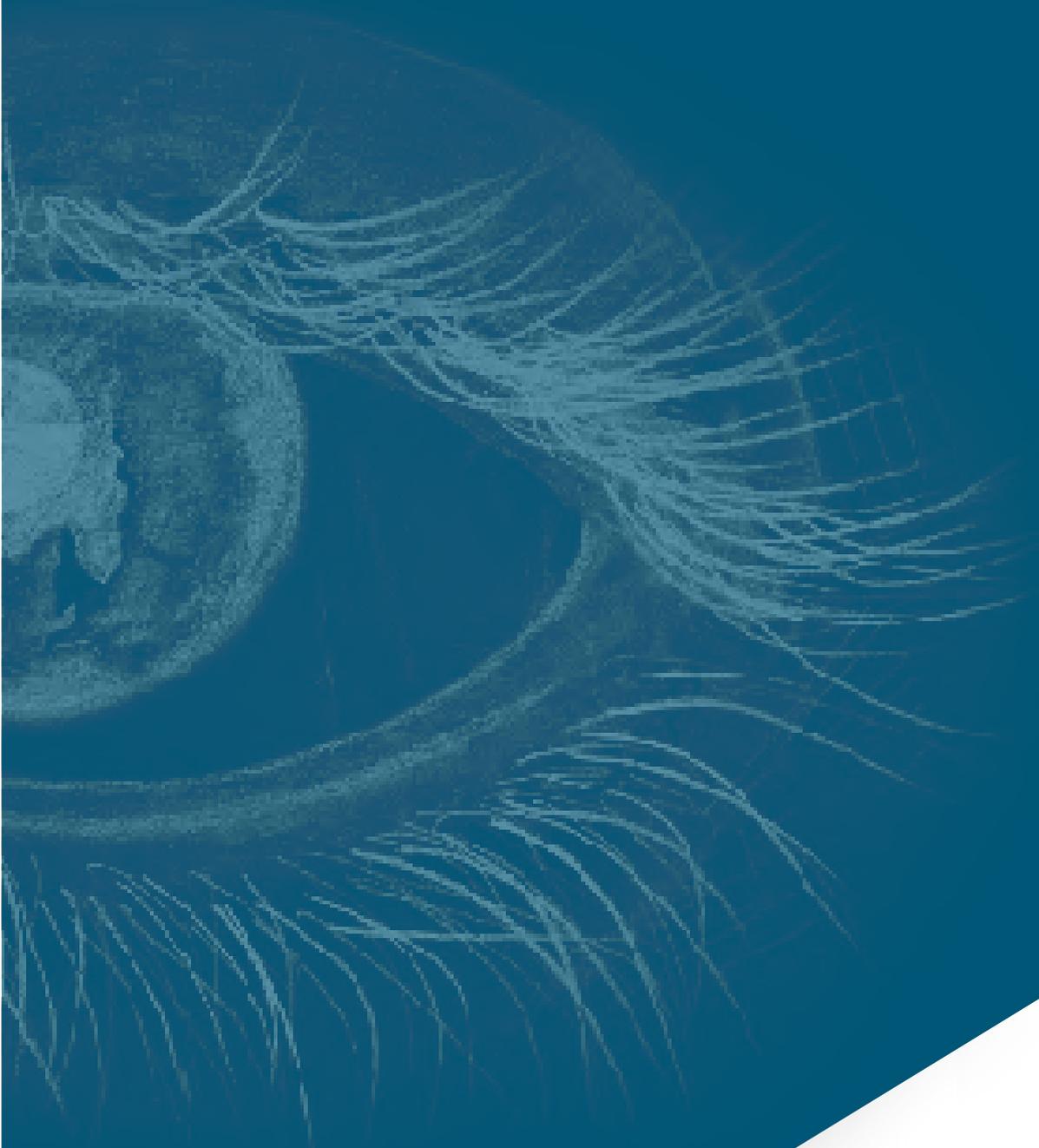
La potencia de clasificación de cada modelo se evaluó mediante validación cruzada, utilizando las medidas de sensibilidad, especificidad y la precisión global y el área por debajo de la curva ROC (AUC).

4.2.6.6 *TRANSPARENCIA Y REPRODUCIBILIDAD DEL ESTUDIO*

En aras de la transparencia y la reproducibilidad del estudio, todos los datos y resultados de este estudio están disponibles en el siguiente enlace:

[Diagnóstico del glaucoma \(aprendeconalf.es\)](https://aprendeconalf.es)





5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Finalmente, para las diferentes partes del estudio se trabajó con una muestra de 991 individuos; 765, del grupo control y 226, del grupo estudio. En el grupo control el 42.48% eran hombres (N=325) y 57.52%, mujeres (N=440). En el grupo estudio eran hombres el 56.63% (N=128) y el 43.36% (N=98) eran mujeres (Tabla 1) (Tabla 2).

5.1.1 SEXO

Tabla 1. Distribución de la muestra según grupo.

Sexo	C	E
H	325	128
M	440	98

Muestra la tabla las edades de los diferentes grupos y sexo, donde C corresponde al grupo control, E corresponde al grupo estudio, H para hombres y M para mujeres (Tabla 1).

Tabla 2: Estadístico descriptivo de sexo en el grupo estudio.

	Proporción. Mujeres	Proporción. Hombres	Diferencia. proporciones	lim.inf. int.conf	lim.sup. int. conf	p-valor
Grupo Estudio	0.4336	0.5663	-0.1383	-0.1912	-0.0854	2.174e-07
Grupo Control	0.5752	0.4248	0.1504	-0.2573	0.0174	2.015e-06

En la tabla se muestra la proporción de hombre y mujeres, la diferencia entre estas proporciones y los intervalos de confianza inferior (lim.inf.int.conf) y superior (lim.inf.int.conf) (Tabla 2).

En el grupo estudio había una proporción estadísticamente significativa mayor de hombres que de mujeres.

5.1.2 EDAD

La edad media del grupo control fue de 47.52 años con una desviación típica de 18.69. La del grupo estudio, lógicamente debido a la naturaleza del proceso que estudiamos, era superior, situándose en una media de 66.82 años con una desviación típica de 13.92 (Tabla 3).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la edad según grupo control (C) o estudio (E).

Grupo	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
C	47.52	18.69	8.4	89.7
E	66.82	13.92	22.2	95.5

La tabla nos muestra la edad media de cada grupo, su desviación típica y los valores mínimo y máximo de esta variable.

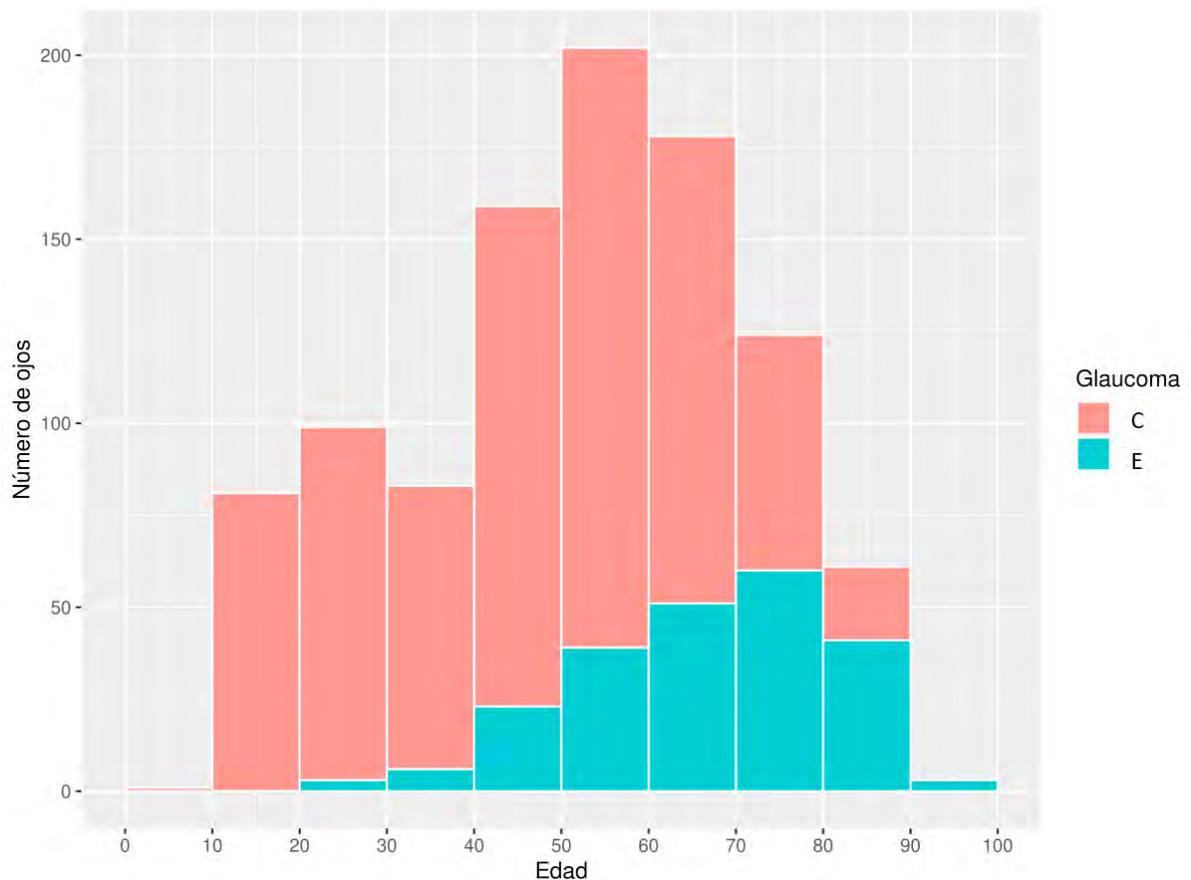


Figura 2: Distribución de la edad en los dos grupos, donde las columnas inferiores corresponden al grupo estudio (E) y las superiores del grupo control (C).

En el grupo control (C) (Figura 2), las columnas con más incidencia corresponden a las edades de preadolescencia y juventud, periodo de diagnóstico frecuente de los errores refractivos y otro pico en inicio de la madurez, zona de diagnóstico de la presbicia. Las columnas del grupo estudio (E) tienen un crecimiento progresivo, mostrándonos la línea temporal donde vamos diagnosticando con mayor frecuencia los problemas glaucomatosos.

5.1.3 OJO

Tabla 4: Contraste de comparación de la proporción de ambos ojos en el grupo estudio.

Estadístico de McNemar	p-valor
282.5	2.114e-63

En el estudio por pares con el método estadístico de McNemar vemos la relación estadísticamente significativa entre el grupo estudio y los ojos, es decir, los ojos izquierdo y derecho no son independientes.

5.2 CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA EN ESTADIOS CLÍNICO-EVOLUTIVOS

En este apartado se muestran los resultados de la definición de los estadios clínico-evolutivos del grupo estudio y la construcción de un modelo de clasificación en dichos estadios, a partir de los datos de los sectores del anillo BMO-MRW y los anillos peripapilares de los individuos del grupo control y del grupo estudio.

Para este estudio se tuvieron en cuenta los valores obtenidos por SD-OCT del sector global (G), nasal superior (NS), nasal (N), nasal inferior (NI), temporal inferior (TI), temporal (T) y temporal superior (TS) del BMO-MRW y los anillos peripapilares 3.5, 4.1 y 4.7.

Para evitar correlación entre los ojos izquierdo y derecho de cada individuo, en este estudio sólo se consideraron los ojos izquierdos.

5.2.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

A continuación, se presenta el análisis descriptivo de las variables correspondientes a los sectores del BMO-MRW y de cada uno de los sectores de los anillos peripapilares.

5.2.1.1 BMO-MRW

Tabla 5: Estadísticos descriptivos de los sectores del BMO-MRW de los OI del grupo estudio y del grupo control.

	Grupo	n	mean	sd	median	min	max	skew	kurtosis
BMO.G1	C	765	0.3400	10.372	0.2073	-2.297	4.515	0.6321	0.9840
BMO.G2	E	226	-16.426	12.592	-17.345	-4.585	1.903	0.1879	0.1352
BMO.NS1	C	765	0.4397	10.591	0.4243	-3.176	4.570	0.2453	0.1437
BMO.NS2	E	226	-13.922	11.453	-14.937	-4.216	1.586	0.2333	-0.0575
BMO.N1	C	765	0.2598	10.009	0.1834	-3.646	3.998	0.2154	0.4909
BMO.N2	E	226	-14.743	12.666	-15.424	-4.486	2.263	0.3144	0.0927
BMO.NI1	C	765	0.1597	0.9507	0.1108	-2.242	3.901	0.3962	0.2345
BMO.NI2	E	226	-14.314	12.723	-14.855	-4.657	2.070	0.1657	-0.2014
BMO.TI1	C	765	0.2184	0.9992	0.1531	-1.917	4.227	0.6943	0.8149
BMO.TI2	E	226	-16.449	14.342	-15.303	-4.870	2.135	0.0605	-0.2913
BMO.T1	C	765	0.3613	11.621	0.2348	-2.185	6.747	10.155	26.196
BMO.T2	E	226	-11.338	11.756	-11.512	-4.055	2.123	0.0755	0.0603
BMO.TS1	C	765	0.3555	10.926	0.2221	-3.522	5.422	0.7828	15.411
BMO.TS2	E	226	-15.714	12.523	-16.551	-4.788	1.764	0.0683	-0.1903

Presentamos (Tabla 5) un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría, skew (Mide el grado de asimetría de la distribución con respecto a la media) y coeficiente de curtosis (medida estadística que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencia), de los valores del BMO-MRW de los grupos control y estudio por sectores. De acuerdo con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, todas las variables presentaron distribución normal.

Tabla 6: Contraste de comparación de las medias de los sectores del BMO en ojos izquierdos de los grupos control y estudio.

	Media. Control	Media. Estudio	Diferencia. medias	lim.inf.int. conf	lim.sup.int. conf	p-valor
BMO.G	0.3400	-1.643	1.983	1.804	2.161	<0.001
BMO.NS	0.4397	-1.392	1.832	1.666	1.998	<0.001
BMO.N	0.2598	-1.474	1.734	1.556	1.912	<0.001
BMO.NI	0.1597	-1.431	1.591	1.414	1.768	<0.001
BMO.TI	0.2184	-1.645	1.863	1.665	2.062	<0.001
BMO.T	0.3613	-1.134	1.495	1.322	1.668	<0.001
BMO.TS	0.3555	-1.571	1.927	1.748	2.106	<0.001

En el contraste de comparación de medias entre los grupos control y estudio (Tabla 6), se observaron diferencias estadísticamente muy significativas en todos los sectores del BMO. Las mayores diferencias se dieron en el sector G, seguido de los sectores TS y TI.

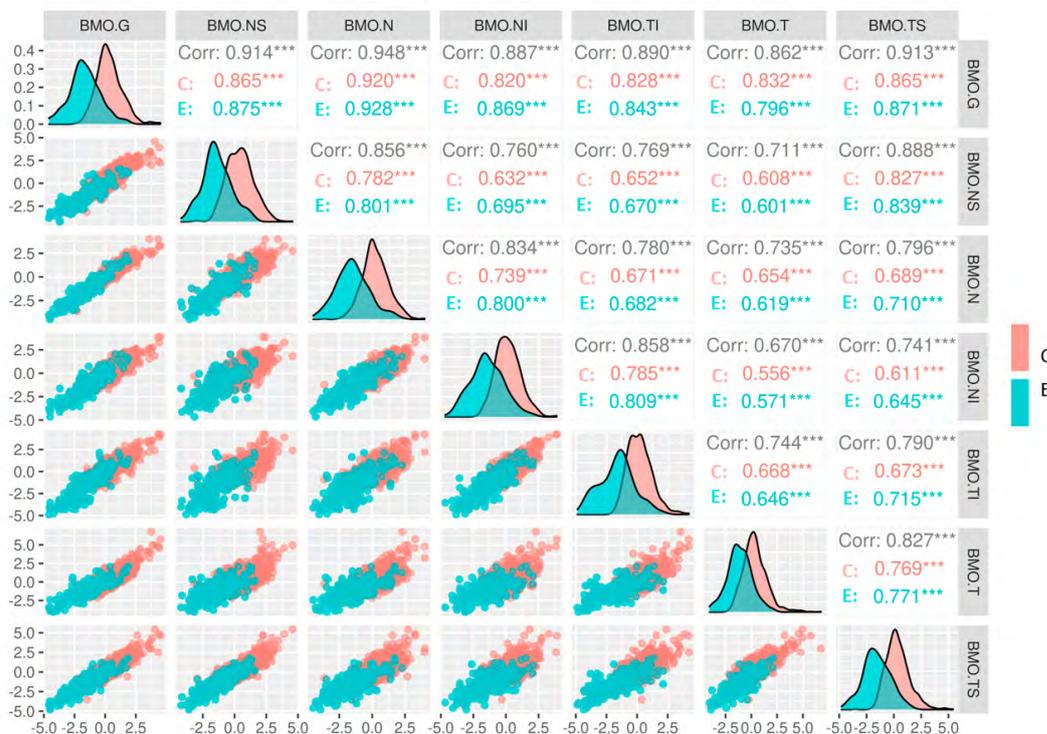


Figura 3: Correlaciones entre los sectores del BMO-MRW de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).

Mostramos (Figura 3), el análisis de correlación entre los sectores del BMO-MRW de ambos grupos, observando correlaciones muy significativas entre todos los sectores. Tendremos mayor correlación cuanto más se aleje de 0 el valor. La dispersión la presentamos con la matriz de dispersión donde vemos cómo se separan los valores de las variables de ambos grupos (C y E) en todos los sectores del BMO-MRW, en la diagonal dicha separación de las distribuciones de las variables se hace más visual con las campanas de representación de ambos grupos y en el tercio superior derecho de la figura vemos los valores absolutos del factor de correlación, de cada grupo, control (C) y estudio (E) así como su valor global. Será mayor cuanto más alejado esté de cero.

5.2.1.2 ANILLO 3.5

Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los sectores del 3.5 de los OI del grupo estudio y grupo control.

	Grupo	n	mean	sd	median	min	max	skew	kurtosis
RNFL3.5.G1	C	765	0.3165	1.044	0.2286	-2.475	4.849	0.4677	0.7237
RNFL3.5.G2	E	226	-2.0980	2.211	-1.8866	-9.038	2.653	-0.4007	-0.3449
RNFL3.5.NS1	C	765	0.3233	1.048	0.2814	-2.403	4.192	0.1916	-0.0365
RNFL3.5.NS2	E	226	-0.8730	1.282	-0.8700	-4.627	2.425	-0.1711	-0.0967
RNFL3.5.N1	C	765	0.3330	1.032	0.3109	-2.756	5.438	0.3134	0.7024
RNFL3.5.N2	E	226	-0.9577	1.530	-0.9041	-5.529	2.818	-0.1474	-0.1839
RNFL3.5.NI1	C	765	0.3420	1.061	0.2626	-2.495	4.587	0.2445	0.1357
RNFL3.5.NI2	E	226	-0.8135	1.315	-0.7664	-4.580	3.259	0.0702	0.2090
RNFL3.5.TI1	C	765	0.0750	1.114	0.0006	-3.876	4.059	0.2181	0.2132
RNFL3.5.TI2	E	226	-2.2072	2.248	-1.7005	-7.488	2.116	-0.3872	-0.9447
RNFL3.5.T1	C	765	-0.0569	1.056	-0.1589	-3.866	6.672	0.8073	2.7563
RNFL3.5.T2	E	226	-0.9804	1.631	-0.8899	-5.901	4.676	0.1505	1.0551
RNFL3.5.TS1	C	765	-0.0809	1.046	-0.0990	-3.018	3.191	0.0632	-0.1836
RNFL3.5.TS2	E	226	-1.7402	1.630	-1.5074	-5.588	1.892	-0.1754	-0.6477

Se muestra un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría, skew (Mide el grado de asimetría de la distribución con respecto a la media) y coeficiente de curtosis (medida estadística que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencia), de los valores del anillo 3.5 de los grupos control y estudio por sectores. De acuerdo con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, todas las variables presentaron distribución normal (Tabla 7).

Tabla 8: Contraste de comparación de las medias de los sectores del 3.5 en ojos izquierdos de los grupos control y estudio.

	Media. Control	Media. Estudio	Diferencia. medias	lim.inf int.conf	lim.sup. int.conf	p-valor
RNFL3.5.G	0.3165	-2.0620	2.3785	2.0829	2.674	<0.001
RNFL3.5.NS	0.3233	-0.8490	1.1723	0.9899	1.355	<0.001
RNFL3.5.N	0.3330	-0.9634	1.2965	1.0857	1.507	<0.001
RNFL3.5.NI	0.3420	-0.7874	1.1294	0.9416	1.317	<0.001
RNFL3.5.TI	0.0750	-2.1971	2.2721	1.9703	2.574	<0.001
RNFL3.5.T	-0.0569	-0.9180	0.8611	0.6302	1.092	<0.001
RNFL3.5.TS	-0.0809	-1.7229	1.6421	1.4213	1.863	<0.001

En el contraste de comparación de medias entre grupo estudio y control, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas en todos los sectores del anillo 3.5, al igual que vimos en BMO-MRW. Las mayores diferencias se dieron en el sector G, seguido de los sectores TI y TS (Tabla 8).

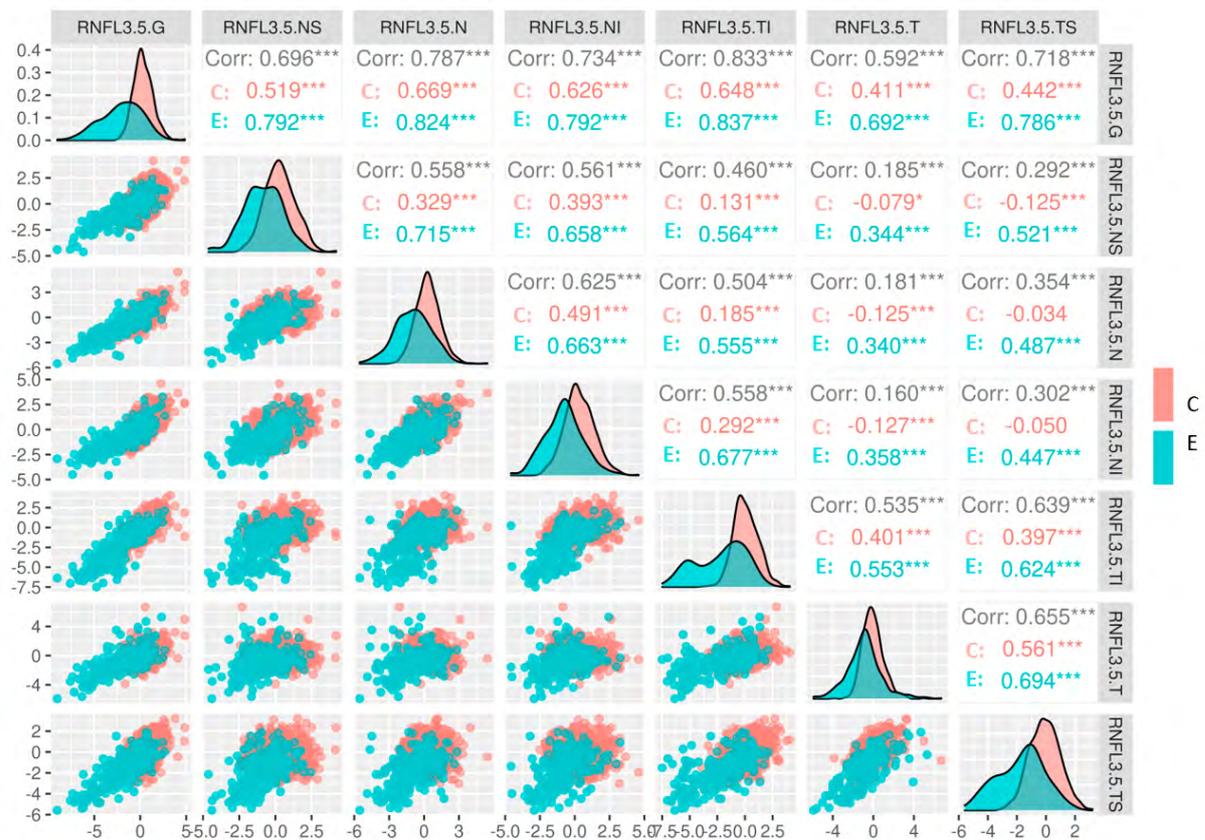


Figura 4: Correlaciones entre los sectores del 3.5 de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).

Podemos ver (Figura 4) el análisis de correlación entre los sectores del anillo 3.5 en los grupos control y estudio. Se observan correlaciones muy significativas, moderadas o fuertes entre todos los sectores de los ojos del grupo estudio y más débiles en el grupo control. Las correlaciones son menores que en el BMO-MRW, aunque podría ser debido a la existencia de datos atípicos. La mayor correlación se da entre el sector G y el TI y TS, y la menor entre el N y el T. Representamos de forma gráfica, más visual, la matriz de dispersión de las variables de cada grupo, en la diagonal de la figura la separación de la distribución de las variables de los grupos y en el tercio superior izquierdo los valores del factor de correlación (será mayor cuanto más se aleje de cero), del grupo estudio (E), el grupo control (C) y los valores globales.

5.2.1.3 ANILLO 4.1

Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los sectores del ANILLO 4.1 de los OI de los grupos estudio y control.

	Grupo	n	mean	sd	median	min	max	skew	kurtosis
RNFL4.1.G1	C	765	0.2628	1.111	0.1760	-2.257	11.255	1.7655	13.6244
RNFL4.1.G2	E	226	-1.9516	2.160	-1.7621	-7.297	2.535	-0.3628	-0.4878
RNFL4.1.NS1	C	765	0.3481	1.124	0.2581	-3.509	6.004	0.4200	0.8504
RNFL4.1.NS2	E	226	-0.7069	1.306	-0.7160	-4.170	3.156	-0.0280	-0.0783
RNFL4.1.N1	C	765	0.2877	1.116	0.2516	-3.064	9.628	1.3854	9.4579
RNFL4.1.N2	E	226	-0.9731	1.565	-0.9485	-5.436	2.474	-0.2862	-0.2070
RNFL4.1.NI1	C	765	0.3224	1.084	0.2504	-2.168	7.387	0.5957	2.0107
RNFL4.1.NI2	E	226	-0.6583	1.227	-0.6929	-4.330	3.879	0.2235	0.4951
RNFL4.1.TI1	C	765	0.0955	1.114	0.0311	-3.556	4.688	0.2315	0.2618
RNFL4.1.TI2	E	226	-2.0670	2.170	-1.6122	-6.844	3.085	-0.3368	-0.7545
RNFL4.1.T1	C	765	-0.0934	1.038	-0.1701	-3.636	6.373	0.8933	3.4642
RNFL4.1.T2	E	226	-0.7981	1.652	-0.8169	-5.422	5.751	0.5142	1.6931
RNFL4.1.TS1	C	765	-0.1093	1.086	-0.0996	-3.111	3.149	0.0581	-0.1056
RNFL4.1.TS2	E	226	-1.8996	1.746	-1.6850	-5.798	2.118	-0.2394	-0.7603

Presentamos (Tabla 9), un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría, skew (Mide el grado de asimetría de la distribución con respecto a la media) y coeficiente de curtosis (medida estadística que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencia) un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría y coeficiente de curtosis de los valores del anillo 4.1 de los grupos control y estudio por sectores. De acuerdo con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, todas las variables presentaron distribución normal.

Tabla 10: Contraste de comparación de las medias de los sectores del anillo 4.1 en ojos izquierdos de, grupo control y estudio.

	Media. Control	Media. Estudio	Diferencia. Medias	lim.inf. int.conf	lim.sup. int.conf	p-valor
RNFL4.1.G	0.2628	-1.9319	2.1947	1.9035	2.486	<0.001
RNFL4.1.NS	0.3481	-0.6872	1.0353	0.8466	1.224	<0.001
RNFL4.1.N	0.2877	-0.9694	1.2571	1.0393	1.475	<0.001
RNFL4.1.NI	0.3224	-0.6539	0.9763	0.7979	1.155	<0.001
RNFL4.1.TI	0.0955	-2.0818	2.1773	1.8843	2.470	<0.001
RNFL4.1.T	-0.0934	-0.7825	0.6891	0.4622	0.916	<0.001
RNFL4.1.TS	-0.1093	-1.8867	1.7774	1.5385	2.016	<0.001

En el contraste de comparación de medias entre grupo control y estudio se observaron diferencias estadísticamente muy significativas en todos los sectores del anillo 4.1. Las mayores diferencias se dieron en el sector G, seguido de los sectores TS y TI (Tabla 10).

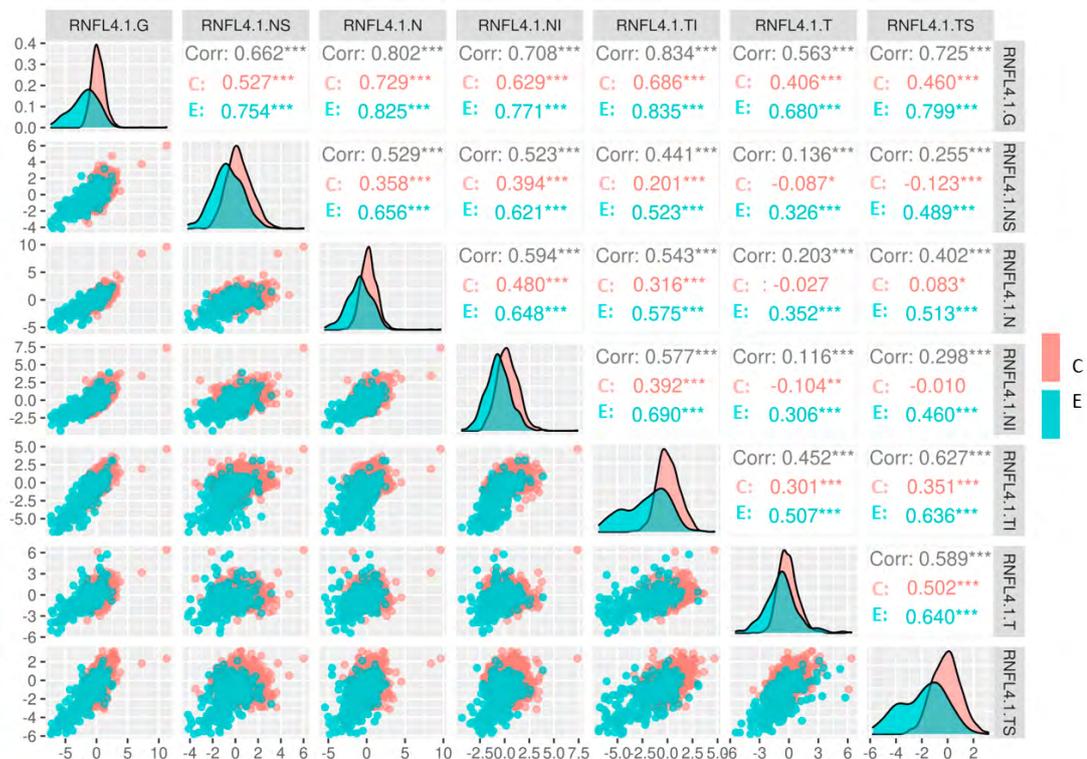


Figura 5: Correlaciones entre los sectores del 4.1 de los ojos izquierdos según grupo control (C) y estudio (E).

En el análisis de correlación entre los sectores del anillo 4.1 de los grupos control y estudio (Figura 5), se observan correlaciones moderadas o fuertes entre todos los sectores de los ojos estudio y más débiles en los del grupo control. Las correlaciones son menores que en el BMO-MRW y similares a las del anillo 3.5. Al igual que ese anillo, la mayor correlación se da entre el sector G y el TI y TS, y la menor entre el N y el T. De forma gráfica los observamos en la matriz de dispersión de las variables, tercio inferior izquierdo, la separación de la distribución de las variables de cada grupo, en la diagonal y en los valores absolutos de correlación del grupo estudio (E), control (C) y el valor global, más significativos cuantos más se aleje de cero.

5.2.1.4 ANILLO 4.7

Tabla 11: Estadístico descriptivo de los sectores del anillo 4.7 entre grupo control y grupo estudio del OI.

	Grupo	n	mean	sd	median	min	max	skew	kurtosis
RNFL4.7.G1	C	765	0.2549	1.020	0.1506	-2.157	8.158	0.9095	4.3942
RNFL4.7.G2	E	226	-1.7623	2.150	-1.4712	-8.625	3.019	-0.3409	-0.2837
RNFL4.7.NS1	C	765	0.4029	1.189	0.2562	-2.393	5.164	0.5254	0.2907
RNFL4.7.NS2	E	226	-0.5908	1.363	-0.6427	-4.364	3.622	-0.0602	-0.0528
RNFL4.7.N1	C	765	0.2470	1.105	0.1721	-4.731	9.861	0.9943	7.9764
RNFL4.7.N2	E	226	-0.9124	1.648	-0.8566	-6.764	3.964	-0.2973	0.4187
RNFL4.7.NI1	C	765	0.2995	1.061	0.2448	-2.333	5.243	0.3676	0.4793
RNFL4.7.NI2	E	226	-0.6311	1.288	-0.7139	-4.546	3.389	0.0743	0.3177
RNFL4.7.TI1	C	765	0.1484	1.087	0.0986	-3.712	3.772	0.1768	0.1596
RNFL4.7.TI2	E	226	-1.8040	2.178	-1.5719	-8.086	2.915	-0.3527	-0.5133
RNFL4.7.T1	C	765	-0.1307	1.064	-0.2635	-3.593	6.121	0.7909	2.2575
RNFL4.7.T2	E	226	-0.7437	1.845	-0.9553	-5.576	10.080	1.2192	4.7830
RNFL4.7.TS1	C	765	-0.0544	1.037	-0.0385	-3.529	2.990	-0.0884	0.1423
RNFL4.7.TS2	E	226	-1.8580	1.771	-1.7127	-6.069	1.943	-0.2948	-0.7089

Se muestra (Tabla 11), un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría, skew (Mide el grado de asimetría de la distribución con respecto a la media) y coeficiente de curtosis (medida estadística que determina el grado de concentración que presentan los valores de una variable alrededor de la zona central de la distribución de frecuencia) un resumen descriptivo con la media, desviación típica, mediana, mínimo, máximo, coeficiente de asimetría y coeficiente de curtosis de los valores del anillo 4.7 de los grupos control y estudio por sectores. De acuerdo con el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, todas las variables presentaron distribución normal.

Tabla 12: Contraste de comparación de las medias de los sectores del anillo 4.7 en ojos izquierdos de los grupos estudio y control.

	Media. Control	Media. Estudio	Diferencia. medias	lim.inf. int.conf	lim.sup. int.conf	p-valor
RNFL4.7.G	0.2549	-1.7491	2.0041	1.7157	2.2925	<0.001
RNFL4.7.NS	0.4029	-0.5863	0.9892	0.7877	1.1908	<0.001
RNFL4.7.N	0.2470	-0.8849	1.1319	0.8978	1.3660	<0.001
RNFL4.7.NI	0.2995	-0.6255	0.9250	0.7406	1.1093	<0.001
RNFL4.7.TI	0.1484	-1.8012	1.9496	1.6535	2.2458	<0.001
RNFL4.7.T	-0.1307	-0.7118	0.5812	0.3250	0.8373	<0.001
RNFL4.7.TS	-0.0544	-1.8754	1.8210	1.5787	2.0634	<0.001

En el contraste de comparación de medias entre grupo control y estudio (Tabla 12), se observaron diferencias estadísticamente muy significativas en todos los sectores del anillo 4.7. Al igual que en los otros anillos, las mayores diferencias se dieron en el sector G, seguido de los sectores TS y TI.

5.2.2 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

Dada la gran correlación entre los sectores del BMO-MRW y los anillos peripapilares, se realizó un análisis de componentes principales, técnica utilizada para reducir la dimensionalidad de los valores de las variables y ver qué combinación de dichas variables explicaba la mayor variabilidad de los datos, técnica usada en estadística principalmente en el análisis exploratorio de datos y para construcción de modelos predictivos.

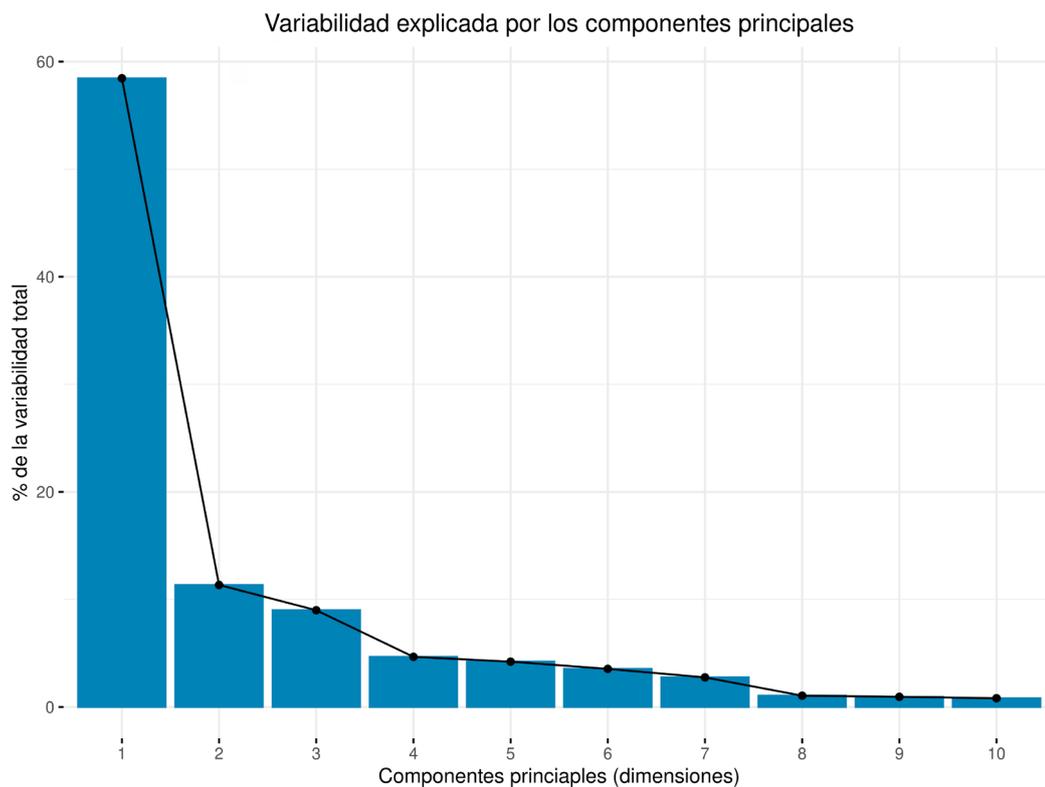


Figura 7: Porcentaje de la variabilidad total del grosor de los sectores del BMO-MRW y los anillos peripapilares explicada por cada componente principal.

Se observó (figura 7), que el primer componente principal explicaba casi el 60% de la variabilidad total mientras que el segundo sólo explicaba el 11%.

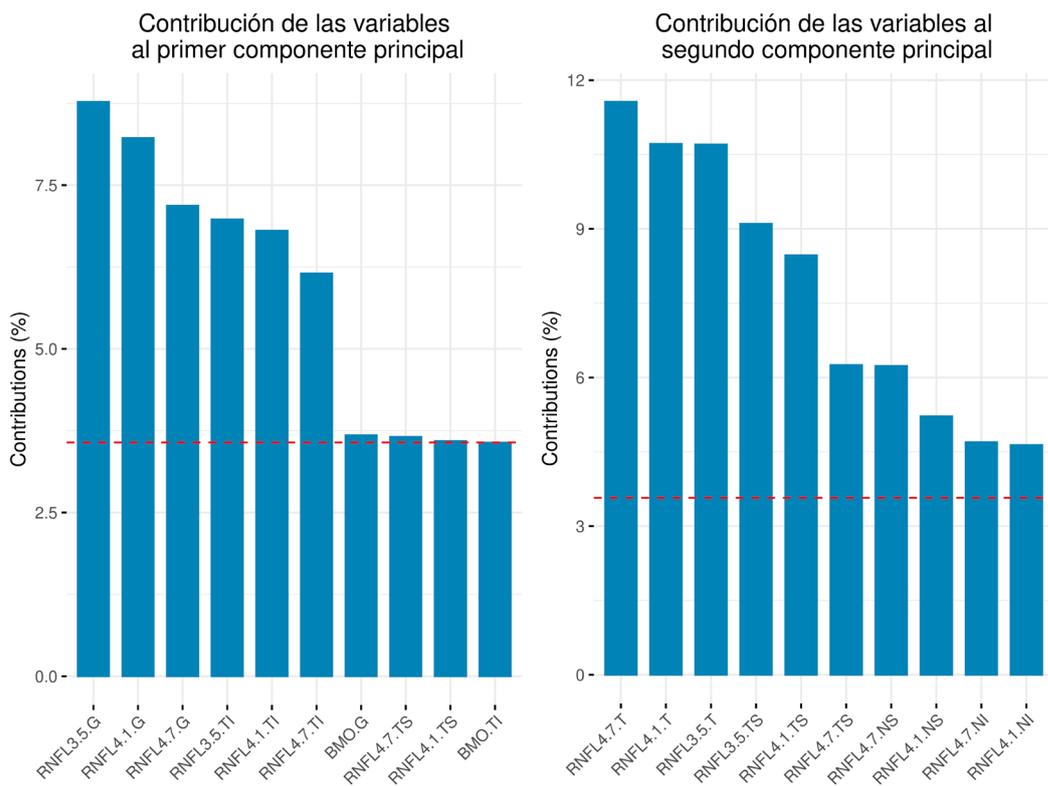


Figura 8: Contribución de los sectores del BMO-MRW y los anillos peripapilares a los dos primeros componentes principales.

Las variables (figura 8), que más contribuyen al valor del primer componente principal son los sectores G de los anillos 3.5, 4.1 y 4.7 y los sectores TI de los anillos 3.5, 4.1 y 4.7, seguidos del sector G del BMO, el sector TS del anillo 4.7, el sector TS del anillo 4.1 y el sector TI del BMO.



Figura 9: Mapa de ojos control (C) y estudio (E) sobre los dos primeros componentes principales. Dim1, es el primer componente principal y Dim2 el segundo componente principal.

Arriba vemos la disposición de los ojos izquierdos de los grupos control y estudio y sobre los dos primeros componentes principales. El mapa muestra una clara separación, con una pequeña región de solapamiento, entre ojos control y estudio a lo largo del primer componente principal, mientras que no se observa separación a lo largo del segundo componente principal (Figura 9).

5.2.3 DEFINICIÓN DE ESTADIOS CLÍNICO-EVOLUTIVOS DEL GRUPO ESTUDIO (HIPERTENSOS OCULARES Y/O GPAA)

En esta sección se presenta la creación de estadios clínico-evolutivos de grupo estudio a partir de los datos del grosor del BMO y los anillos peripapilares mediante el algoritmo de k-medias.

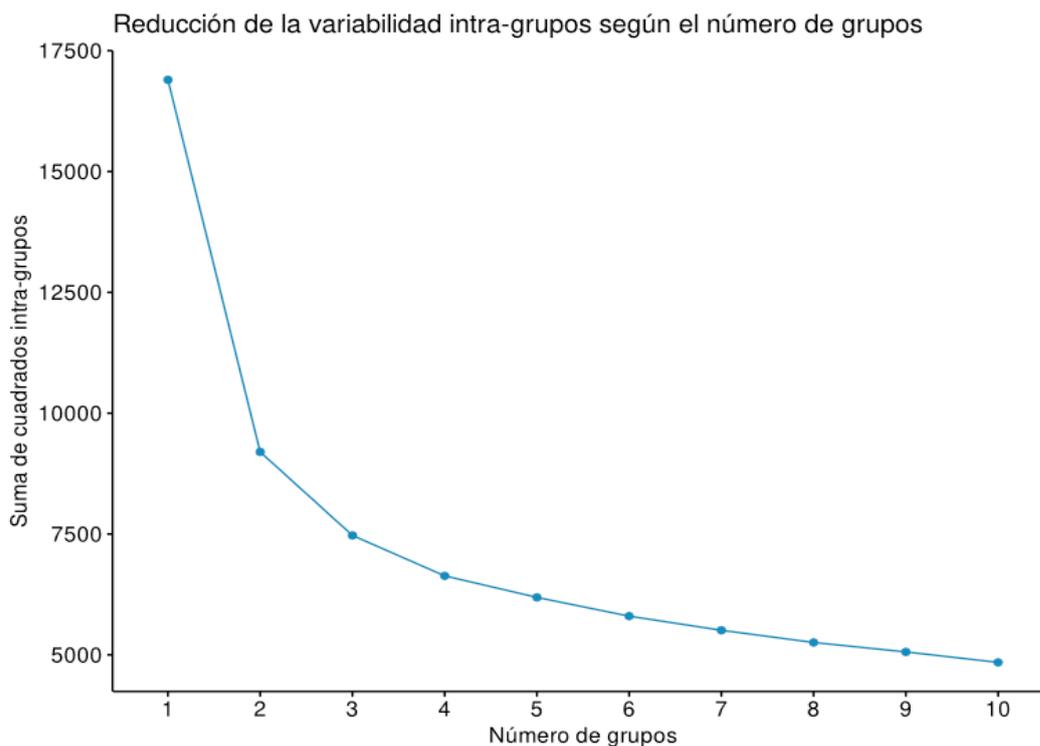


Figura 10. Reducción de la variabilidad intragrupo según el número de grupos.

La reducción de la variabilidad intragrupo (Figura 10), al aplicar el algoritmo para distintos números de grupos, a la vista del gráfico, de acuerdo con el criterio del codo, se decidió crear 4 grupos, ya que la reducción de la variabilidad intragrupo a partir del 4 grupo no es significativa.

Mapa de estadios del grupo estudio sobre los dos primeros componentes principales

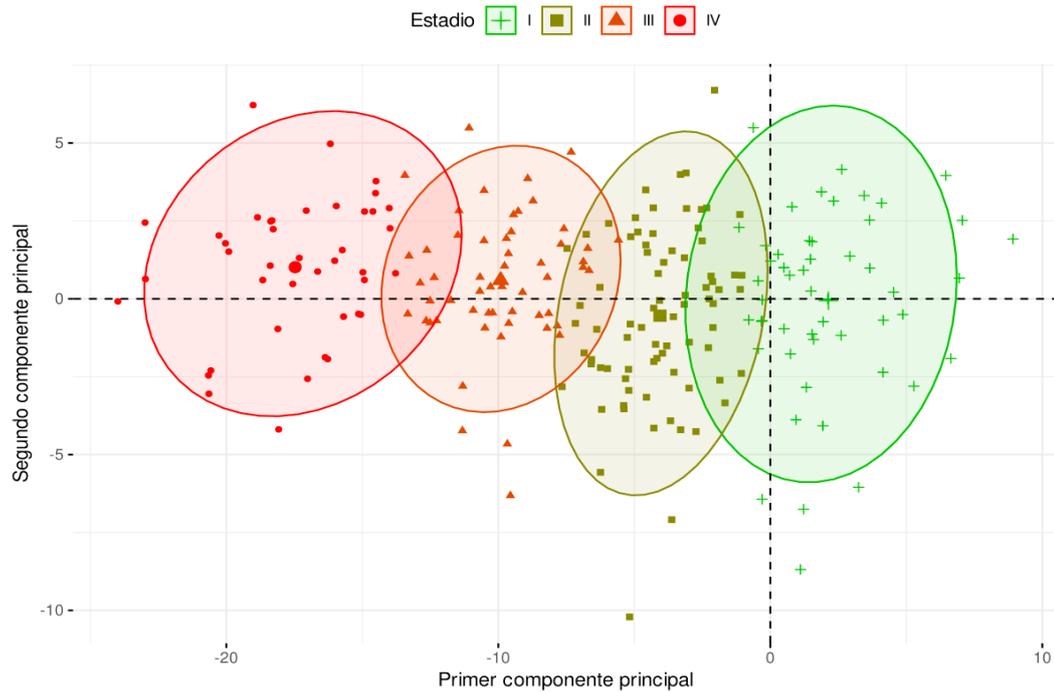


Figura 11: Mapa de los estadios del grupo estudio sobre los dos primeros componentes principales.

En la Figura 11 aparecen los cuatro grupos o estadios obtenidos por el algoritmo de k-medias, se distribuyen sobre los dos primeros componentes principales. Hemos nombrado estos estadios I, II, III y IV en orden de gravedad creciente. Como se puede apreciar en la gráfica, los grupos de los estadios se separan muy bien a lo largo del primer componente principal, que era la dirección en la que se separan más adecuadamente los ojos del grupo estudio y del grupo control.

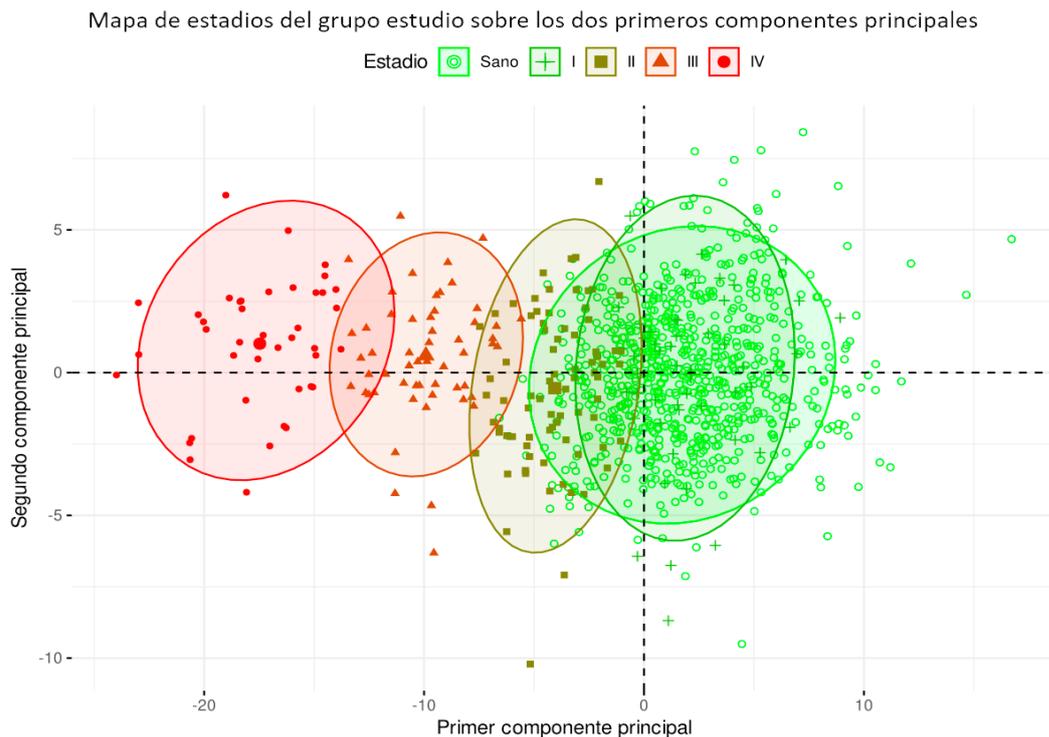


Figura 12: Mapa de los estadios de los grupos estudio y control sobre los dos primeros componentes principales incluyendo ojos control.

Al agregar el grupo control, vemos cómo se solapa parcialmente con el grupo I a lo largo del primer componente principal (Figura 12).

5.2.4 ANÁLISIS DEL CV Y VALIDACIÓN DE LOS ESTADIOS DE GLAUCOMA

Una vez definidos los estadios de glaucoma, se procedió a su validación mediante el análisis del CV, considerado como el método tradicional (“gold estándar”) para evaluar la gravedad del glaucoma. El objetivo del estudio de los CV fue doble. Por un lado, estudiar la variabilidad subjetiva en la medición de las DM de los CV mediante la repetición de la prueba en los mismos individuos. Por otro lado, comprobar si existía concordancia con la clasificación de los ojos en los estadios de glaucoma definidos a partir de los anillos retinianos anteriormente expuesta.

5.2.4.1 ANÁLISIS DEL CV

Tabla 13: Estadísticos descriptivos de las tres mediciones del CV.

Medida	Sexo	n	Media	Desv.Est
m1	M	35	-0.5257	2.643
m1	V	37	0.4162	1.907
m2	M	35	-0.1143	2.057
m2	V	37	-0.1243	1.497
m3	M	35	-0.3429	2.350
m3	V	37	0.4243	1.632

Para el análisis del CV se seleccionaron aleatoriamente 72 pacientes de la muestra del grupo estudio, estratificando según fases de evolución, a quienes se les midió el CV en tres momentos distintos (m1, m2 y m3), mostrando la media y la desviación típica de cada medición según el sexo (Tabla 13).

Tabla 14: Contraste de ANOVA de medias repetidas para el CV según el momento de medición.

	Dfn	DFd	F	P-Valor<0.5	ges
Media	1.8	127.6	0.371	0.668	0.001

Nota. En la tabla, Dfn se refiere al grado de libertad del numerador, Dfd al grado de libertad del denominador, F es el valor estadístico de Fisher, que nos dice qué tan dispersos están los datos con respecto a la media y ges nos indica a qué valor el p-valor es significativo.

Para ver si el momento de la medición influía en la medición de la desviación media (DM) del CV, se realizó una ANOVA de medidas repetidas, según el cual no se encontró una diferencia significativa (p-valor 0.668) entre las medias del CV en los tres momentos de medición, es decir, que el momento de medición no influyó significativamente en el valor del CV (Tabla 14).

Tabla 15: Estadísticos descriptivos la desviación típica de las tres DM obtenidas en los CV de cada paciente.

n	Media	Desv.Est	Error.Est	IC.inf	IC.sup
72	0.9826	0.67	0.079	0.8251	1.14

Para estudiar la precisión del método de medición del CV, se procedió a evaluar la variabilidad de las mediciones de sus DM en cada individuo, donde vemos la estimación de la media de la desviación típica, el error estadístico, y los límites superiores e inferiores del intervalo de confianza de los tres valores de DM obtenidos al hacer el CV en cada individuo (Tabla 15).

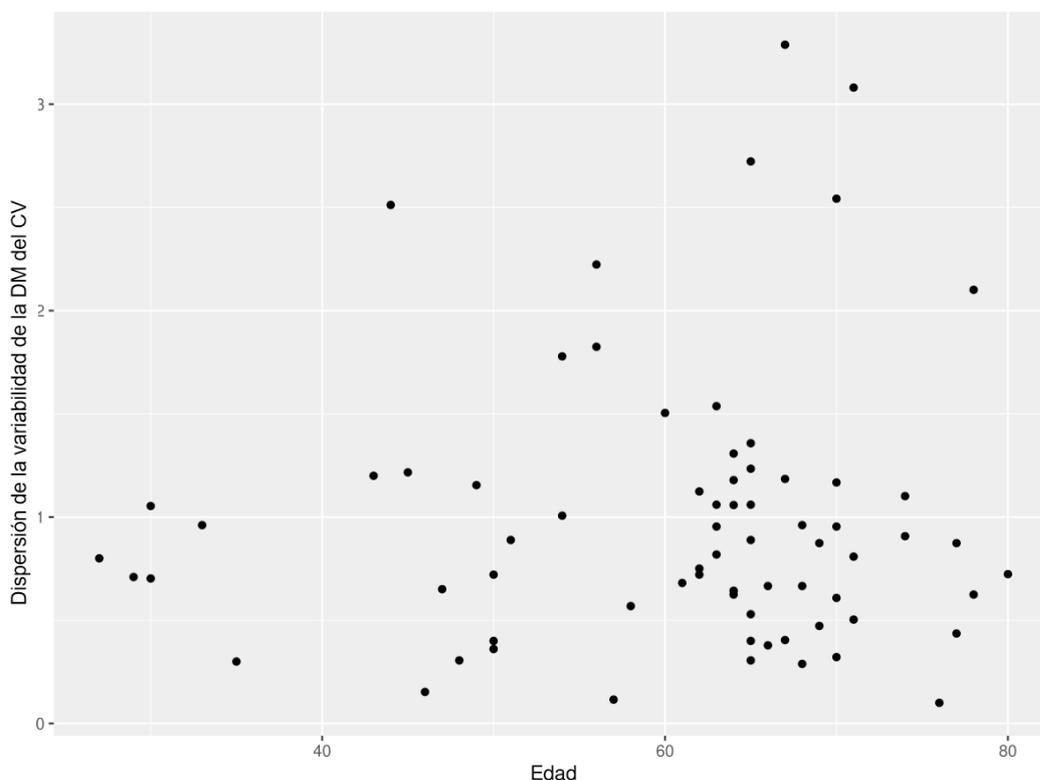


Figura 13: Diagrama de dispersión de la desviación típica de las tres mediciones de la DM del CV realizadas en cada paciente sobre su edad.

También se estudió la posible relación de la variabilidad de las mediciones con la edad. Según el diagrama de dispersión de la desviación típica, no se observó una relación clara entre la variabilidad de las mediciones de las DM del CV y la edad, obteniendo un coeficiente de determinación lineal, $r^2=0.0039$, que indica que no existe relación lineal entre la variabilidad de los valores de la DM del CV y la edad (Figura 13).

5.2.4.2 ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA ENTRE CV Y LOS ESTADIOS DE GLAUCOMA

A continuación, se procedió a estimar la media de la DM del CV en cada grupo de los estadios definidos previamente.

Tabla 16: Intervalos de confianza al 95% del CV según estadios del grupo estudio.

Estadio	n	media	desv.est	error.est	lim.inf.ic	lim.sup.ic
Control	500	-0.2292	1.141	0.0510	-0.3295	-0.1289
I	34	-1.1956	2.388	0.4096	-2.0289	-0.3622
II	39	-1.4051	2.478	0.3968	-2.2084	-0.6018
III	33	-7.4409	7.116	1.2388	-9.9642	-4.9176
IV	26	-19.0023	9.091	1.7829	-22.6742	-15.3304

En la tabla 16 se analizan la media, la desviación típica, error estadístico y los límites superiores e inferiores del intervalo de confianza de la DM de cinco grupos (control, I, II, III, IV).

Los intervalos de confianza del 95% para la media de la DM del CV en cada estadio, muestra claramente (Tabla 16), cómo los valores de estos intervalos disminuyen a medida que aumenta la gravedad del estadio, sobre todo en los estadios III y IV que corresponden a la mayor gravedad de la enfermedad (Tabla 16, Figura 14).

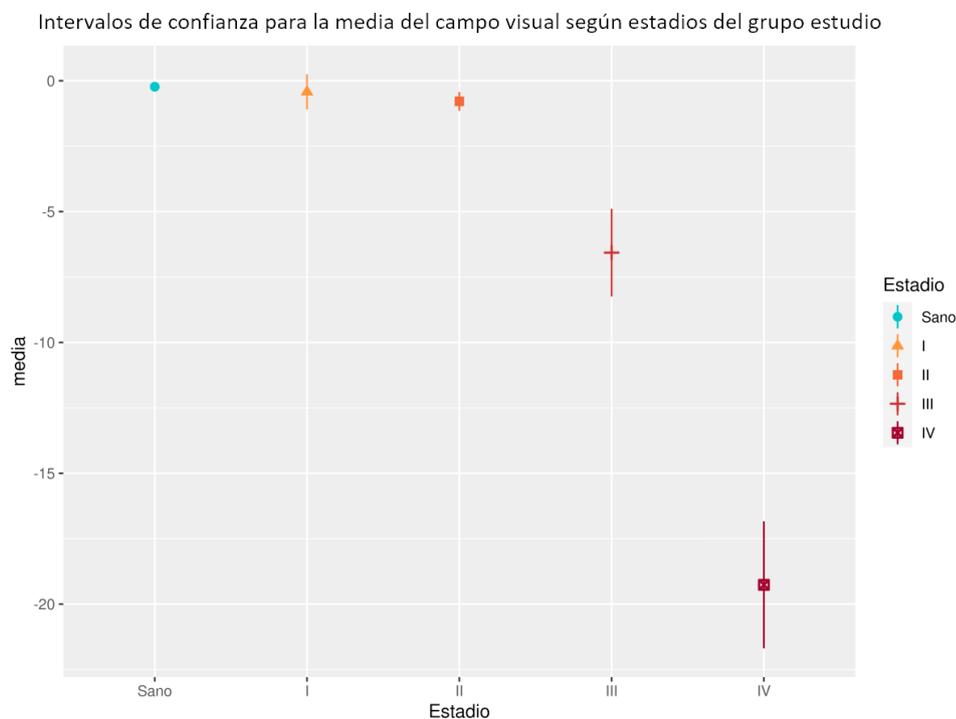


Figura 14: Intervalos de confianza del 95% para los valores de la media de la DM del CV según estadios del grupo estudio.

Tabla 17: Estadísticos descriptivos del CV según los estadios basados en la DM del CV.

Estadio.CV	n	media	desv.est	error.est	lim.inf.ic	lim.sup.ic
I	100	0.2279	1.230	0.1230	-0.0161	0.4719
II	75	-3.8841	1.595	0.1842	-4.2511	-3.5172
III	25	-12.3892	2.847	0.5694	-13.5644	-11.2140
IV	26	-25.4831	3.466	0.6797	-26.8829	-24.0833

Para validar los estadios definidos a partir del BMO-MRW y los anillos peripapilares, se procedió a definir el mismo número de estadios a partir de la DM de su CV mediante el algoritmo de k-medias y posteriormente analizar la concordancia entre los estadios basados en el BMO-MRW y los anillos peripapilares y los estadios basados en el CV. Presentamos un resumen estadístico de los estadios obtenidos a partir del CV (Tabla 17).

Kendall's coefficient of concordance Wt
Subjects = 226
Raters = 2
Wt = 0.868
p-value = 4.64e-11

El análisis de concordancia reveló una concordancia muy alta (coeficiente de Kendall $W=0.868$) y un p-valor muy significativo (p-valor < 0.001) entre ambos rankings de clasificación del glaucoma. En el análisis de concordancia no se consideraron los ojos del grupo control ya que la concordancia en este grupo era perfecta.

5.2.5 CLASIFICACIÓN CON ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL

Una vez validados los estadios de glaucoma, se procedió a desarrollar un método de clasificación de los ojos en dichos estadios, sin la inclusión de los ojos control y posteriormente se validó el sistema con la inclusión de los ojos control. Dada la buena separación que los estadios mostraban a lo largo del primer componente principal, se optó por utilizar el ADL como algoritmo de clasificación.

Tabla 18: Resumen de la precisión global de los modelos de clasificación mediante ADL usando distintos conjuntos de variables.

Variables usadas en el modelo	Precisión global sin incluir ojos control	Precisión global incluyendo ojos control
Todas las variables	0.9292	0.8759
Sectores G y TI del BMO y todos los anillos	0.9381	0.887
Sectores G del BMO y todos los anillos	0.885	0.8789
Sectores TI del BMO y todos los anillos	0.708	0.8375
Sectores G y TI del BMO y anillo 3.5	0.9204	0.8829
Sectores G y TI del BMO	0.5929	0.8375
Sectores G y TI del anillo 3.5	0.8894	0.8648
Sectores G del BMO y el anillo 3.5	0.8894	0.8799
Sectores TI del BMO y el anillo 3.5	0.6991	0.8385
Sector G del BMO	0.5664	0.8285
Sector G del 3.5 rim	0.8717	0.8557
Sector TI del BMO	0.5973	0.8214
Sector TI del anillo 3.5	0.6416	0.8224

Se construyeron distintos modelos de clasificación mediante ADL para distintas combinaciones de variables, buscando el menor subconjunto de variables que proporcionasen un buen modelo de clasificación. Dado que el número potencial de combinaciones de variables era computacionalmente impracticable, nos enfocamos en las variables que estaban más correlacionadas con el primer componente principal, que era la dirección en la que la separación de los grupos era más clara. Estas variables fueron los sectores G y TI de todos los anillos. Mostramos un resumen de la precisión global de los modelos construidos con las distintas combinaciones de variables ensayadas (Tabla 18). Se observó que la mayor potencia de clasificación se obtenía para el modelo construido a partir de los sectores G y TI del BMO y todos los anillos peripapilares, seguido del modelo que incluía todas las variables y el modelo que sólo tenía en cuenta los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5.

Tabla 19: Precisión global de clasificación usando los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 del grupo estudio.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión Global
Estadio I	0.8824	1	0.9412
Estadio II	0.9615	0.9324	0.947
Estadio III	0.8929	0.9647	0.9288
Estadio IV	0.9268	0.9892	0.958

Puesto que la diferencia entre el mejor modelo y el que sólo incluía los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 era mínima, se optó por simplificar el modelo y utilizar solamente estos sectores en el algoritmo de clasificación, con este modelo los cuatro estadios definidos podrían predecirse con una sensibilidad (0.92) y una especificidad muy alta (> 0.95), y el 92.9% de los ojos se clasificaron correctamente (Tabla 19).

Tabla 20: Sensibilidad y especificidad del modelo de clasificación de ADL que usa los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 incluyendo ojos control.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión Global
Control	0.9869	0.6018	0.7943
Estadio I	0.0000	0.9979	0.4989
Estadio II	0.4744	0.9836	0.7290
Estadio III	0.8214	0.9914	0.9064
Estadio IV	0.9024	0.9989	0.9507

Cuando se incluyó el grupo control en el modelo de clasificación, como era de esperar, el poder de clasificación disminuyó, aunque la disminución fue pequeña ya que todavía se pudo clasificar correctamente el 89% de los ojos. Veamos la sensibilidad, la especificidad y la precisión global del modelo de clasificación (Tabla 20). Si bien la especificidad permaneció muy alta (excepto para los ojos control), la sensibilidad disminuyó sustancialmente para las clases I y II porque estas dos clases se superponen más con los ojos del grupo control. Cuando dos clases se superponen, el ADL tiende a clasificar a un individuo en la clase con más instancias, con mayor número de elementos, es decir, la clase más probable, que es la clase de ojos del grupo control en este estudio.

5.3 APLICACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA

A partir del modelo de clasificación mediante ADL basado en los sectores G y TI del BMO y el anillo 3.5 se desarrolló una sencilla aplicación web para predecir el estadio de glaucoma de un ojo a partir de los valores del grosor de estos sectores. La aplicación muestra la probabilidad de pertenencia a cada uno de los estadios de glaucoma.

La aplicación está disponible en:

<http://nube.aprendeconalf.es/shiny/glaucoma-app/>

[Diagnóstico del glaucoma \(aprendeconalf.es\)](http://nube.aprendeconalf.es/shiny/glaucoma-app/)

Patient ID

Date

Eye

 Left Right

Eye measures

Enter the raw retinal measures.

AGE[†]

BMO area[†]

BMO.G

BMO.TI

RNFL3.5.G

RNFL3.5.TI

Predict

†: The age of the patient and the BMO area are required to

Eye position on the Glaucoma clusters

Position of the eye on the two first principal components plane

Stage prediction: III

Probabilities for glaucoma stages

I	II	III	IV
0.00	0.02	0.98	0.00

5.4 ANALISIS DE LAS CAPAS MACULARES

Este objetivo secundario de la tesis presenta un estudio comparativo inferencial del grosor de las distintas capas nerviosas del cubo macular en ojos del grupo estudio y del grupo control.

De la muestra de individuos seleccionado, se analizaron 754 ojos del grupo control y 197 ojos derechos y 194 ojos izquierdos del grupo estudio.

El análisis demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre ojos del grupo control y estudio en las capas internas de la retina; capa de fibras nerviosas de la mácula (CFNM), capa de células ganglionares (CCG) y capa plexiforme interna (CPI) principalmente en las regiones nasal inferior y superior, mientras que las diferencias son menores en el centro de la mácula y en la región temporal. En las capas externas de la retina donde nosotros incluimos capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), capa de fotorreceptores de la retina (CFR) y la capa de epitelio pigmentario (CEPR) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.

5.4.1 CFNM

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CFNM (Figura 19) se observaron diferencias estadísticamente muy significativas entre las medias del grosor de casi todas las celdas de ambos grupos, a excepción de algunas celdas centrales.

Las diferencias mayores con p -valor < 0.001 se observaron en las celdas de la región nasal inferior y superior, en particular las celdas 8.2, 7.2, 8.1, 8.8 y 8.7. Por otro lado, las diferencias menores se observaron en las celdas centrales y en la región temporal. En particular, las celdas 5.2, 5.3, 5.4, 4.1, 4.2 y 4.3 presentan diferencias negativas, es decir, que tienen un grosor mayor en el grupo estudio que en el grupo control, aunque no mucho. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

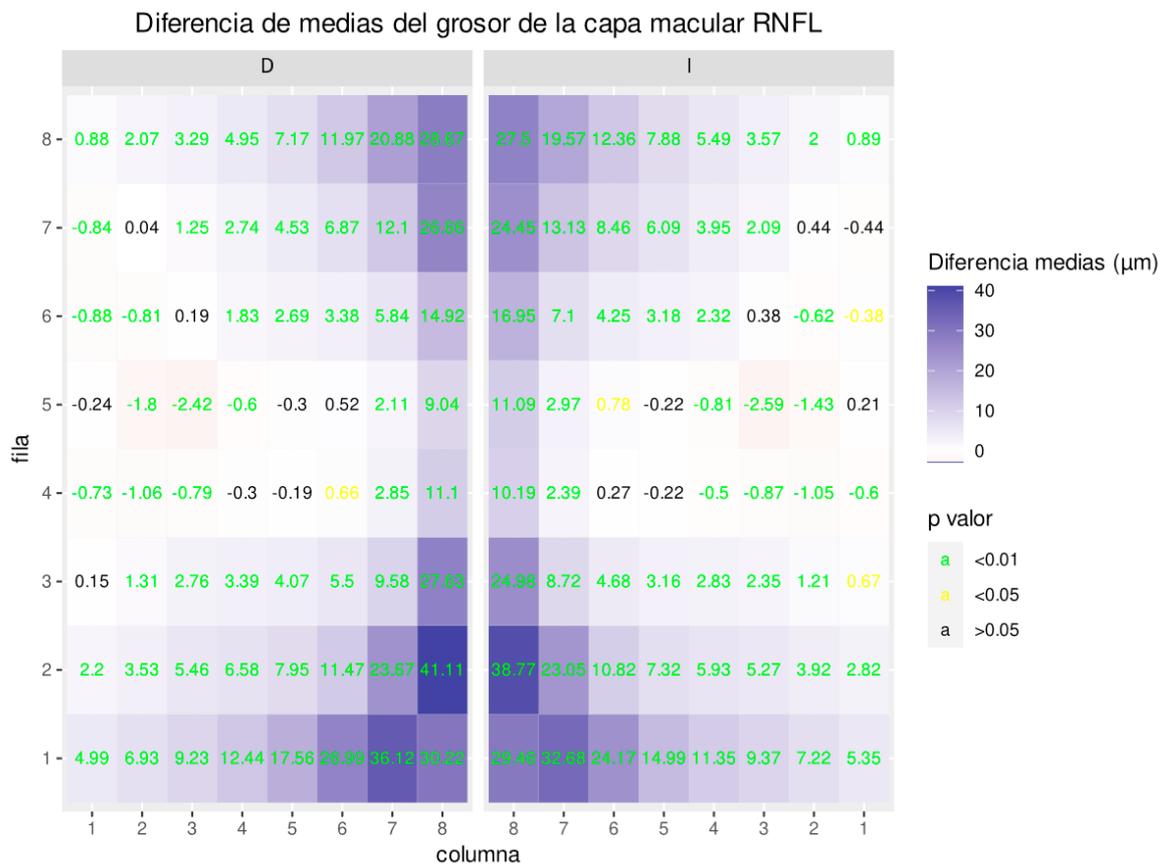


Figura 15: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 21: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	Lim inf int conf (μm)	Lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	89.91	71.73	18.18	15.255	21.10	<0.001
Hemisferio.S	74.75	63.47	11.28	9.181	13.38	<0.001

Tabla 22: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	Lim Inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	90.21	70.52	19.69	16.832	22.54	<0.001
Hemisferio.S	76.76	66.26	10.50	8.363	12.63	<0.001

Agregando las celdas por hemisferios superior e inferior, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la capa CFNM de los grupos control y estudio en ambos hemisferios, también valoramos medias de grosor de los hemisferios superior e inferior de cada grupo, y también, límites inferiores y superiores del intervalo de confianza al 95% (Tablas 21, Tabla 22).

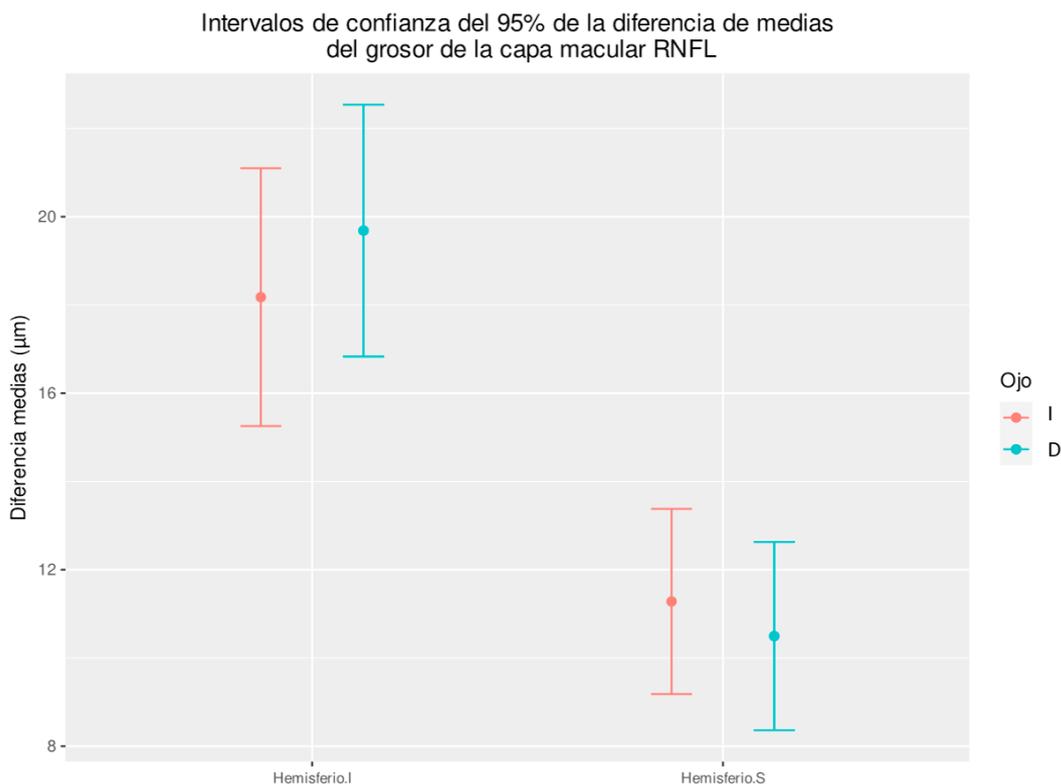


Figura 16: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Las diferencias de medias en el hemisferio inferior eran significativamente mayores que en el hemisferio superior, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 16).

Tabla 23: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	Lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	115.67	90.59	25.076	21.287	28.866	<0.001
Hemisferio.T	48.99	44.60	4.381	3.294	5.468	<0.001

Tabla 24: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	Lim inf int conf (µm)	Lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	117.75	91.75	26.002	22.224	29.780	<0.001
Hemisferio.T	49.21	45.03	4.179	3.097	5.262	<0.001

Cuando agregamos las celdas por hemisferios nasal y temporal, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la capa CFNM de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 23,Tabla 24).

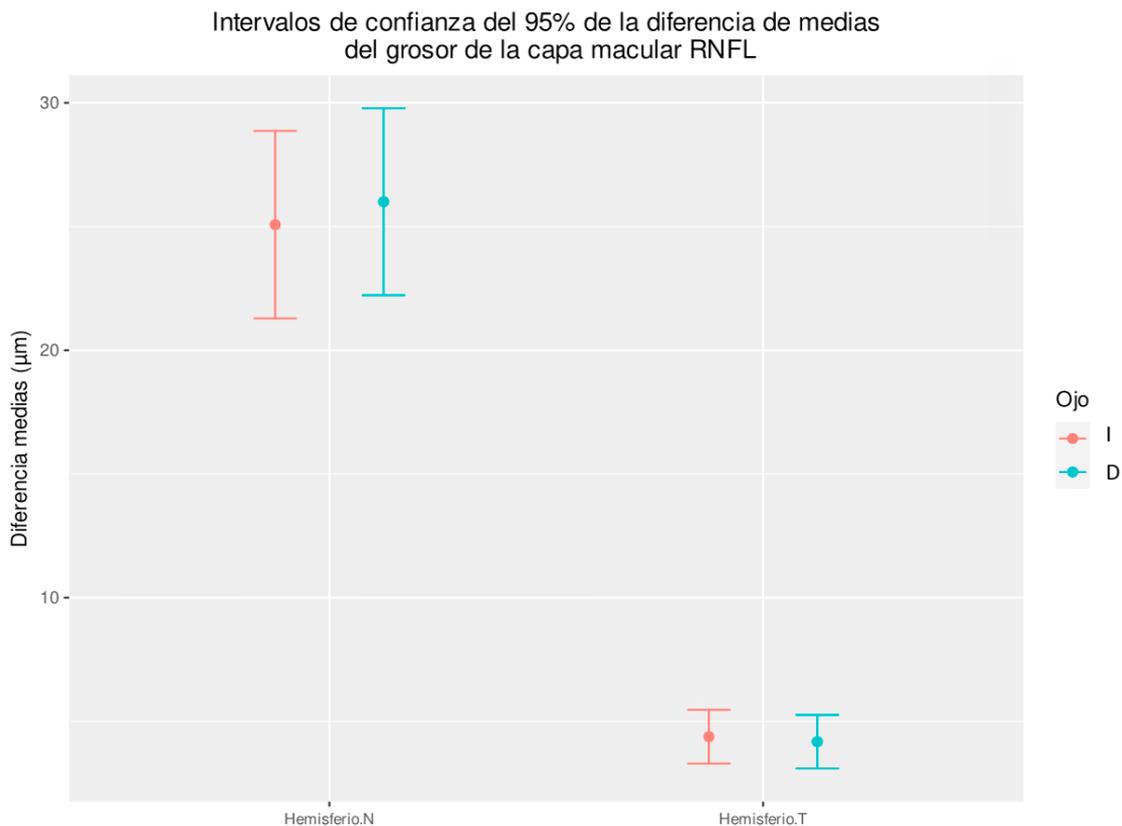


Figura 17: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFNM entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Se observó también que las diferencias de medias con un intervalo de confianza al 95%, en el hemisferio nasal eran significativamente mayores que en el hemisferio temporal, tanto para ojos izquierdos como derechos con un p-valor <0.001 (Figura 17).

5.4.2 CCG

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CCG de la (Figura 18) se observaron diferencias estadísticamente muy significativas (p-valor <0.001), entre las medias del grosor de casi todas las celdas de los grupos control y estudio, a excepción de la celda 8.8. Las diferencias mayores se observaron en las celdas del anillo alrededor de la región central de la mácula, en particular las celdas 3.3, 3.4, 3.5, 4.3 y 5.3. Por otro lado, las diferencias menores se observaron en las celdas de los bordes de la mácula. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

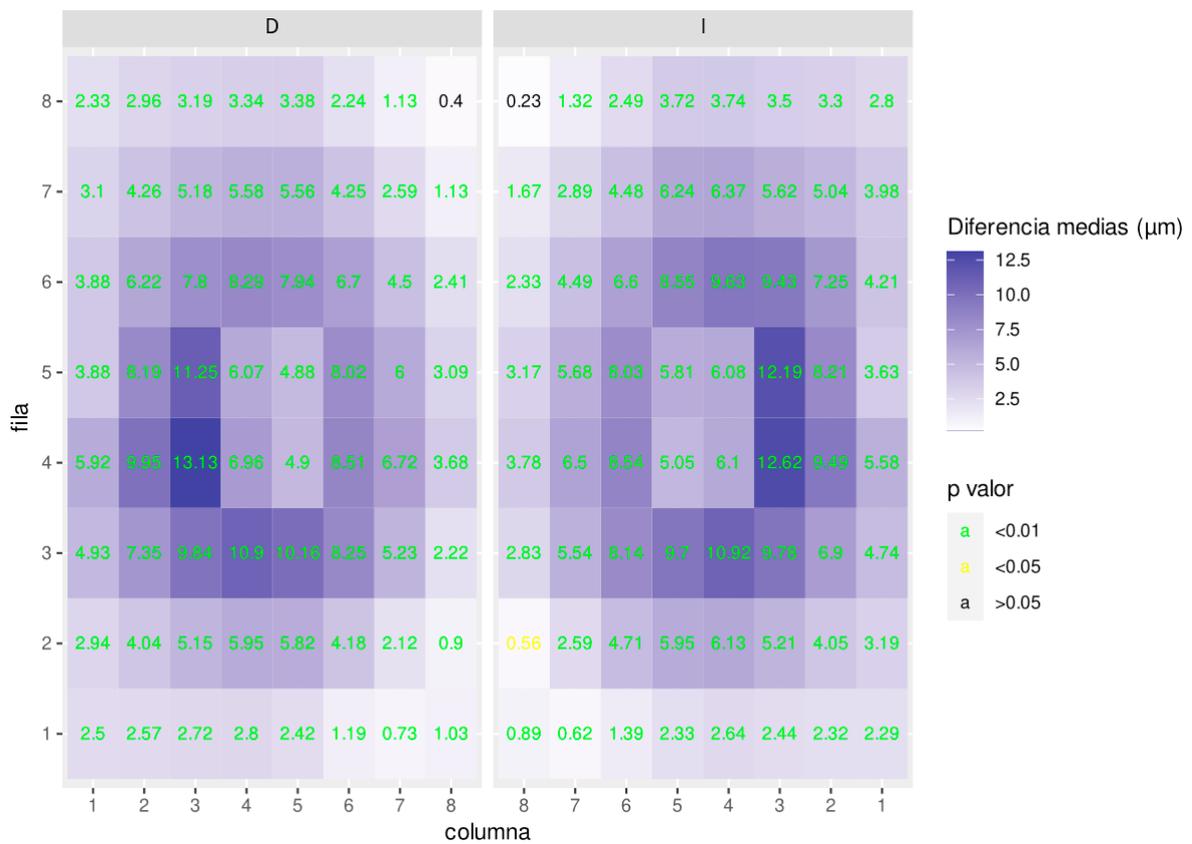


Figura 18: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según celdas y ojo derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p-valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p-valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 25: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	66.39	56.16	10.23	8.809	11.66	<0.001
Hemisferio.S	66.55	56.38	10.17	8.757	11.58	<0.001

Tabla 26: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	66.30	55.91	10.394	9.024	11.76	<0.001
Hemisferio.S	66.37	56.96	9.403	8.109	10.70	<0.001

Agregando las celdas por hemisferios superior e inferior, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la capa CCG de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 25, Tabla 26). Ambas tablas nos dan los valores para las medias de grosor de los hemisferios inferior y superior de ambos grupos, su diferencia de medias y los límites superior e inferior para el intervalo de confianza.

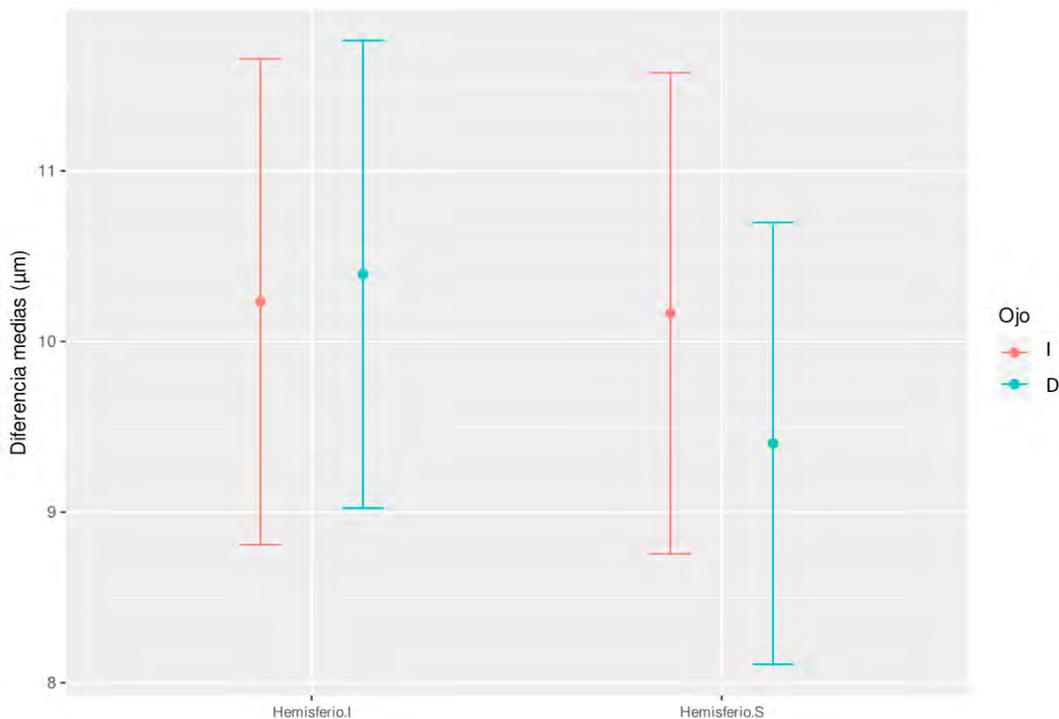


Figura 19: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No existen diferencias significativas, con intervalo de confianza del 95%, entre las diferencias de medias del hemisferio inferior y superior, tanto para ojos izquierdos como derechos (figura 19).

Tabla 27: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	67.54	58.99	8.554	7.279	9.829	<0.001
Hemisferio.T	65.39	53.55	11.845	10.297	13.393	<0.001

Tabla 28: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	67.03	58.76	8.265	7.062	9.468	<0.001
Hemisferio.T	65.64	54.11	11.532	10.080	12.985	<0.001

Con la unión de las celdas por hemisferios, nasal y temporal, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la capa CCG de los grupos control y estudio en ambos hemisferios, también podemos valorar las medias de grosor de ambos hemisferios en ambos grupos, su diferencia de medias, los límites superiores e inferiores de confianza (Tabla 27, Tabla 28).

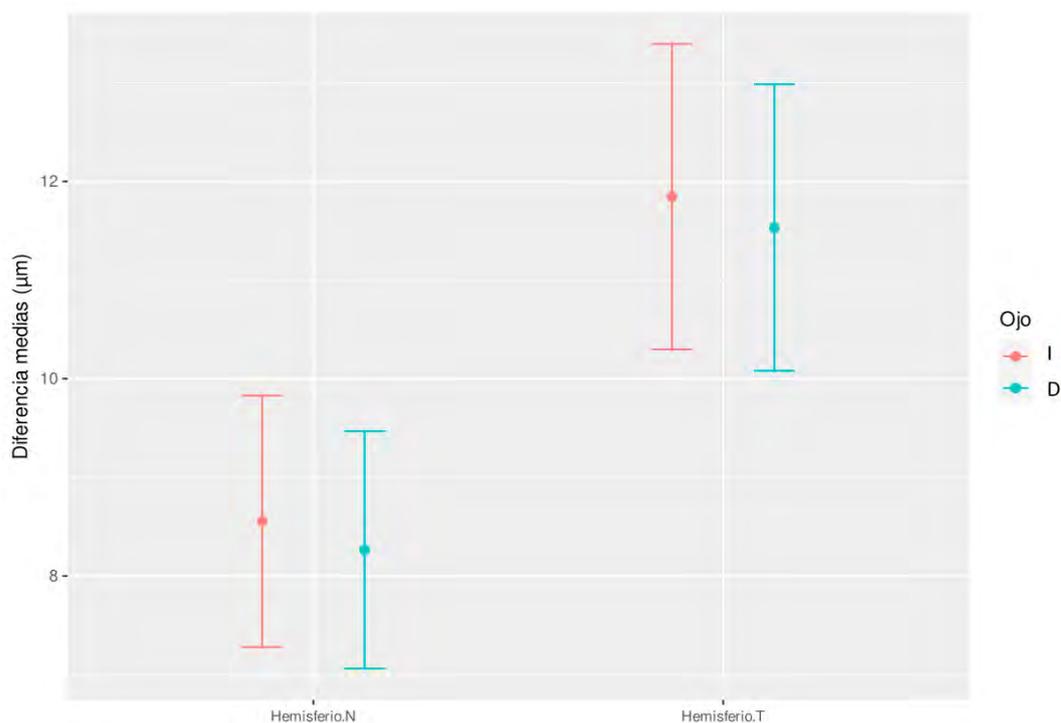


Figura 20: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CCG entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Vemos que las diferencias de medias, intervalo de confianza del 95%, en el hemisferio nasal eran significativamente menores que en el hemisferio temporal, tanto para ojos izquierdos como derechos (figura 20).

5.4.3 CPI

En la comparación del grosor medio de las células de la capa CPI (figura 21) se observaron diferencias estadísticamente muy significativas (p -valor <0.01) entre las medias del grosor de casi todas las células de los grupos control y estudio, a excepción de algunas células periféricas. Al igual que en la capa GCL, las diferencias mayores se dan en las células del anillo alrededor de la región central de la mácula, en particular las células 4.3, 5.3, 3.4 y 3.5. Del mismo modo, las diferencias menores se dan en las células de los bordes de la mácula. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

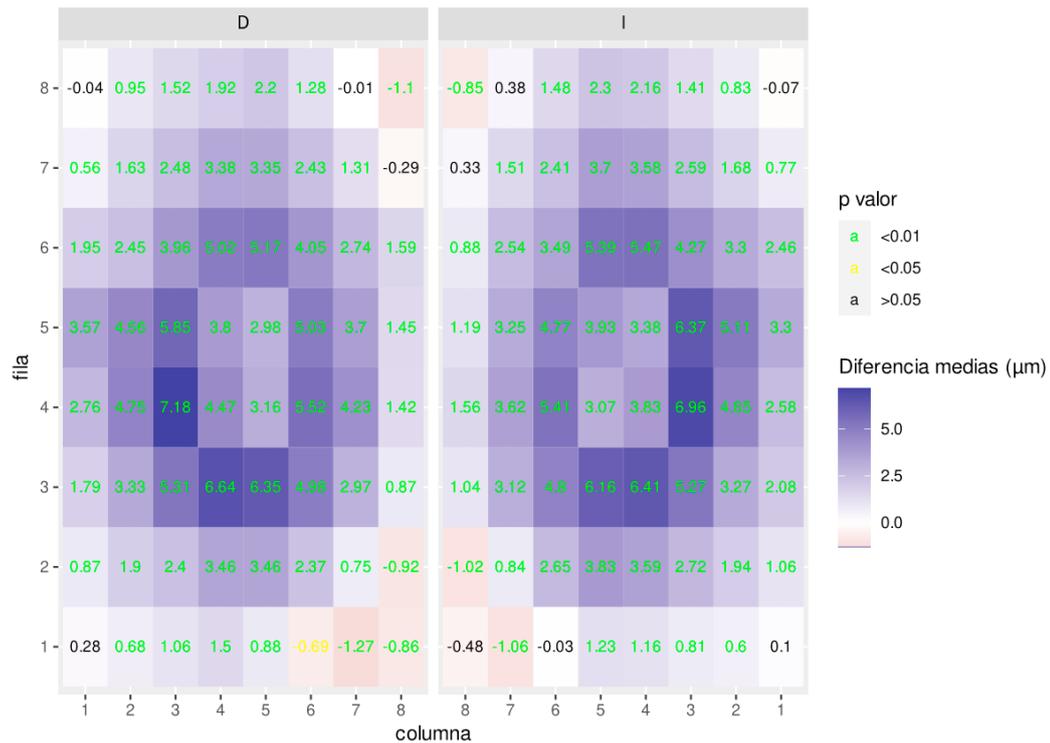


Figura 21: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 29: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	54.07	48.97	5.100	4.287	5.913	<0.001
Hemisferio.S	55.62	50.42	5.194	4.319	6.069	<0.001

Tabla 30: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	54.04	48.96	5.083	4.297	5.870	<0.001
Hemisferio.S	55.52	50.54	4.981	4.135	5.826	<0.001

Cuando unimos las celdas por hemisferios superior e inferior para su estudio, observamos diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la capa CCG de los grupos control, y estudio en ambos hemisferios (Tabla 29, Tabla 30).

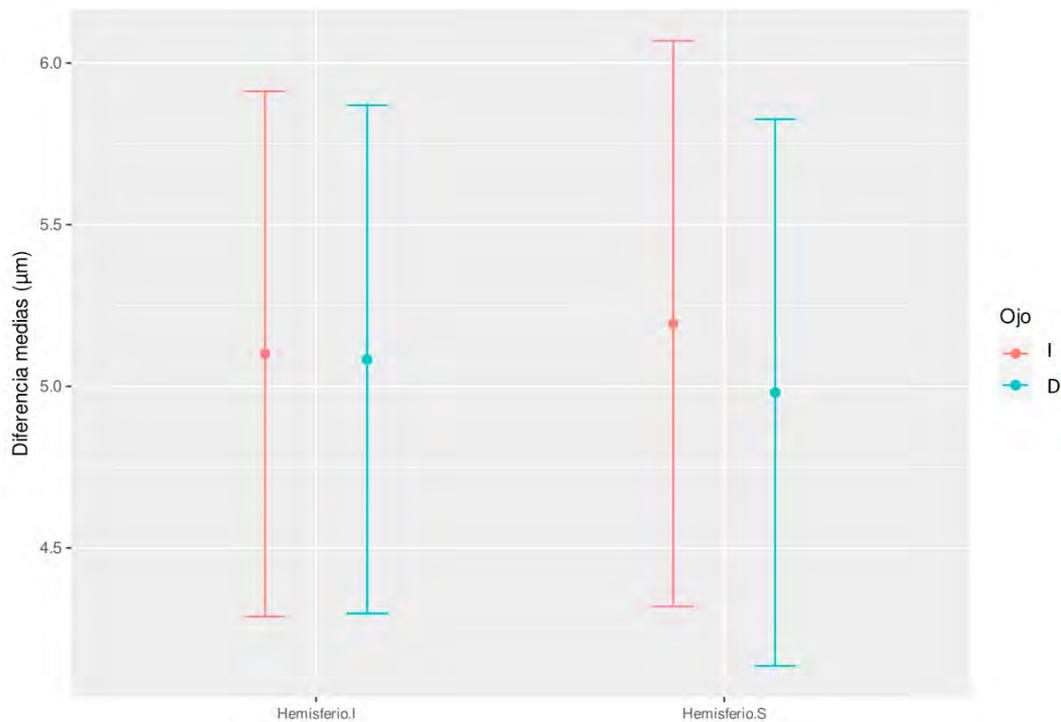


Figura 22: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Por otro lado, no se observaron diferencias significativas, intervalo de confianza del 95%, entre las diferencias de medias del hemisferio inferior y superior, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 22).

Tabla 31: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	53.96	49.51	4.454	3.613	5.295	<0.001
Hemisferio.T	55.72	49.88	5.840	4.964	6.716	<0.001

Tabla 32: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	53.59	49.31	4.279	3.486	5.073	<0.001
Hemisferio.T	55.98	50.19	5.785	4.944	6.625	<0.001

Al unir las celdas por hemisferios nasal y temporal, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de la CNV de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 31, Tabla 32).

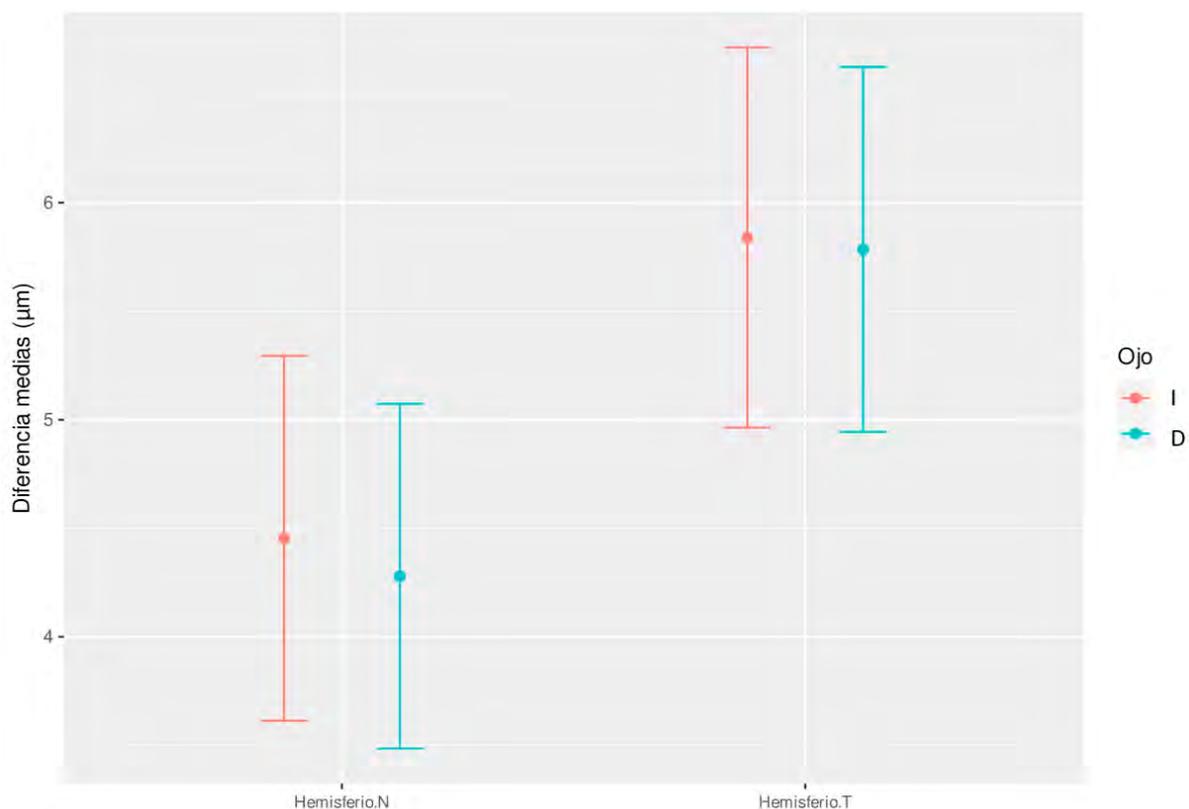


Figura 23: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Por otro lado, no se observaron diferencias significativas, intervalo de confianza al 95%) entre las diferencias de medias del hemisferio nasal y temporal, tanto para ojos izquierdos como derechos, en el hemisferio temporal era (figura 23).

5.4.4 CNI

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CNI (Figura 24), a diferencia de las tres capas anteriores, no se observan diferencias significativas entre las medias del grosor de los grupos control y estudio, a excepción de las celdas centrales 4.4, 4.5, 5.4, 5.5 y algunas celdas del margen temporal. Mientras que las diferencias son positivas en el margen temporal, en la zona central las diferencias son negativas. No obstante, la magnitud de las diferencias en ambos casos es pequeña. El patrón se repite tanto en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

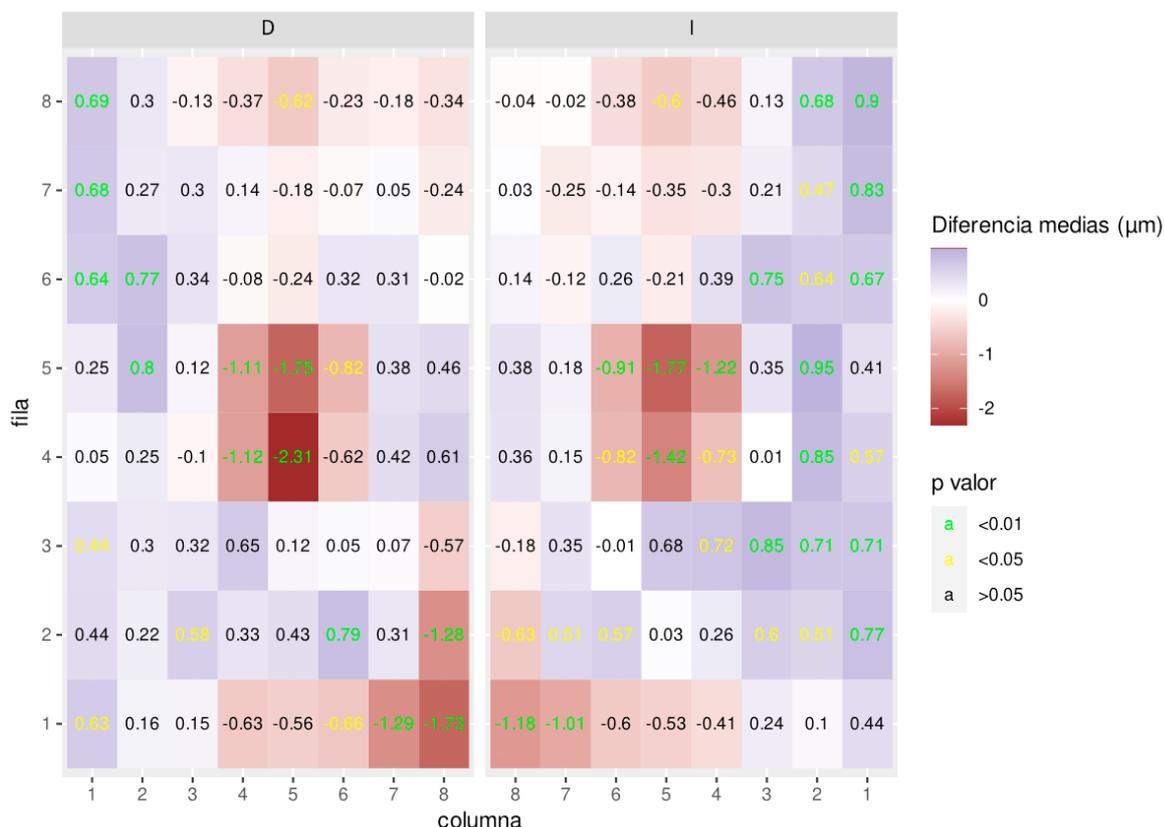


Figura 24: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 33: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	62.95	62.83	0.1218	-0.5913	0.8348	0.737
Hemisferio.S	62.68	62.62	0.0616	-0.6385	0.7618	0.863

Tabla 34: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	62.73	62.96	-0.2356	-0.8879	0.4166	0.478
Hemisferio.S	62.47	62.44	0.0291	-0.6525	0.7107	0.933

Agregando las celdas por hemisferios superior e inferior, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grosor de la capa CNI de los grupos control y estudio en ambos hemisferios. Podemos ver en estas tablas además de las medias y sus diferencias en los dos hemisferios, los límites superior e inferior del intervalo de confianza y el p-valor (Tabla 33, Tabla 34).

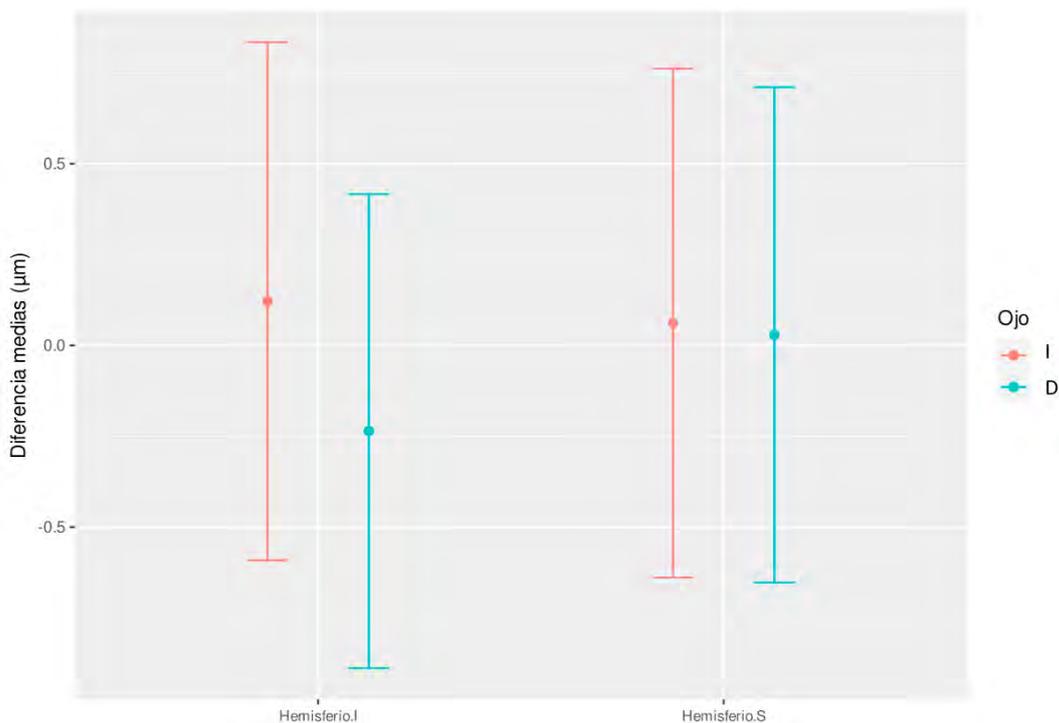


Figura 25: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No había diferencias significativas, intervalo de confianza al 95%), entre las diferencias de medias del hemisferio superior e inferior tanto para ojos izquierdos, como derechos (figura 25).

Tabla 35: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	64.01	64.47	-0.4668	-1.1975	0.2639	0.2096
Hemisferio.T	61.02	60.97	0.6502	-0.0491	1.3495	0.0683

Tabla 36: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	63.71	64.32	-0.6105	-1.2824	0.0613	0.0747
Hemisferio.T	61.50	61.09	0.4041	-0.2629	1.0711	0.2341

Cuando analizamos conjuntamente las celdas por hemisferios nasal y temporal, no se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, p-valor 0.2096 para nasal y p-valor 0.0683 para temporal en ojo derecho y similares en ojo izquierdo, entre las medias del grosor de la CNI de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 35, Tabla 36).

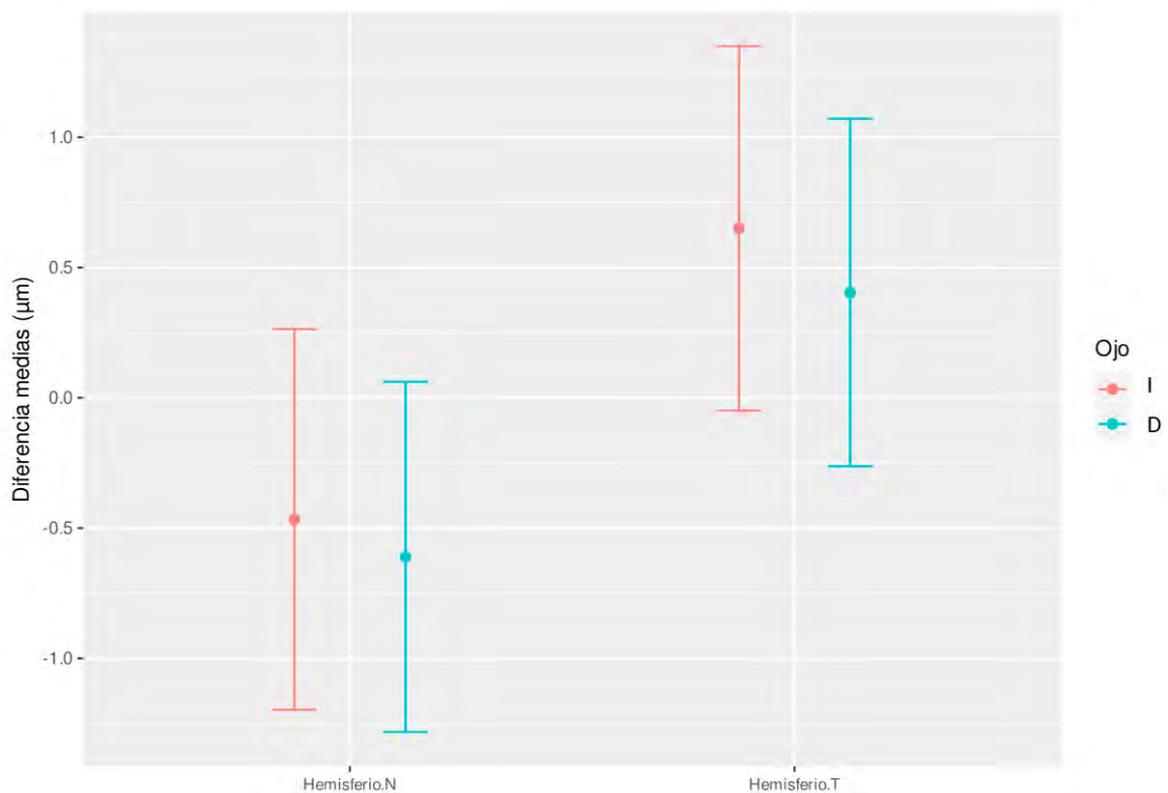


Figura 26: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNI entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

En la gráfica, no se observaron diferencias significativas, intervalo de confianza al 95%, entre las diferencias de medias del hemisferio nasal y temporal, tanto para ojos izquierdos, como derechos (figura 26).

5.4.5 CPE

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CPE (Figura 27), se observó un patrón de diferencias entre las medias del grosor de las celdas irregular. En las celdas con diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.05), las mayores diferencias se dan en las 4.4, 3.4, 2.3, 2.4 y 2.5, mientras que las menores diferencias se dan en las celdas 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 6.5, 6.6, 6.7 y 6.8, es decir, más hacia la región nasal. Llama la atención que dos celdas contiguas como la 4.4 y la 5.5 tengan las mayores diferencias entre las medias, pero con signos distintos. No obstante, la magnitud de las diferencias, a excepción de en estas dos celdas es pequeña. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

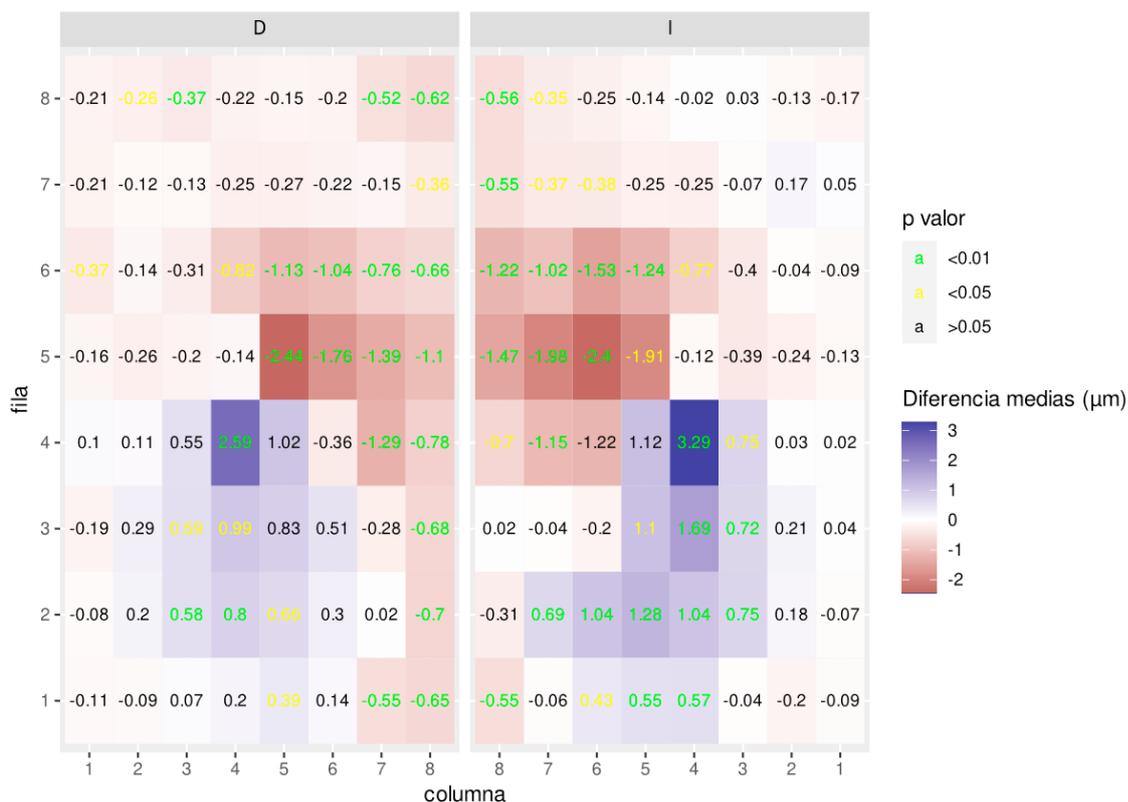


Figura 27: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en ambos.

Tabla 37: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	54.92	54.25	0.6746	-0.0801	1.429	0.0796
Hemisferio.S	52.04	53.18	-1.1420	-1.7330	-0.551	<0.001

Tabla 38: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	54.81	54.48	0.3292	-0.3572	1.0156	0.346
Hemisferio.S	51.71	52.75	-1.0464	-1.6432	-0.4497	<0.001

Los valores de las medias de grosor de los hemisferios inferior y superior, su diferencia de medias y los límites superiores e inferiores del intervalo de confianza, incluidos el p-valor de estas tablas nos indican que las diferencias de medias en el hemisferio superior eran significativamente mayores que en el hemisferio inferior (Tabla 37, Tabla 38).

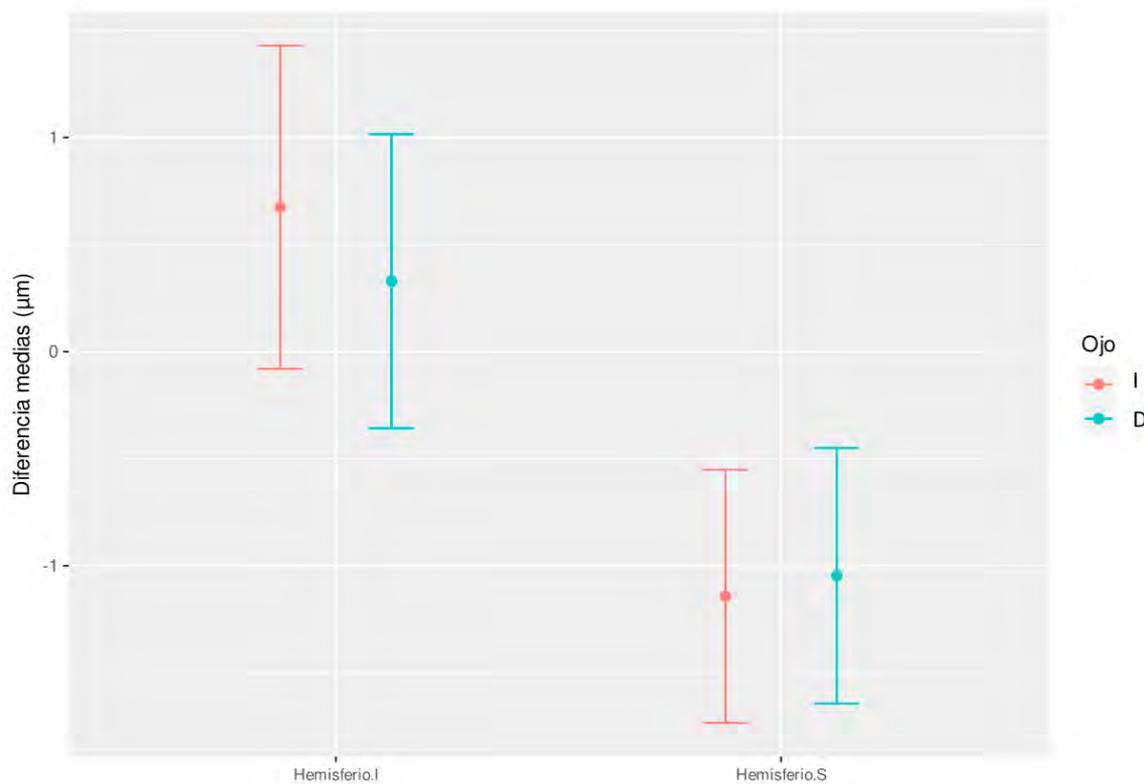


Figura 28: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Lo manifestado en las tablas se aprecia gráficamente (Figura 28). Queda de manifiesto tanto para el ojo izquierdo como derecho que las diferencias de medias en el hemisferio superior son significativamente mayores (Figura 28).

Tabla 39: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	54.21	55.06	-0.8463	-1.5466	-0.1461	0.018
Hemisferio.T	52.75	52.37	0.3790	-0.1369	0.8949	0.149

Tabla 40: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	53.87	54.78	-0.9101	-1.5582	-0.2621	0.00605
Hemisferio.T	52.64	52.45	0.1929	-0.3123	0.6981	0.45304

Estudiando conjuntamente las celdas por hemisferios temporal y nasal, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grosor medio de los grupos control y estudio. El hemisferio nasal, daba diferencias negativas, es decir, más gruesas en el grupo estudio, hecho que no se daba en el temporal, igualmente podemos ver en las tablas, la diferencia de medias y los límites superior e inferior para el Intervalo de confianza (Tabla 39, Tabla 40).

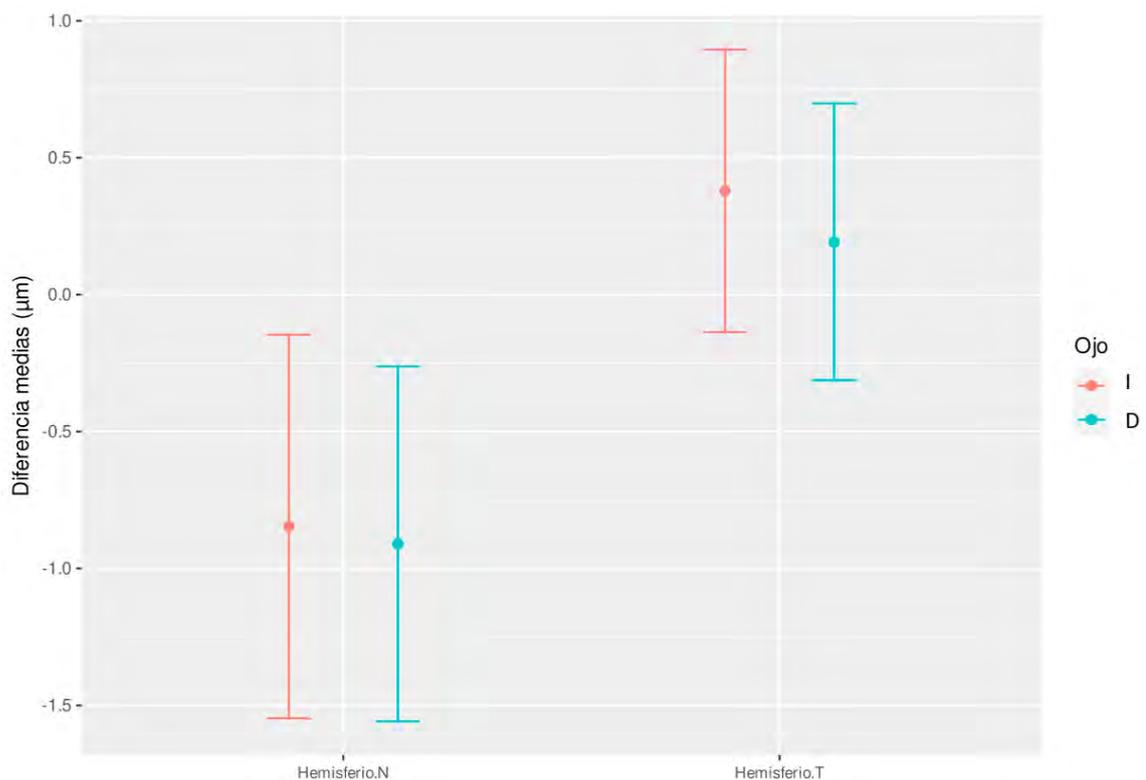


Figura 29: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Las diferencias de medias no eran estadísticamente significativas entre los hemisferios, intervalo de confianza al 95%, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 29).

5.4.6 CNE

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CNE (Figura 30), al igual que en la capa CPE, se observa un patrón de diferencias entre las medias del grosor de las celdas muy irregular, casi inverso al patrón de la capa CPE. En las celdas con diferencias estadísticamente significativas, las mayores diferencias se dan entre las celdas 5.6 y las celdas situadas en la zona superior nasal respecto a esta, mientras que las menores diferencias se dan en las 4.4 y 3.4. De nuevo llama la atención que dos celdas casi contiguas como la 4.4 y la 5.6 tengan las mayores diferencias entre las medias, pero con signos distintos. No obstante, la magnitud de las diferencias, a excepción de en estas dos celdas es pequeña. El patrón se repite en ojos izquierdos, como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

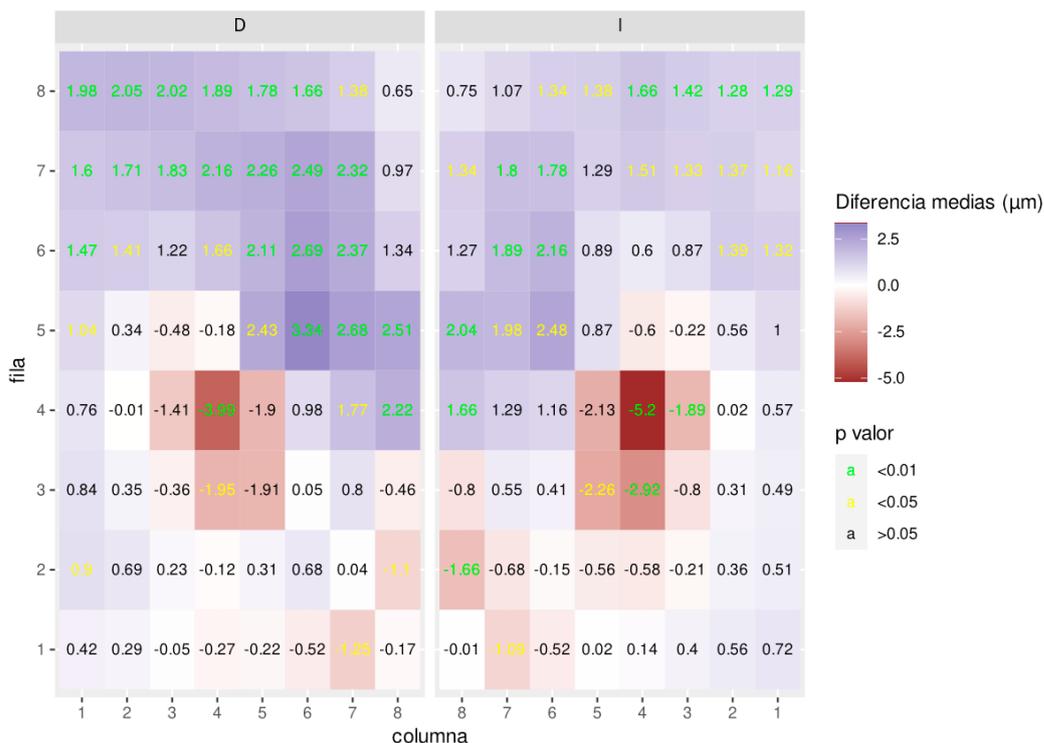


Figura 30: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 41: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	103.7	104.5	-0.8385	-2.9292	1.252	0.4304
Hemisferio.S	117.6	115.1	2.4587	0.2977	4.620	0.0259

Tabla 42: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CPE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	103.4	103.7	-0.2887	-2.328	1.751	0.78069
Hemisferio.S	117.2	113.7	3.4439	1.347	5.540	0.00137

Al agregar las celdas por hemisferios, inferior y superior, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p\text{-valor} < 0.05$) entre el grosor medio de la capa CNE de los grupos control y estudio en el hemisferio superior, pero no en el inferior (Tabla 41, Tabla 42).

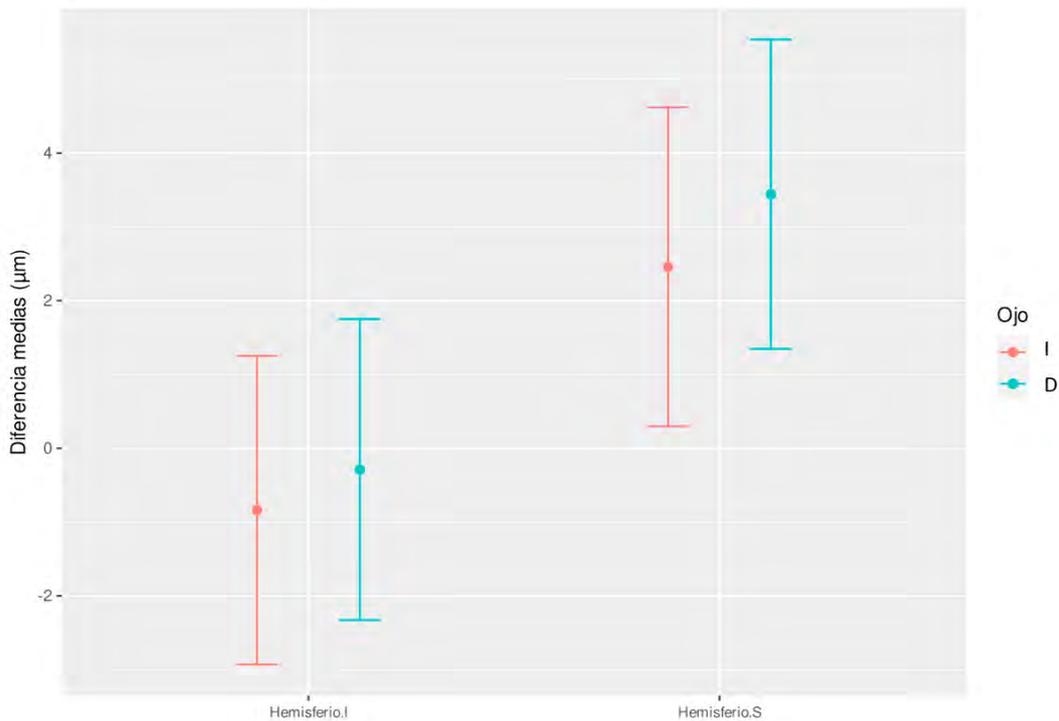


Figura 31: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las diferencias de medias de los hemisferios, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 31).

Tabla 43: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	111.6	110.3	1.2250	-0.9967	3.447	0.279
Hemisferio.T	109.7	109.3	0.3952	-1.5937	2.384	0.696

Tabla 44: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	110.7	108.8	1.986	-0.2024	4.173	0.0751
Hemisferio.T	109.8	108.6	1.170	-0.7154	3.055	0.2230

El análisis del grosor de la unión de las celdas por hemisferios temporal y nasal (Tabla 43, Tabla 44), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grosor de la capa CNE de los grupos control y estudio en ambos hemisferios. También se valoró en las tablas la diferencia de medias de ambos grupos, los límites superiores e inferiores del intervalo de confianza, además de su p-valor.

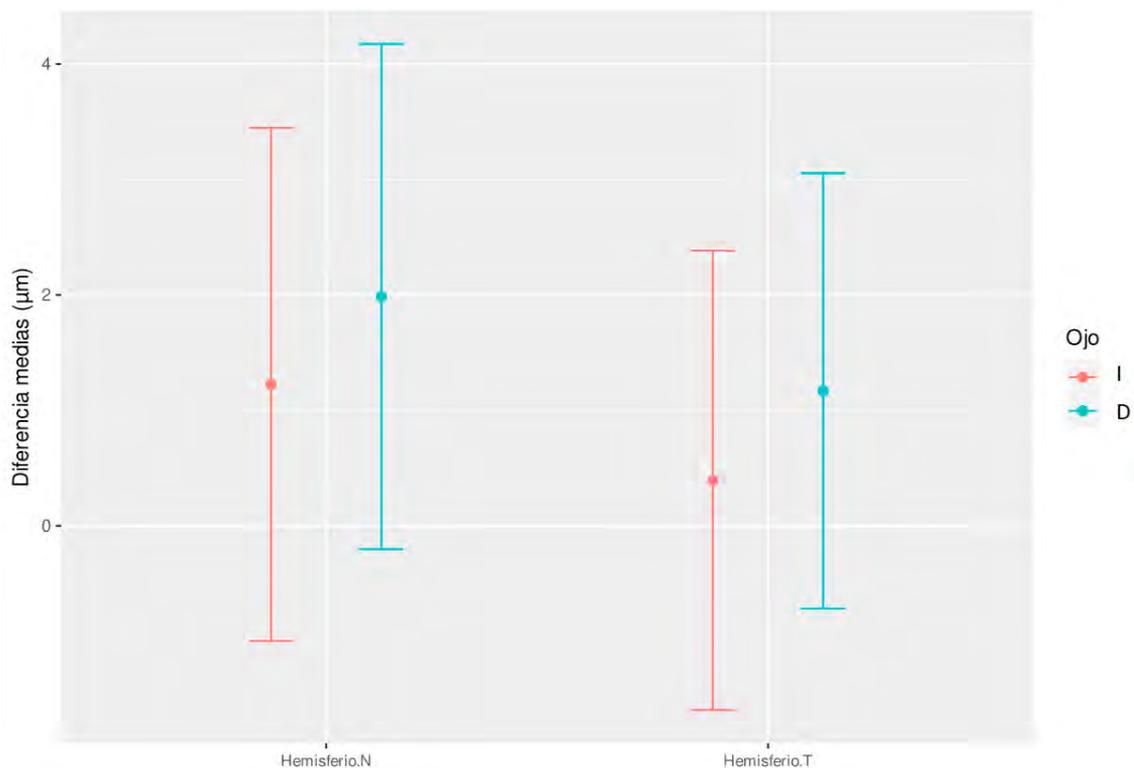


Figura 32: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CNE entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No fueron observados diferencias estadísticamente significativas para un intervalo de confianza del 95%, entre las diferencias de medias de los hemisferios, tanto para ojos izquierdos, como derechos (Figura 32).

5.4.7 CFR

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CFR (Figura 33), se observaron diferencias positivas muy significativas (p -valor <0.01) en las celdas centrales 4.4, 4.5, 5.4 y 5.5. En cualquier caso, la magnitud de estas diferencias es pequeña y pueden no ser importantes desde un punto de vista clínico. El patrón se repite en ojos izquierdos, como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

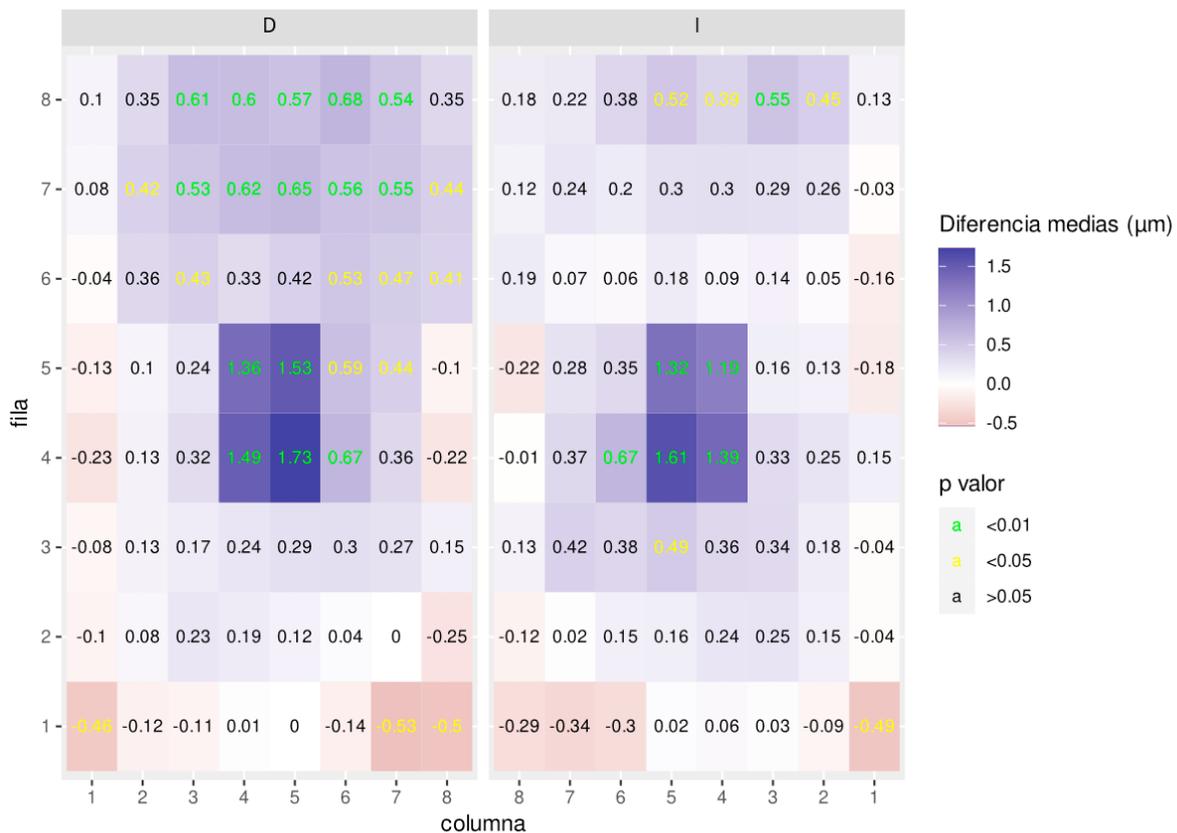


Figura 33: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 45: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	153.9	153.5	0.3874	-0.3982	1.173	0.332
Hemisferio.S	156.7	156.2	0.5023	-0.1679	1.173	0.141

Tabla 46: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

<i>Celda</i>	<i>Media Control (μm)</i>	<i>Media Estudio (μm)</i>	<i>Diferencia medias (μm)</i>	<i>lim inf int conf (μm)</i>	<i>lim sup int conf (μm)</i>	<i>p-valor</i>
Hemisferio.I	153.8	153.5	0.2224	-0.4779	0.9227	0.53240
Hemisferio.S	156.6	155.7	0.9224	0.2718	1.5731	0.00562

Al unir las celdas por hemisferios, inferior y superior, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p\text{-valor} < 0.05$) entre el grosor medio de la capa PRL de los grupos control y estudio en el hemisferio superior (sólo para el ojo derecho), pero no en el inferior, ni tampoco en el ojo izquierdo (Tabla 45, Tabla 46).

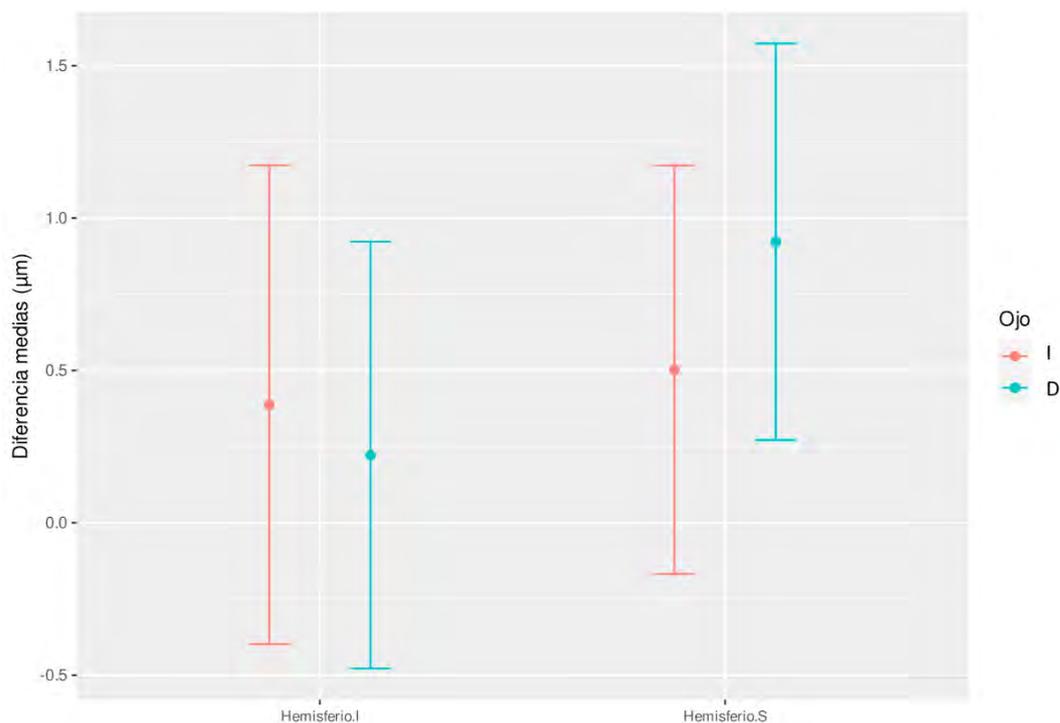


Figura 34: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No había diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los hemisferios, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 34).

Tabla 47: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	156.0	155.5	0.4814	-0.2431	1.206	0.192
Hemisferio.T	154.5	154.1	0.4082	-0.3188	1.135	0.270

Tabla 48: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	156.0	155.3	0.6737	-0.0124	1.360	0.0542
Hemisferio.T	154.4	153.9	0.4849	-0.1839	1.154	0.1547

Cuando uníamos las celdas por hemisferios nasal y temporal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor medio de la capa PRL de los grupos control y estudio en los dos hemisferios (Tabla 47, Tabla 48).

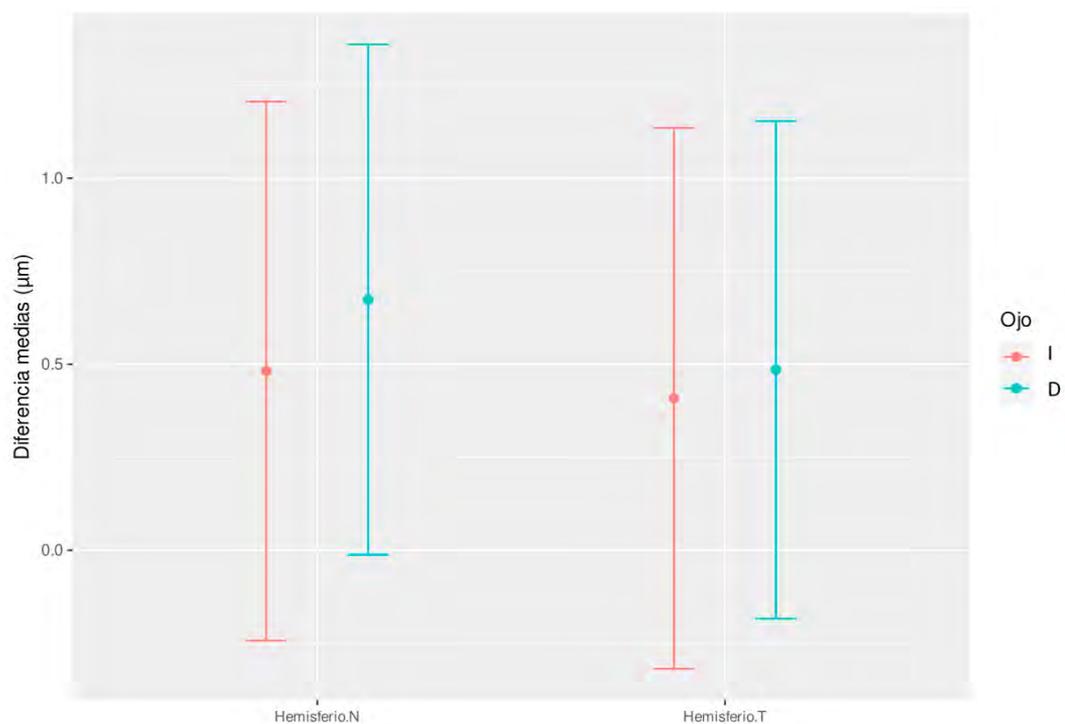


Figura 35: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CFR entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferencias de medias de los hemisferios, ni para ojos izquierdos, ni derechos (Figura 35).

5.4.8 CEPR

En la comparación del grosor medio de las celdas de la capa CEPR (Figura 36), se observó un patrón de diferencias entre las medias del grosor de las celdas también irregular. Las mayores diferencias negativas estadísticamente significativas entre las medias del grosor de las celdas de los grupos se dan en las del borde temporal y en las celdas 1.7 y 1.8. Las mayores diferencias positivas estadísticamente significativas se dan en la región central, en concreto en las celdas 5.4 y 5.5. Al igual que para las otras capas externas la magnitud de las diferencias es pequeña. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

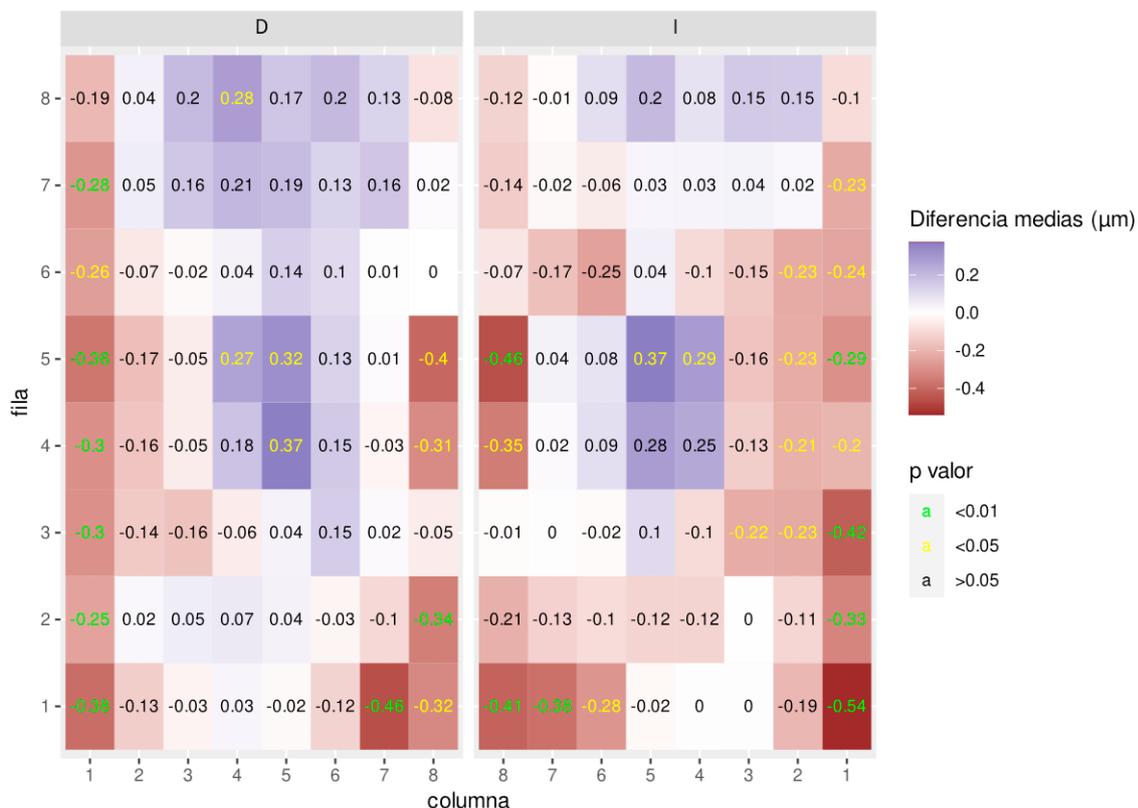


Figura 36: Diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Cuando procedíamos a la unión de las celdas por hemisferios, inferior y superior, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las diferencias del grosor de la capa CEPR de los grupos control y estudio de ambos hemisferios (Tabla 49, Tabla 50).

Tabla 49: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	24.58	24.84	-0.2583	-0.5912	0.0746	0.128
Hemisferio.S	25.43	25.52	-0.0920	-0.4274	0.2434	0.590

Tabla 50: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.I	24.57	24.75	-0.1768	-0.4943	0.1406	0.274
Hemisferio.S	25.46	25.39	0.0679	-0.2619	0.3977	0.686

Cuando procedíamos a la unión de las celdas por hemisferios, inferior y superior, no se observábamos diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las diferencias del grosor de la capa CEPR de los grupos control y estudio de ambos hemisferios (Tabla 49, Tabla 50).

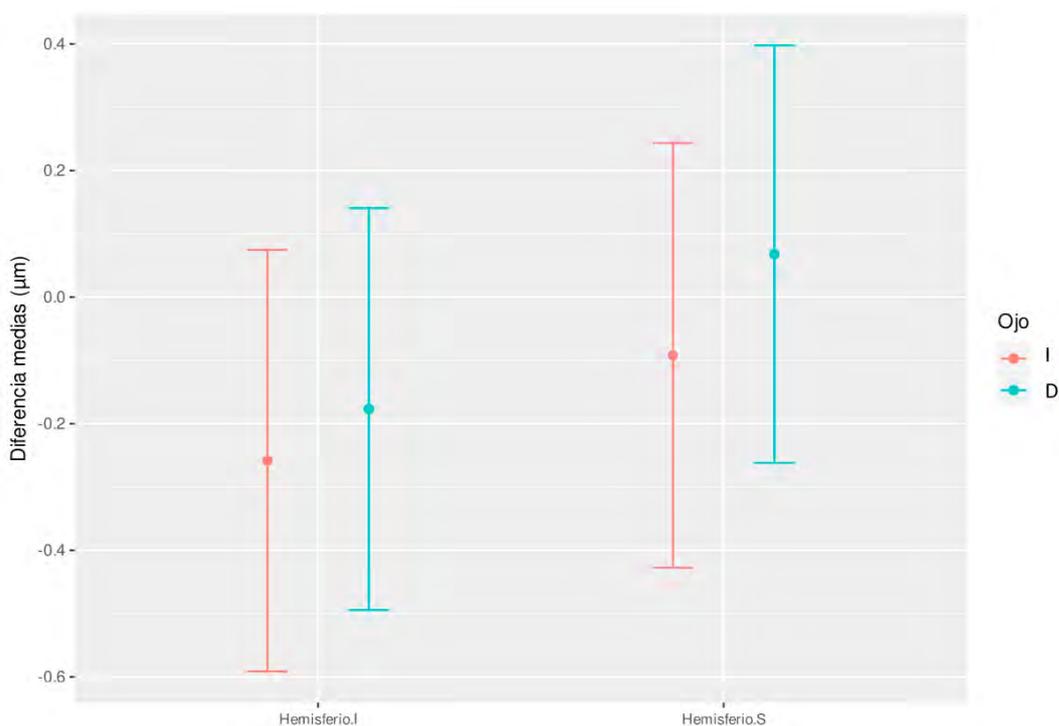


Figura 37: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No observamos, igualmente, diferencias estadísticamente significativas entre las diferencias de medias de los hemisferios, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 37).

Tabla 51: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	25.57	25.69	-0.1255	-0.5012	0.2503	0.512
Hemisferio.T	24.44	24.67	-0.2248	-0.5357	0.0861	0.156

Tabla 52: Contraste de comparación del grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	25.55	25.53	0.0135	-0.3545	0.3814	0.943
Hemisferio.T	24.48	24.60	-0.1224	-0.4283	0.1835	0.432

La agregación de las celdas por hemisferios nasal y temporal, no aportó valor alguno que nos hiciera observar diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las diferencias del grosor medio de la capa CEPR de los grupos control y estudio y en ambos hemisferios (Tabla 51, Tabla 52).

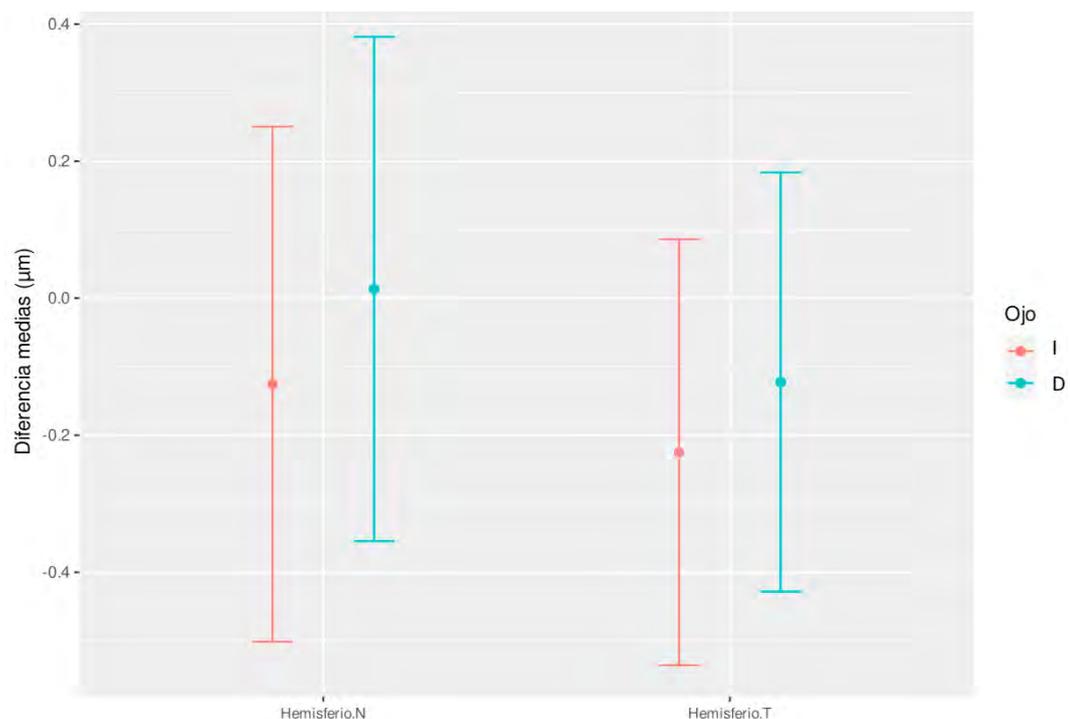


Figura 38: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de la capa macular CEPR entre los grupos de control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferencias de medias de los hemisferios, tanto para ojos izquierdos como derechos (Figura 38).

5.4.9 CFNM + CCG + CPI

Hemos considerado retina interna a las capas CFNM + CCG + CPI, en función de los resultados estadísticos significativos obtenidos.

En la comparación del grosor medio de las celdas de las capas internas (Figura 39), se ponían de manifiesto diferencias estadísticamente muy significativas (p -valor <0.01) entre las medias del grosor de todas las celdas de los grupos control y estudio. Las diferencias mayores se observaron en las celdas de la región nasal inferior y superior, 8.2, 7.2, 8.1, 8.8 y 8.7. Por otro lado, las diferencias menores se observaron en las celdas centrales y en la región temporal. El patrón se repite tanto en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

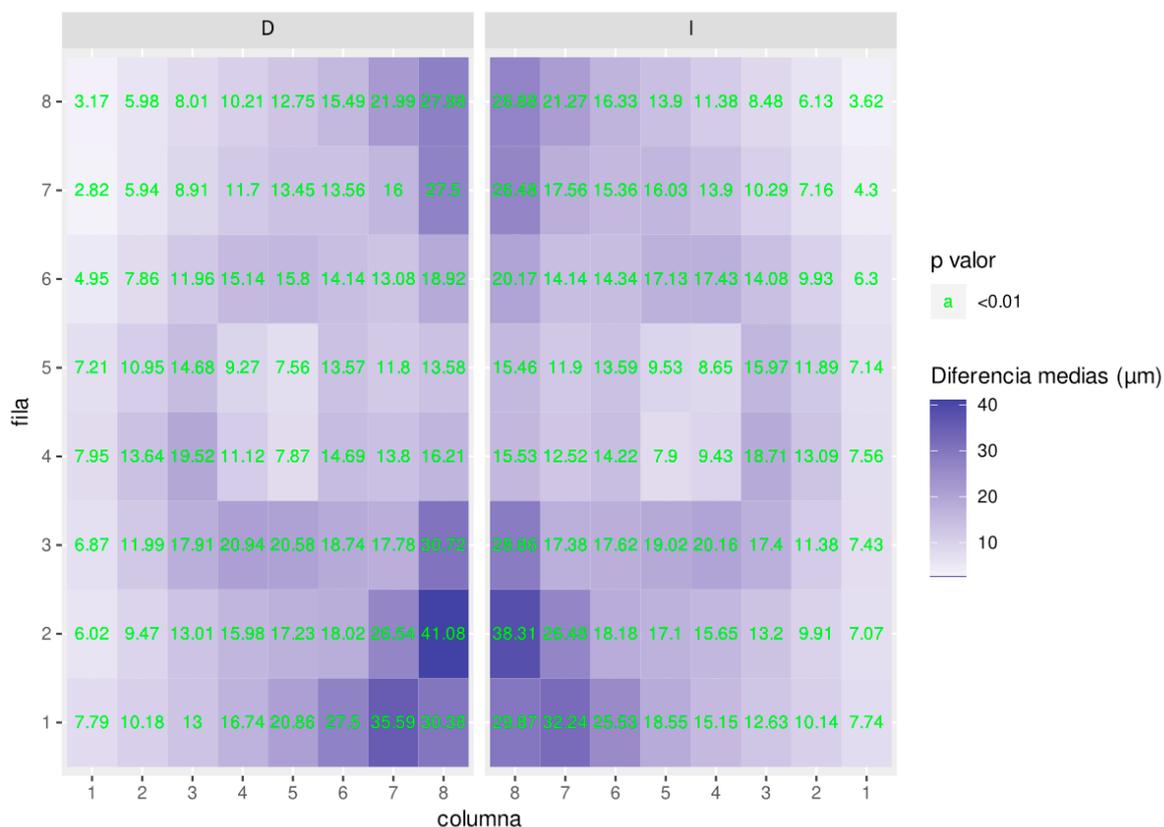


Figura 39: Diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 53: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	210.4	176.9	33.51	28.74	38.27	<0.001
Hemisferio.S	196.9	170.3	26.63	22.64	30.63	<0.001

Tabla 54: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	210.6	175.4	35.16	30.58	39.74	<0.001
Hemisferio.S	198.6	173.8	24.88	21.07	28.69	<0.001

Analizando conjuntamente celdas por hemisferios, inferior y superior se observaron diferencias estadísticamente significativas (p -valor<0.01) entre las medias del grosor de la agregación de las capas internas (CFNM + CCG + CPI) de los grupos control y estudio en ambos hemisferios, en estas misma tablas podemos ver la diferencia de medias y los límites superior e inferior para le intervalo de confianza (Tabla 53, Tabla 54).

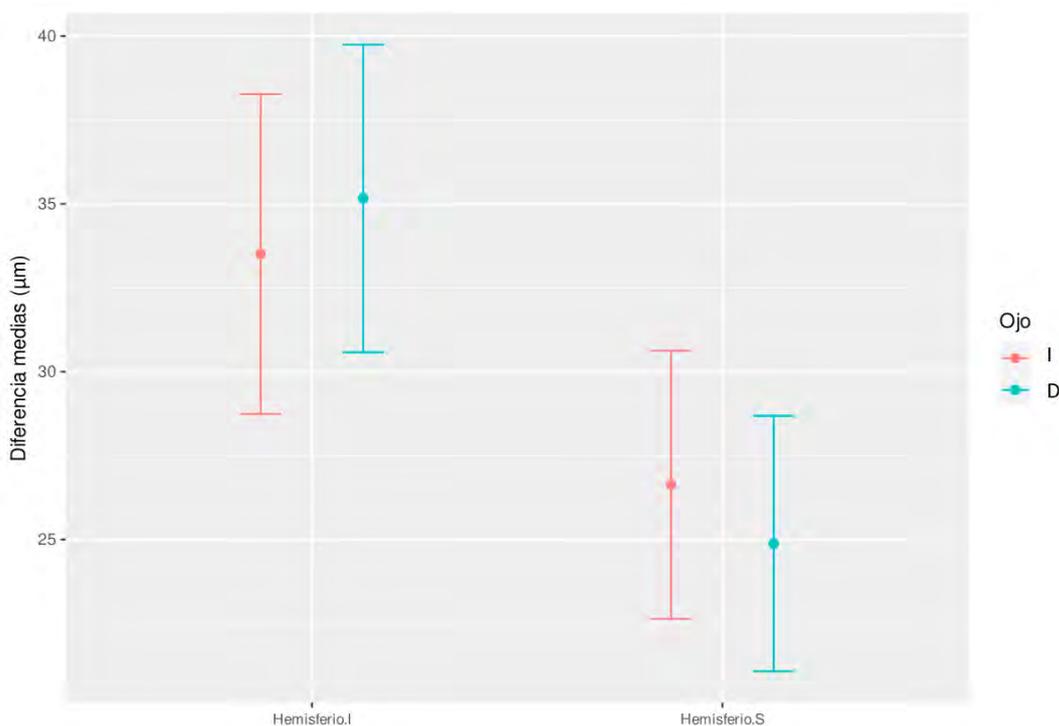


Figura 40: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

La diferencia de medias mostraba una diferencia significativamente mayor en el hemisferio inferior que en el superior para el ojo derecho e izquierdo (Figura 40).

Tabla 55: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	237.2	199.1	38.08	32.73	43.42	<0.001
Hemisferio.T	170.1	148.0	22.06	18.86	25.26	<0.001

Tabla 56: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	238.4	199.8	38.55	33.35	43.75	<0.001
Hemisferio.T	170.8	149.3	21.49	18.52	24.47	<0.001

Al hacer la agregación de las celdas por hemisferios temporal y nasal se observaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0.001) entre las medias del grosor de la agregación de las capas internas (CFNM + CCG + CPI) de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 55, Tabla 56).

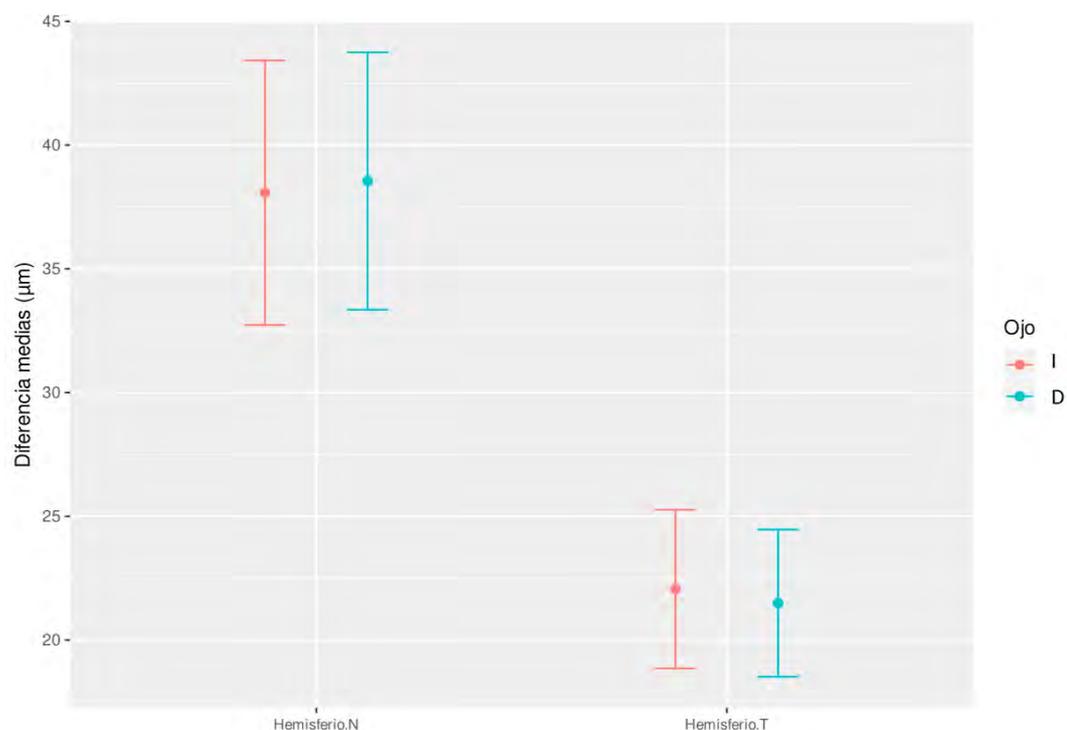


Figura 41: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares internas (CFNM+CCG+CPI) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Se observó, igualmente, que la diferencia de medias era significativamente mayor en el hemisferio nasal que en el temporal, tanto para el ojo izquierdo como para el derecho (Figura 41).

5.4.10 CNI+CPE + CNE + CFR+ CEPR

En la retina externa incluimos a CNI + CPE + CNE + CEPR por sus resultados estadísticos no concluyentes.

En la comparación del grosor medio de las celdas de las capas externas (Figura 42) se observaron diferencias positivas estadísticamente muy significativas (p -valor <0.01) entre las medias del grosor de las celdas del grupo control y estudio en la región superior, y diferencias negativas estadísticamente muy significativas en la región nasal inferior, en concreto las celdas 1.7 y 2.8. En el resto de las celdas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En comparación con las capas internas, las diferencias entre grupo control y estudio son mucho menores. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta.

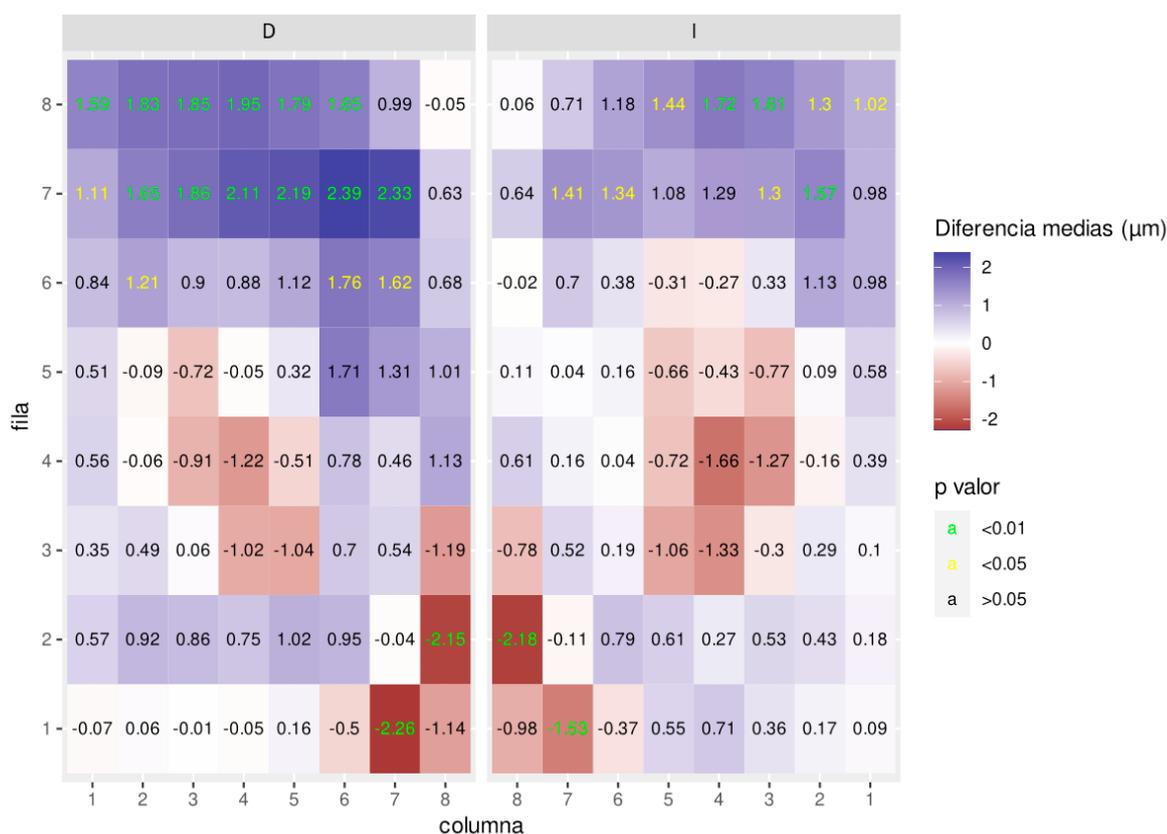


Figura 42: Diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05) en amarillo.

Tabla 57: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	183.2	183.6	-0.4252	-2.640	1.79	0.706
Hemisferio.S	195.1	193.8	1.2248	-1.061	3.51	0.292

Tabla 58. Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

Celda	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	182.7	182.9	-0.1363	-2.2153	1.943	0.8974
Hemisferio.S	194.3	191.9	2.4654	0.2842	4.646	0.0269

Uniendo las celdas por hemisferios, superior e inferior, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias del grosor de la agregación de las capas externas (CNI + CPE + CNE + EPR) de los grupos control y estudio en el hemisferio superior (solamente en ojos derechos), pero no en el hemisferio inferior (Tabla 57, Tabla 58).

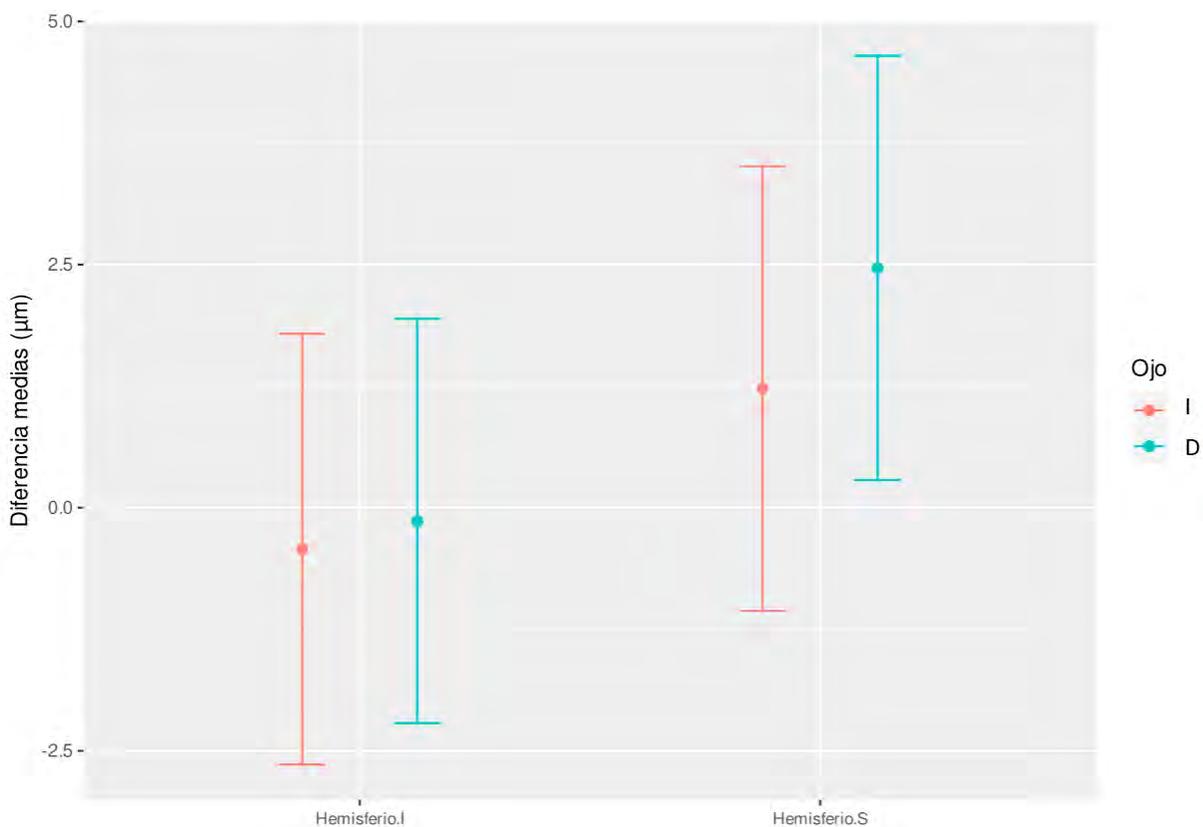


Figura 43: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

Tampoco se observó que la diferencia de medias era significativamente mayor en el hemisferio superior o inferior de ninguno de los ojos (Figura 43).

Tabla 59: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	191.3	191.1	0.2532	-2.083	2.589	0.831
Hemisferio.T	186.9	186.3	0.5463	-1.636	2.729	0.623

Tabla 60: Contraste de comparación del grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	190.2	189.1	1.089	-1.1876	3.365	0.347
Hemisferio.T	186.9	185.7	1.240	-0.7518	3.232	0.221

El hecho de unir las celdas por hemisferios nasal y temporal tampoco nos permitió observar diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grosor de la unión de las capas externas (CNI + CPE + CNE + EPR) de los grupos control y estudio en ambos (Tabla 59, Tabla 60).

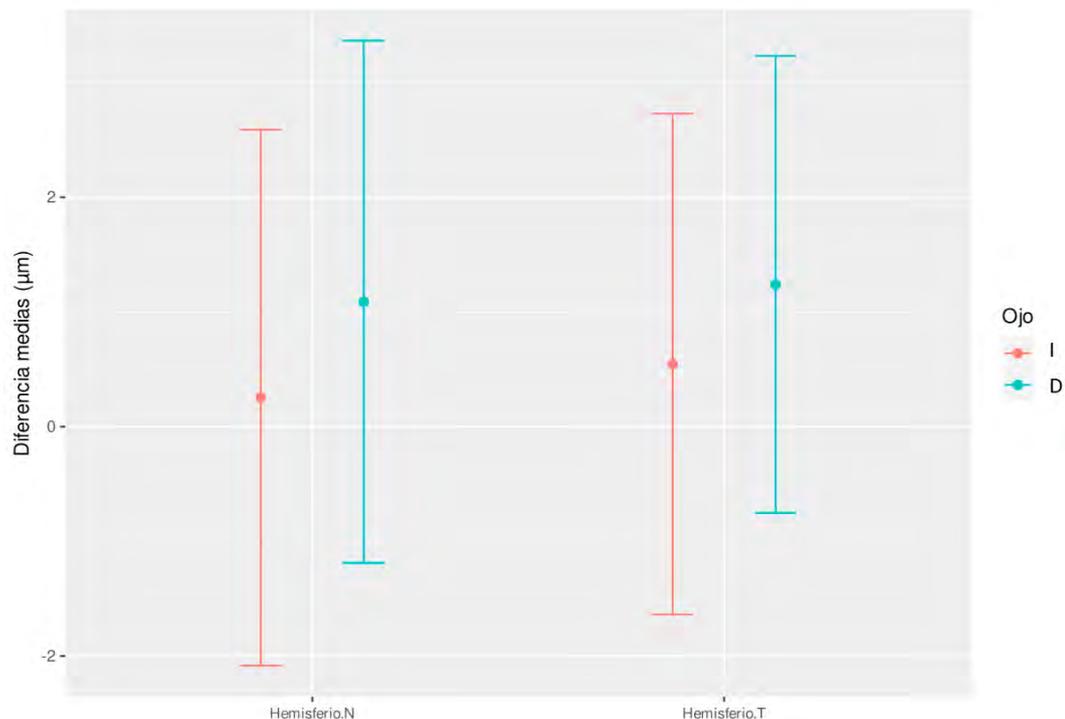


Figura 44: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de las capas maculares externas (CNI+CPE+CNE+CEPR) entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

No observamos que la diferencia de medias era significativamente estadísticamente entre los hemisferios nasal y temporal (Figura 44).

5.4.11 TODAS LAS CAPAS

Se observan diferencias muy significativas (p -valor <0.01) entre las medias del grosor de todas las celdas de los grupos estudio y control. No obstante, las diferencias mayores se dan en las celdas de la región nasal superior e inferior, en particular las celdas 8.2, 7.2, 8.3, 8.7, 8.8. Por otro lado, las diferencias menores se dan en las celdas centrales (4.4, 4.5, 5.4 y 5.5) y en las celdas de la región temporal. El patrón se repite en ojos izquierdos como derechos, presentando una simetría casi perfecta como se aprecia en las matrices anteriores (Figura 45).

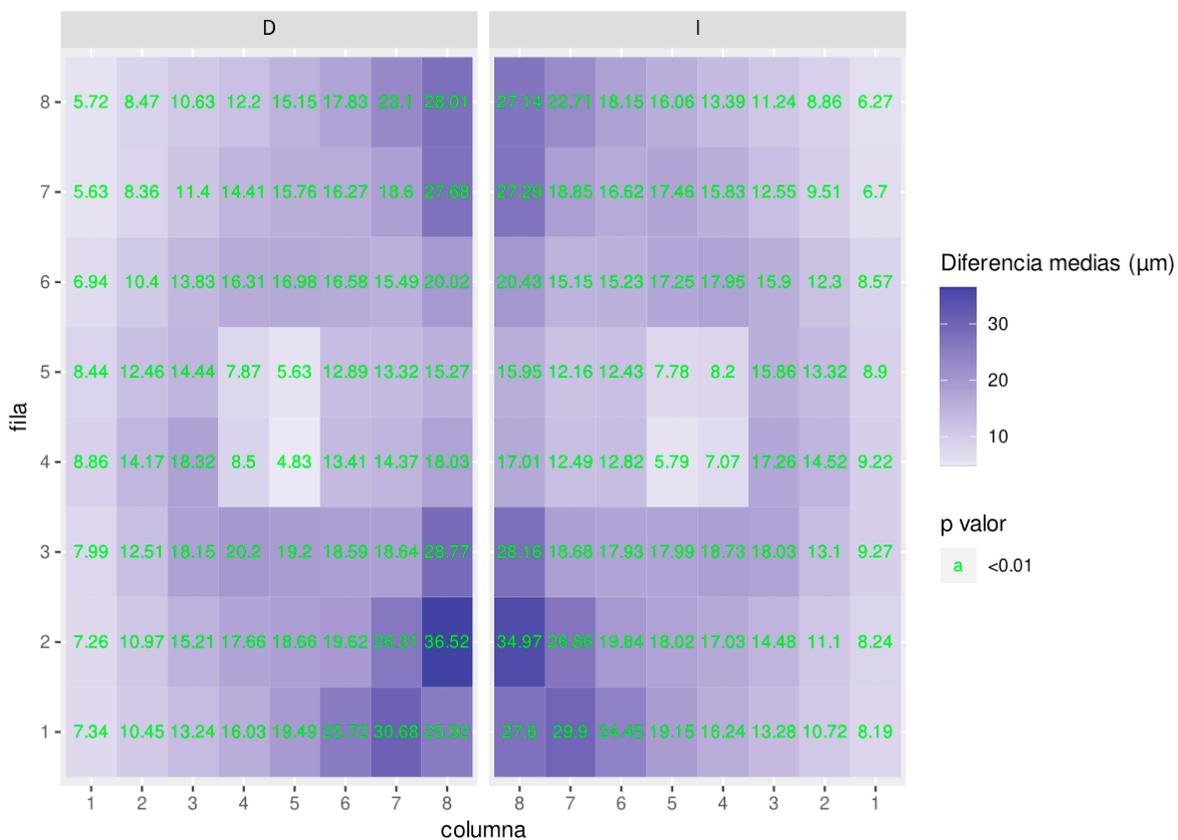


Figura 45: Diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares internas entre los grupos control y estudio según celdas y ojos derecho (D) e izquierdo (I). Las diferencias muy significativas (p -valor < 0.01) aparecen en verde y las significativas (p -valor < 0.05).

Tabla 61: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos izquierdos.

	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	586.7	553.2	33.50	27.99	39.00	<0.001
Hemisferio.S	586.8	557.9	28.98	24.04	33.91	<0.001

Tabla 62: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I) y superior (S) en ojos derechos.

	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencias medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.I	586.1	552.1	34.00	28.90	39.10	<0.001
Hemisferio.S	587.4	559.5	27.96	23.34	32.57	<0.001

Cuando unimos las celdas por hemisferios superior e inferior, se observaron diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de todas las capas de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tablas 61, Tabla 2).

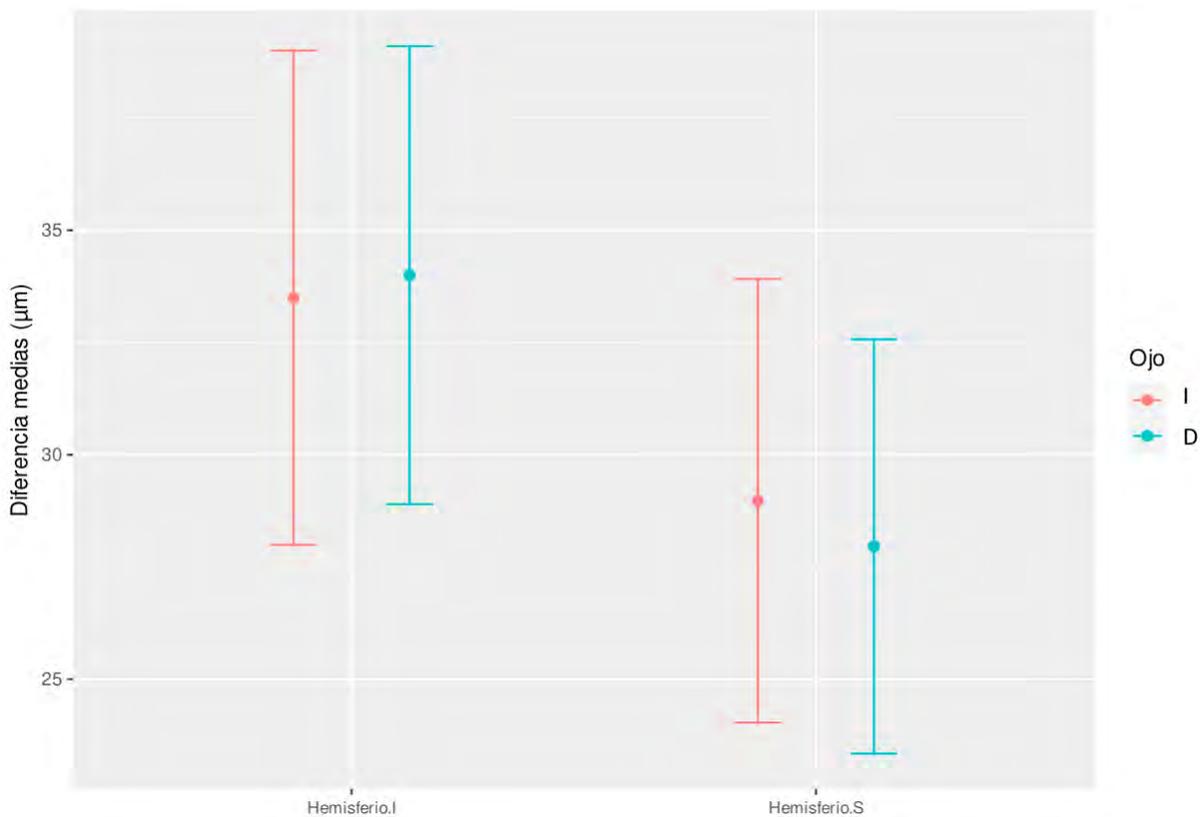


Figura 46: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios inferior (I), superior (S) y ojos derecho (D) e izquierdo (I).

Cuando agregamos las celdas por hemisferios superior e inferior, no existen diferencias estadísticamente significativas, intervalo de confianza al 95%, entre las diferencias del grosor medio de las celdas de los grupos control y estudio (Figura 46).

Tabla 63: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos izquierdos.

Celdas	Media Control (µm)	Media Estudio (µm)	Diferencia medias (µm)	lim inf int conf (µm)	lim sup int conf (µm)	p-valor
Hemisferio.N	624.0	585.7	38.25	32.29	44.22	<0.001
Hemisferio.T	549.6	525.4	24.22	19.78	28.66	<0.001

Tabla 64: Contraste de comparación del grosor medio de todas las capas maculares entre el grupo control y estudio según los hemisferios nasal (N) y temporal (T) en ojos derechos.

Celda	Media Control (μm)	Media Estudio (μm)	Diferencia medias (μm)	lim inf int conf (μm)	lim sup int conf (μm)	p-valor
Hemisferio.N	623.6	585.1	38.46	32.77	44.16	<0.001
Hemisferio.T	550.0	526.5	23.49	19.48	27.50	<0.001

La unión de las celdas por hemisferios nasal y temporal nos mostraba una diferencias estadísticamente muy significativas, con p-valor <0.001, entre las medias del grosor de las capas de los grupos control y estudio en ambos hemisferios (Tabla 63, Tabla 64).

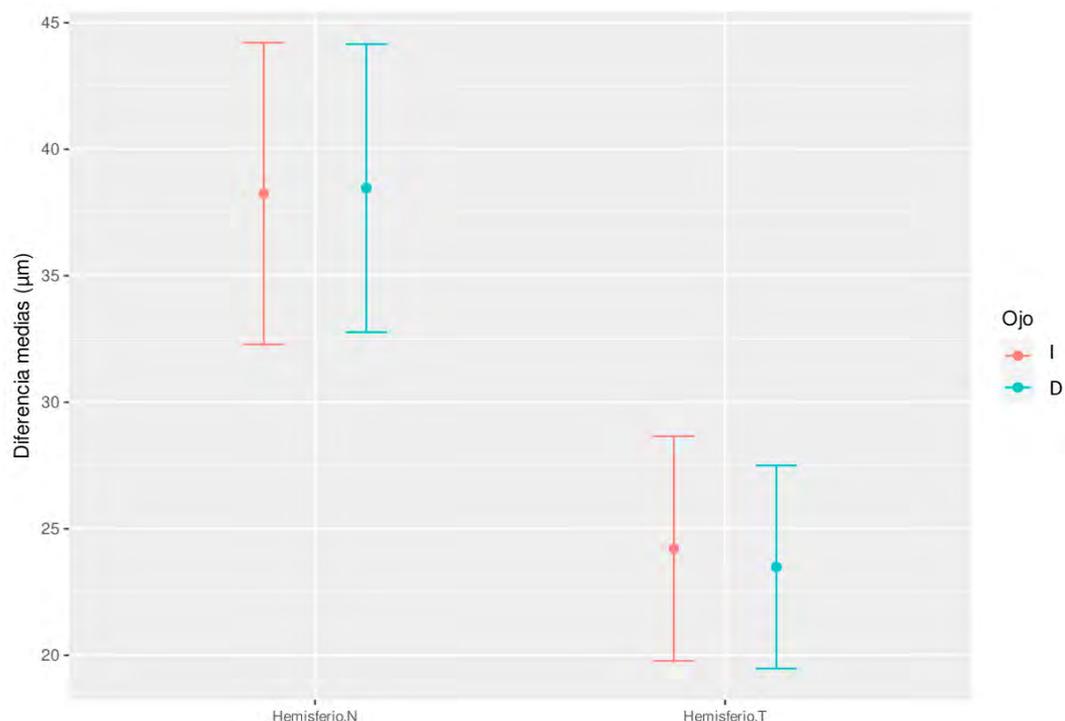


Figura 47: Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en el grosor medio de todas las capas maculares entre los grupos control y estudio según los hemisferios nasal (N), temporal (T) y ojo derecho (D) e izquierdo (I).

La adición de las celdas por regiones temporal y nasal nos muestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas, intervalo de confianza al 95%, entre las diferencias del grosor medio del hemisferio nasal y temporal.

5.5 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN EVOLUTIVA DEL GLAUCOMA MEDIANTE REDES NEURONALES APLICADAS A LOS GROSORES PAPILARES-PERIPAPILARES Y MACULARES OBTENIDOS POR SD-OCT

En este último punto de la tesis, objetivo secundario también, se presenta un estudio de detección de pertenencia o no al grupo estudio y su clasificación en estadios clínico-evolutivos (Control, I, II, III y IV) a partir de las CFM mediante RN, ADL y RL. Los estadios se generaron en la sección 5.2 mediante el algoritmo de k-medias y se validaron con el análisis de concordancia del CV de la sección 5.2.4.2.

Los modelos ensayados con otras combinaciones analizadas y no referenciadas en estos apartados por su escaso valor, pero están visibles para ser chequeados en el apartado 4.1.6.3 (transparencia y reproductibilidad del estudio) que incluía más combinaciones de variables.

5.5.1 CLASIFICACIÓN BINARIA (CONTROL VS ESTUDIO)

En este caso valoramos específicamente la precisión para detectar si pertenece a un grupo u otro (control o estudio).

5.5.1.1 *CLASIFICACIÓN A PARTIR DE LAS CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS*

En los modelos de este apartado se tomaron como variables predictoras las correspondientes a las capas (RNFL, GCL e IPL) y celdas donde se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor medio de los grupos control y estudio (ver sección 1.3).

REDES NEURONALES

Tabla 65: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas entre grupos control y estudio.

Medida	Media	lim.inf.ci	lim.sup.ci
AUC	0.750	0.710	0.790
Especificidad	0.981	0.980	0.982
Precisión global	0.887	0.874	0.901
Sensibilidad	0.519	0.440	0.598

Nota. La tabla nos muestra el valor AUC, más significativo cuanto más cerca de 1, el cual es, el área debajo de una curva ROC (Curva operativa del receptor), En la teoría de detección, una curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario. La tabla valora igualmente la media los límites superiores e inferiores de la sensibilidad, especificidad y precisión global.

En el modelo basado en redes neuronales sobre capas y celdas estadísticamente significativas se obtuvieron resultados ligeramente mejores (con una especificidad 0.98, una sensibilidad de 0.52 y una medida AUC 0.75) (Tabla 65).

ADL

Tabla 66: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en ADL usando sólo las capas con diferencias significativas entre control y estudio (CFNM, CCG, CPI) y todas las celdas la mácula.

Métrica	Media	Error.std	n
Precisión global	0.8809	0.0078	10
AUC	0.8416	0.0198	10
Sensibilidad	0.5298	0.0293	10
Especificidad	0.9678	0.0070	10

En relación al estudio con el ADL se obtuvo una especificidad ligeramente mayor (0.97) que en el modelo que incluía todas las variables (apartado 4.1.6.3), pero una sensibilidad un poco peor (0.52) y una medida AUC similar (0.84) (Tabla 66).

RL

Tabla 67: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en RL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio.

Métrica	Media	Error.std	n
Precisión global	0.8756	0.0104	10
AUC	0.8334	0.0193	10
Sensibilidad	0.5570	0.0278	10
Especificidad	0.9545	0.0094	10

El análisis mediante RL obtuvo una especificidad (0.95), ligeramente mejor que el modelo que incluía todas las variables (apartado 4.1.6.3), una sensibilidad similar (0.55) y una medida AUC ligeramente mayor (0.83) (Tabla 67).

5.5.1.2 CLASIFICACIÓN A PARTIR DE LAS CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS Y DATOS BALANCEADOS

En este apartado se tomaron como variables predictoras, al igual que en el apartado anterior, las correspondientes a las capas y celdas donde se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor medio de los grupos control y estudio, pero balanceando el conjunto de entrenamiento, es decir, seleccionando una submuestra aleatoria del grupo control para que tuviese el mismo número de ojos que el grupo de estudio. Con ello se pretendía ver si se podía mejorar la sensibilidad de los modelos de clasificación ya que al tener en la muestra un número de individuos mucho mayor en el grupo control que ojos en el grupo estudio, se evitaría el comportamiento de los modelos basados en algoritmos que siempre tienden a clasificar en el grupo más numeroso, motivo por el cual en todos los modelos anteriores se obtuvo una especificidad tan alta y una sensibilidad tan baja.

REDES NEURONALES

Tabla 68: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en las redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio, y con el mismo número de ojos en ambos grupos.

Medida	Media	lim.inf.ci	lim.sup.ci
AUC	0.757	0.714	0.800
Especificidad	0.831	0.620	1.040
Precisión global	0.758	0.706	0.810
Sensibilidad	0.683	0.558	0.808

Al analizar las variables propuestas en este apartado mediante redes neuronales, como era de esperar, se obtuvo una especificidad más baja (0.83) y una sensibilidad ligeramente mayor (0.63), aunque la medida AUC fue similar 0.76 (Tabla 68).

ADL

Tabla 69: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en ADL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio y con el mismo número de ojos cada grupo.

Métrica	Media	Error.std	n
Precisión global	0.7553	0.0295	10
AUC	0.8329	0.0279	10
Sensibilidad	0.6921	0.0355	10
Especificidad	0.8153	0.0317	10

Cuando nos basamos en el análisis discriminante también se obtuvo una especificidad menor que con datos sin balancear (0.82) y una sensibilidad mayor (0.69), aunque la medida AUC fue similar (0.83) (Tabla 69).

RL

Tabla 70: : Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación binario (control y estudio) basado en la RL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio y con el mismo número de ojos cada grupo.

Métrica	Media	Error.std	n
Precisión global	0.7520	0.0286	10
AUC	0.8344	0.0288	10
Sensibilidad	0.7342	0.0317	10
Especificidad	0.7689	0.0366	10

La RL nos ofreció una especificidad bastante más baja que con datos sin balancear (0.77), pero una sensibilidad mucho mayor (0.73), no cambiando significativamente la medida AUC (0.83) (Tabla 70).

En resumen, para la clasificación binaria, el modelo con mayor sensibilidad fue el modelo de RL con las capas y celdas con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el estudio, el modelo con mayor especificidad fue la red neuronal con todas las celdas y capas con significación estadística, las variables y el modelo con mayor medida AUC, y por tanto mayor capacidad predictiva, fue el basado en ADL con todas las celdas y las capas en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el estudio.

5.5.2 CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS INCLUYENDO EL GRUPO CONTROL

En este punto, se presentan los resultados de los modelos de clasificación en estadios I, II, III, IV), partiendo desde la mácula. Al igual que en los apartados anteriores de esta sección usaremos sólo las celdas y capas con significación estadística con los dos grupos y a continuación, acotando, el mismo proceso con muestra balanceada.

5.5.2.1 CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS A PARTIR DE CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICA INCLUYENDO GRUPO CONTROL

Se analizan las capas (RNFL, GCL e IPL) y las celdas con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y estudio (ver sección 1.3). Estas capas fueron estudiadas con los algoritmos basados en redes neuronales, ADL y RL para valorar su sensibilidad, especificidad y precisión global.

REDES NEURONALES

Tabla 71: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (incluyendo ojos del grupo control) basado en redes neuronales usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias estadística significativas.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.9890	0.470	0.7300
Clase: I		1	
Clase: II	0.0961	0.987	0.5110
Clase: III	0.7130	0.976	0.8445
Clase: IV		0.47	

En este grupo con las RN no obtenemos valores contrastables (Tabla 71).

ADL

Tabla 72: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en ADL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.9424	0.6162	0.7793
Clase: I	0.2326	0.9753	0.6039
Clase: II	0.3088	0.9595	0.6342
Clase: III	0.5333	0.9808	0.7571
Clase: IV	0.7241	0.9922	0.8582

Analizando este grupo de capas y celdas estadísticamente significativas en muestra no balanceada mediante ADL, como era de esperar se obtuvo una especificidad alta para los cuatro estadios (I con 0.97 y II con 0.99), una sensibilidad marcadamente menor (0.63), y la medida precisión global fue poco significativa, a excepción del grupo IV (0.85) (Tabla 72).

RL

Tabla 73: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en RL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.9491	0.5459	0.7475
Clase: I	0.0698	0.9876	0.5287
Clase: II	0.1618	0.9803	0.5710
Clase: III	0.6000	0.9707	0.7853
Clase: IV	0.5862	0.9701	0.7782

El uso del algoritmo de la RL en este grupo nos proporcionó una especificidad alta para los cuatro estadios (0.97), una sensibilidad similar al ADL al igual que la precisión global (Tabla 73).

Los mejores resultados los ofreció el modelo basado en ADL (Tabla 72), seguido del modelo de RL (Tabla 73). Las redes neuronales presentaron resultados sensiblemente peores (Tabla 71). Se obtuvieron especificidades altas, pero sensibilidades muy bajas, excepto para la clase del grupo control, característica ya comentada para los algoritmo que tienden, por ser el grupo con mayor número de individuos, a dirigirlos a este grupo con mayor probabilidad.

5.5.2.2 CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS A PARTIR DE CAPAS Y CELDAS CON DIFERENCIAS ESTADÍSTICA INCLUYENDO GRUPO CONTROL Y MUESTRAS BALANCEADAS

Para evitar el sesgo producido en la clasificación por el diferente número de individuos en los grupos control y estudio se volvieron a construir los modelos anteriores con datos balanceados.

REDES NEURONALES

Tabla 74: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de del grupo estudio (incluyendo grupo control) basado en redes neuronales usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre grupo estudio y control con ambas muestras balanceadas.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.8960	0.6440	0.7700
Clase: I	0.0167	0.9910	0.5040
Clase: II	0.4040	0.8620	0.6330
Clase: III	0.5550	0.9300	0.7420
Clase: IV	0.7780	0.9630	0.8700

Analizando con RN, como era de esperar se obtuvo una especificidad más alta (0.96), una sensibilidad muy poco significativa (0.01/0.77), y una precisión media discreta (Tabla 74).

ADL

Tabla 75: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en ADL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre grupo control y estudio con ambas muestras balanceadas.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.6769	0.7189	0.6979
Clase: I	0.2791	0.9139	0.5965
Clase: II	0.3382	0.8141	0.5762
Clase: III	0.5111	0.9284	0.7197
Clase: IV	0.6552	0.9772	0.8162

El comportamiento del ADL para este tipo de muestra, nos dio una especificidad alta para los cuatro estadios (0.97), una sensibilidad similar al obtenido en redes, al igual que la precisión global (Tabla 75).

RL

Tabla 76: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (incluyendo grupo control) basado en RL usando sólo las capas de la mácula (CFNM, CCG, CPI) y las celdas con diferencias significativas entre los grupos control y estudio, y muestra balanceada.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: Control	0.7590	0.7297	0.7444
Clase: I	0.2093	0.9139	0.5616
Clase: II	0.2353	0.8622	0.5487
Clase: III	0.5111	0.9015	0.7063
Clase: IV	0.5172	0.9601	0.7387

El análisis de esta muestra con la RL no mejoró a los dos anteriores, su comportamiento en especificidad fue alto (0.96), con una sensibilidad y precisión global poco significativa (Tabla 76).

En esta ocasión fueron las redes neuronales las que obtuvieron mejores resultados clasificatorios (Tabla 74), aunque, al igual que con datos no balanceados, se obtuvieron especificidades altas y sensibilidades bajas. La clase con mayor sensibilidad siguió siendo la del grupo control (0.90), seguida del estadio IV (0.78). Para el resto de las clases el modelo no consigue clasificar nada bien (Tabla 75, Tabla 76).

5.5.3 CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS SIN INCLUIR EL GRUPO CONTROL

Finalmente, se presentan los resultados de los modelos de clasificación en estadios sin incluir el grupo control (I, II, III y IV). Los modelos que ofrecieron mayor poder de clasificación fueron los que usaron las capas (RNFL, GCL e IPL) y las celdas con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y estudio (ver sección 1.3), el resto de modelo analizados es contrastable en el apartado de transparencia y reproducibilidad del estudio de esta tesis (4.2.6.3).

REDES NEURONALES

Tabla 77: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (sin incluir ojos control) basado en redes neuronales usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las celdas de la mácula con diferencias significativas entre los grupos control y estudio.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: I	0.474	0.851	0.656
Clase: II	0.592	0.770	0.729
Clase: III	0.653	0.900	0.835
Clase: IV	0.811	0.947	0.906

Cuando analizamos a la muestra balanceada con capas y celdas significativas estadísticamente mediante RN se obtuvo una especificidad alta para los cuatro estadios (0.97), una sensibilidad baja a excepción del estadio IV, al igual que la precisión global (Tabla 77).

ADL

Tabla 78: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios del grupo estudio (sin incluir ojos control) basado en el ADL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las células de la mácula con diferencias significativas entre los grupos control y estudio.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: I	0.1860	0.7113	0.4487
Clase: II	0.2647	0.7009	0.4828
Clase: III	0.2000	0.7643	0.4821
Clase: IV	0.2414	0.7821	0.5117

El modelo basado en ADL, se obtuvo una especificidad más baja que en redes neuronales para los cuatro estadios (0.76), una sensibilidad baja para todos los estadios, al igual que la precisión global (Tabla 78).

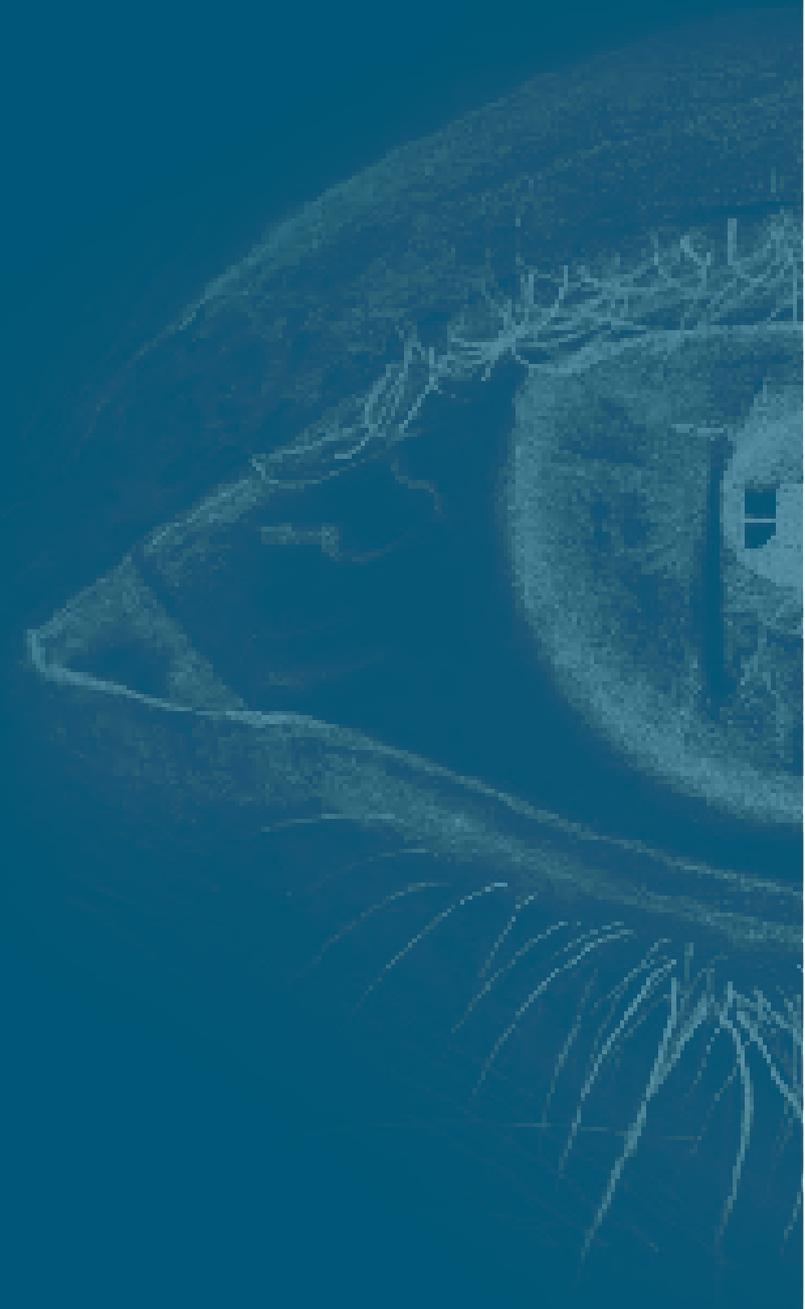
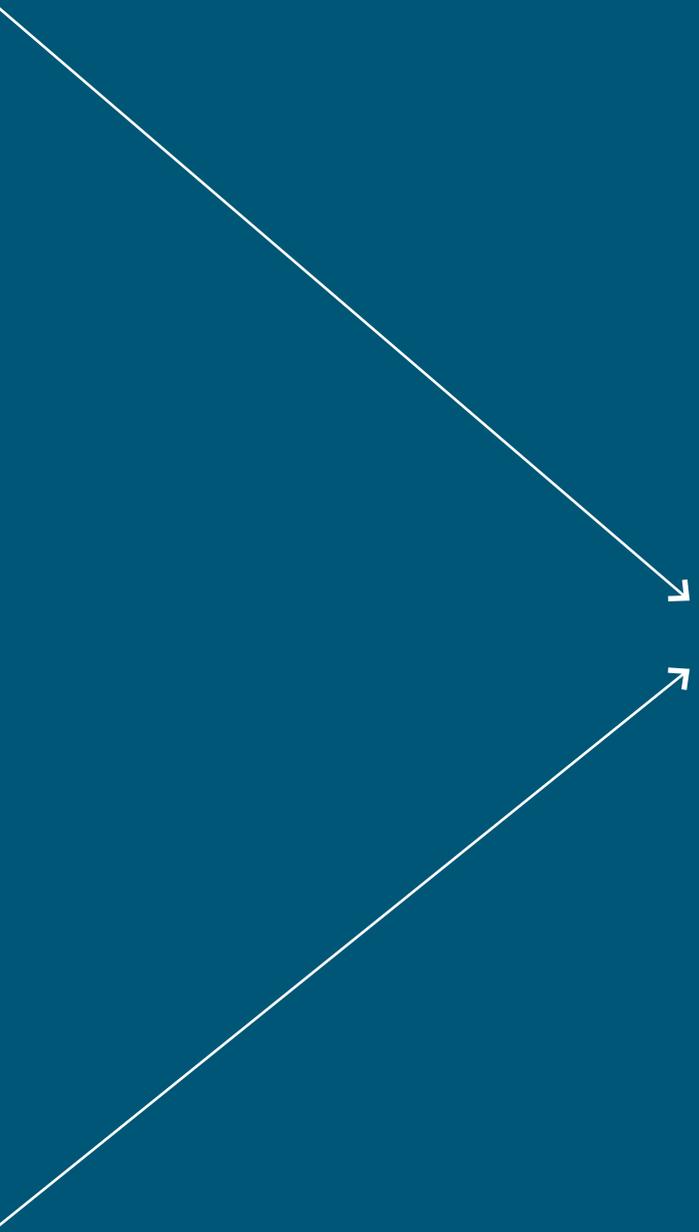
RL

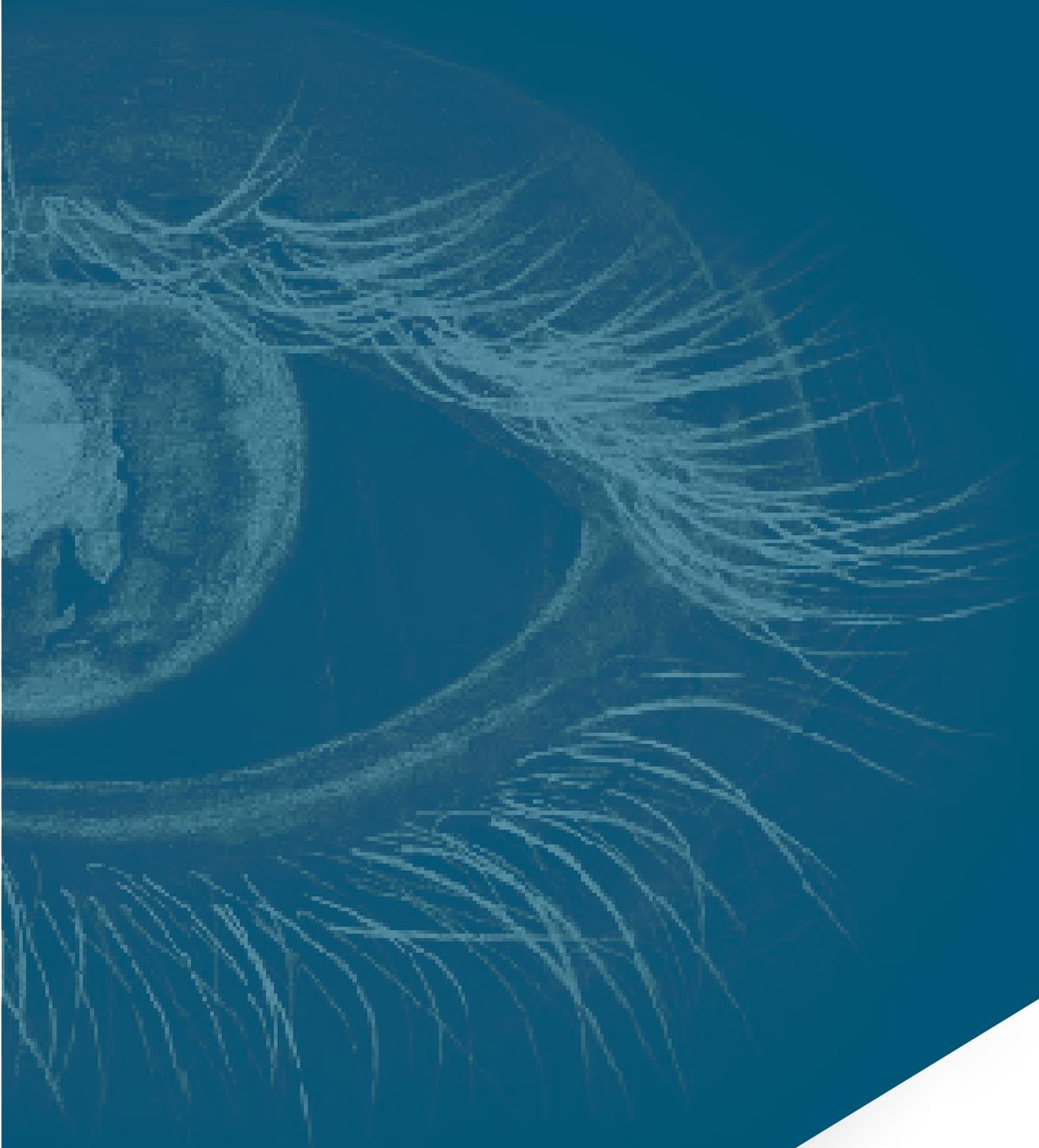
Tabla 79: Medidas de evaluación de la capacidad predictiva del modelo de clasificación en estadios de glaucoma (sin incluir ojos del grupo control) basado en RL usando sólo las capas (CFNM, CCG, CPI) y las células de la mácula con diferencias significativas de los grupos control y estudio.

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión global
Clase: I	0.5349	0.8592	0.6970
Clase: II	0.4265	0.7179	0.5722
Clase: III	0.4889	0.8429	0.6659
Clase: IV	0.5862	0.8782	0.7322

En relación a RL, el comportamiento fue igual que el de ADL, una especificidad baja para los cuatro estadios (0.64), una sensibilidad baja a excepción del estadio IV, al igual que la precisión global (Tabla 77).

En este caso fueron de nuevo las redes neuronales las que ofrecieron mejores resultados (Tabla 77), seguida de la RL (Tabla 79) y el ADL (Tabla 78) que ofreció con diferencia los peores resultados clasificatorios. La mayor sensibilidad y especificidad conseguida por las redes neuronales fueron para el estadio IV (0.81 y 0.95) respectivamente, lo cual permite a este modelo clasificar relativamente bien a los ojos en este estadio de glaucoma. Para el resto de los estadios se obtuvieron especificidades altas, pero sensibilidades bajas. Teniendo en cuenta que en modelos de clasificación con más de dos clases la especificidad no es demasiado útil, y lo que interesa son sensibilidades altas, no se puede decir que este modelo sea útil para clasificar en estadios a excepción del estadio IV.





6. DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

Esta tesis se planteó bajo el esquema de un objetivo primario; analizar el comportamiento en el grupo control de los anillos BMO-MRW y los peripapilares 3.5, 4.5 y 4.7 y partiendo de su conocimiento poder desarrollar un algoritmo que nos permita clasificar por estadios clínico-evolutivos del que llamamos grupo estudio (GPAA y/o hipertensos oculares), de una forma objetiva.

Por otro lado, dos objetivos secundarios; análisis del comportamiento de las distintas CFM en el grupo estudio vs grupo control y poder determinar un “patrón glaucomatoso” en estas capas. Sobre este patrón estudiar el segundo objetivo secundario que sería valorar mediante un algoritmo la capacidad de las CFM y anillos papilares y peripapilares para llegar al diagnóstico y clasificación clínico-evolutiva desarrollado en el objetivo primario.

6.1 DEMOGRAFÍA

La prevalencia de la ceguera no está distribuida de forma uniforme, factores socioeconómicos son determinantes para que tengamos zonas que sean responsables del 90% de la ceguera, como son los países en vías de subdesarrollo y en vías de desarrollo, y otras zonas como pueden ser los países desarrollados que son responsables del 0.33% de este problema.⁵⁰

Además de los factores socioeconómicos, también se referencian factores genéticos y raciales que inciden en las etapas de la vida y prevalencia del GPAA.

Liu Lifang et al, publican un trabajo muy robusto donde analizaron la malla trabecular de ojos con GPAA y ojos sanos. Extrajeron y secuenciaron 28.821 genes de la secuenciación del ARN de los grupos de estudio confrontándolos entre ellos y procediendo a valorar los perfiles de expresión genética, obteniendo diferentes genes implicados, 22, en el GPAA mediante el uso de la

Base de Datos para Anotación, Visualización y Descubrimiento Integrado (DAVID) y Análisis de Proteínas a Través de Relaciones Evolutivas (PANTHER). Uno de estos 22 genes tenía significación estadística entre ambos grupos, y participa en los procesos biológicos de la queratina, la cual implicaría la alteración estructural de la malla trabecular.⁵¹

Esta tesis está desarrollada en zona geográfica del sur de Europa, con condiciones socioeconómicas propias de país desarrollado y sobre una población autóctona de rasgos caucásicos que tiene a su disposición un sistema sanitario cualificado y accesible.

En un medio equiparable al de la muestra de esta tesis, Anton et al, proyectó un trabajo sobre la prevalencia del glaucoma en una población española, Segovia, seleccionando aleatoriamente a 569 sujetos estratificados según sexo y grupos de edad de entre 40 y 79 años, refiriendo *“Las prevalencias estimadas (intervalo de confianza del 99%) en la población fueron, respectivamente, 2,1% (1,9–2,3%) y 1,7% (1,6–1,8%) para GPAA e hipertensión ocular. La prevalencia de GPAA aumentó con la edad ($P < 0,005$) y tendió a ser mayor ($P = 0,054$) en hombres (2,4%) que en mujeres (1,7%).”*⁵²

En el 2006 Rudnicka et al, presenta un muestreo de población realmente robusto, 103567 sujetos con 2509 pacientes con GPAA en los que encontró que la población negra tenía la prevalencia más alta de GPAA en todas las edades, pero el aumento proporcional de la prevalencia de GPAA con la edad fue mayor en la población blanca. Los hombres tenían 1.37 (intervalo de confianza del 95%, 1.22 a 1.53) veces más probabilidades que las mujeres de tener GPAA.⁵³

Uno de los últimos trabajos donde se estudió la proyección de la prevalencia del glaucoma en la población mundial entre los años 2020 al 2040 fue el realizado en 2014 por Yhin Chung Tham et al, donde analizaron los datos de 50 estudios poblacionales (3770 casos de GPAA entre 140496 individuos examinados y 786 casos de GPAA entre 112398 individuos examinados). Resaltaron el factor racial, el factor de aumento de la prevalencia con la edad y remarcaron de manera firme la mayor incidencia en los hombres.¹⁵

En la muestra de esta tesis, de 991 pacientes que se incluyen en el estudio, 226 pertenecientes al grupo estudio y 765 al grupo control (en grupo control el 42.48% eran hombres (N=325) y 57.52%, mujeres (N=440) y en el grupo estudio había un 56.63% (N=128) hombres y 43.36 (N=98) mujeres (Tabla 1).

La mayor prevalencia de casos en hombres que en mujeres (proporción de 0.4332 para mujeres en relación con 0.5715 en hombre con un valor p-valor de $2.174e-07$) (Tabla 2), el dato demográfico edad (Tabla 3, Figura 2), de nuestro grupo estudio aun siendo valores coincidentes con los estudios que hemos visto anteriormente, debemos reconocer cierto grado de controversia ya que diversos autores encuentran una mayor incidencia en mujeres,^{54,55} mientras que otros no han encontrado prevalencia de género^{56,57} y se debe considerar porque su argumentación está basada en un razonamiento sólido; *“Si, por ejemplo, la verdadera prevalencia de GPAA es 1,5% en mujeres y 2,2% en hombres dentro de un grupo de edad determinado (según los hallazgos del presente estudio), el tamaño de muestra requerido para un estudio individual tendría que ser aproximadamente 16,500 para detectar una diferencia, significativa al nivel del 5% (es decir, $P= 0,05$) y 90% de potencia. No existe un único estudio de este tamaño.”*⁵³

La edad media de nuestra muestra es entre 18.06667 y 21.1767 años mayor en los pacientes con GPAA que los pacientes de consulta que atendemos, con una media de 67.13 años para los pacientes del grupo estudio frente a 47.51 años de media para los del grupo control lo que reafirma la mayor prevalencia con la edad de esta enfermedad como han publicado múltiples trabajos.^{14,15,50,58} Observando una edad media mayor en los hombres de la muestra (69.54 para hombres frente a 65.28 para mujeres con un p-valor <0.001) (Tabla 2, Tabla 3).

En esta tesis no incidimos en factores epidemiológicos raciales como el efecto de que el aumento de la presencia de melanina incida en la posible causa de la mayor prevalencia en la raza negra o el aporte que hizo Liu Lifang et al en su trabajo, donde apoya que en asiáticos un gen podría incidir en el metabolismo de la queratina en la maya trabecular,⁵¹ por ser nuestra muestra netamente de origen caucasiano.

Se ha centrado la tesis en los datos del OI, para el estudio del objetivo primario, de la muestra por la relación estadísticamente significativa entre glaucoma y ojo, es decir, los ojos izquierdos y derechos no son independientes como pone de manifiesto el índice estadístico de McNemar de 282.5 para un p-valor de $2.114e-63$ (Tabla 4).

6.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICO-EVOLUTIVA DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR Y/O GPAA (GRUPO ESTUDIO)

Propuestas para la clasificación clínico-evolutiva del GPAA, más allá de las basadas en pruebas subjetivas o imágenes de la PO, que como demostró Chauhan et al²³ sus límites varían de lo que pueden observar nuestros ojos o una retinografía, no hemos encontrado por lo que en este objetivo primario de la tesis presentamos una original clasificación por estadios del grupo estudio, aplicable a los distintos tipos de glaucomas, donde con mediciones objetivas del BMO-MRW y anillos peripapilares, tratados mediante un algoritmo simplificador del proceso, podemos etiquetar al estudio en cuatro estadios, objetivo primario de esta tesis.

Varias propuestas de diagnóstico y clasificación del GPAA han sido presentadas en los últimos tiempos⁵⁹⁻⁶² con técnicas en auge como la angiografía-OCT o el tratamiento de bases de imágenes, todos ellos, bien en revisiones retrospectivas de artículos⁶³⁻⁶⁵ o en sus propios trabajos dejan entrever el potencial de dicha técnica, pero que a día de hoy aporta más incertidumbre, criterios dispares y dudas, que luz en cuanto al diagnóstico del glaucoma, y mucho más en lo referente a su clasificación. Pensamos que en el tratamiento de imágenes hay elementos como anomalías anatómicas, exudados, hemorragias, el efecto distorsionador de los vasos en el lado nasal de la papila etc., que pueden llevarnos a error de interpretación, por eso hemos considerado importante en nuestro trabajo tener en cuenta la forma anatómica real PO, sus límites ciertos, marcados por el BMO- MRW y los valores objetivos y normalizados de este anillo y de los anillos peripapilares 3.5, 4.1, 4.7, como variables objetivas, accesibles y reproducibles para plantear la clasificación clínico-evolutiva del glaucoma.

Una constante, aún después de la OCT, en el intento de clasificación de GPAA ha sido la utilización del CV. Nuestro estudio no lo entiende como elemento clasificatorio por los factores que rodean su realización en la práctica diaria, la presión asistencial, su carácter subjetivo, los límites arbitrarios de exclusión, como las pérdidas de fijación, falsos positivos, las alteraciones cognitivas y colaboraciones difíciles en muchas ocasiones, entre otros. Se han propuesto clasificaciones basadas en CV y múltiples revisiones de estas clasificaciones basadas en él han sido publicadas⁶⁶⁻⁶⁷. Es aceptado que conforme aumenta la gravedad del glaucoma, los sistemas de clasificación propuestos son más coincidentes,

pero también observamos como diferentes sistemas nos conducen a diferentes grados de gravedad.

Aun pensando lo anterior de forma general, hemos demostrado en este estudio que en pacientes colaboradores y seleccionados los valores de reproductividad del test del CV son significativos. Con el contraste ANOVA de medidas repetidas de CV en distintos momentos al mismo individuo, no se encontró una diferencia significativa (p-valor 0.668) entre las medias del CV en los tres momentos de medición, es decir, que el momento de medición no influyó significativamente en el valor del CV (Tabla 14).

En nuestro estudio nos hemos apoyado en la IA instrumento con un potencial para el diagnóstico y la clasificación del glaucoma, tanto a través del procesamiento automatizado de grandes conjuntos de datos, como mediante la detección temprana de nuevos patrones de enfermedades⁶⁸.

Autores como Zheng et al también han trabajado con los sectores inferotemporal y superotemporal de CFNM, buscando la sensibilidad y especificidad con respecto a los mismos sectores del BMO, pero en GPAA campimétrico y percentiles <5. La CFNM superotemporal y/o inferotemporal anormal alcanzó una mayor sensibilidad que el BMO-MRW superotemporal y/o inferotemporal anormal para detectar glaucoma leve. Para DM de los CV se obtuvieron : -3.32 ± 1.59 dB (97.9% y 88.4%, respectivamente, $p = 0.006$), y glaucoma con DM media de CV: -9.36 ± 8.31 dB (98.4% y 93.6%, respectivamente, $p=0.006$), con la misma especificidad (96.1%)⁶⁹. Pensamos que por debajo del percentil 5 tiene poca significación quien defina mejor si no se estudian sectores más específicos, para diagnósticos más tempranos como los sectores G, TI, por ejemplo.

Brusini en 2018⁷⁰ también se apoya en estos sectores para clasificar y predecir la fase del proceso. Este autor trata de corregir el error de una clasificación propuesta por él mismo con anterioridad⁷¹ donde no había tenido en cuenta el deterioro de la edad sobre las CFNR, factor distorsionador corregido en nuestro trabajo al realizar la normalización de todas las variables. En dicha fórmula de normalización, edad y área papilar son consideradas.

En la discusión nos referiremos principalmente al trabajo de Brusini de 2018, por ser el más coincidente a nuestra propuesta.

Brusini propone una clasificación, con la que compartimos puntos de partida pero que nos diferencia en lo definitivo. Utiliza los valores de grosor

de CFNR superior e inferior trazados en un plano cartesiano para clasificar los resultados. Los defectos CFNR los clasifican en 6 etapas de gravedad creciente y 3 clases de localización de defectos (defecto superior, inferior o difuso). El diagrama se creó basándose en 320 pruebas de 84 controles sanos y de 236 pacientes afectados por GPAA perimétrico. La sensibilidad y la especificidad del método se evaluaron en una cohorte diferente que incluyó a 161 pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto, y 34 participantes normales.

Nuestro estudio, lo planteamos de una forma más práctica y simple, incorporando paciente con hipertensión ocular sin daños campimétricos y GPAA con daños campimétricos. Remarcamos algunas sustanciales diferencias: En primer lugar, incluimos más variables; los sectores de BMO-MRW (Tabla 5, Tabla 6, Figura 3)), anillo peripapilar 3.5 (Tabla 7, Tabla 8, Figura 4), anillo 4.1 (Tabla 9, Tabla 10, Figura 5), anillos 4.7 (Tabla 11, Tabla 12 Figura 6), 28 variables significativas y CNFM donde se analizaran, mediante algoritmo, el polo posterior 8x8 (APP 8x8) de la SD-OCT Spectralis™, el cual escanea un cubo macular de 30°x25° centrado en la fovea y con una inclinación según el eje disco/fovea. Este protocolo emplea 61 B-scans horizontales, cada uno de ellos compuesto por 768 A-scans, repetidos entre 9 y 11 veces (Noise Reduction) y expresa los resultados en una rejilla constituida por 64 celdas, cada una de ellas con un área de 3°x3°. Las 64 celdas se distribuyen en 8 filas y 8 columnas y su nomenclatura es especular entre los dos ojos y, por ello, son correspondientes entre sí. La enumeración se realiza de izquierda a derecha y de abajo arriba, de forma que la celda 1.1 corresponde a la celda situada más temporal e inferior y la celda 8.8 es la situada más nasal y superior 64 cuadrículas de 1*1 mm de todas las capas.

Brusini sólo considera áreas de CFNM. Creemos en la importancia del BMO-MRW, pues es ahí donde históricamente hemos focalizado con distintos medios, en el afán de comprobar el comportamiento del glaucoma, bien mediante la excavación papilar, el desplazamiento de vasos y valorando la lámina cribosa de la papilar. Corroboramos la importancia del BMO-MRW en la determinación de la gravedad del glaucoma, ya que sus variables, en particular el sector BMO.G, y el TS y TI participa en el modelo de clasificación que presentamos, sin olvidar la aportación existente de todas las demás regiones de esta área y de los anillos peripapilares (Figura 7, Figura 8) pero sectores G de BMO y anillos 3.5, 4.1, 4.7 nos aportan sensibilidad y especificidad similares a cuando consideremos los 28 sectores.

Brusini sólo tiene en cuenta dos variables, el grosor medio de los cuadrantes superior e inferior del mapa de CFNR obtenido por OCT, obviando otras variables por no ofrecer fiabilidad en la determinación del daño estructural, pero no ofrece ninguna justificación de ello. Aquí, por el contrario, proponemos se consideren todos los sectores del mapa de la CFNM y del BMO-MRW (NI, N, NS, TS, T, TI), además de una medida global, llamado sector G que promedia 728 puntos en cada anillo, y se seleccionan aquellos sectores que tienen mayor poder discriminante en el modelo de clasificación final (sectores que simplifican la fórmula del primer componente principal). Por la alta correlación que tiene el glaucoma en las estructuras del ojo, podemos explicar más del 60% de la variabilidad de las variables en los dos primeros componentes principales, recordemos que el primer componente principal es una combinación lineal de variables que explican la mayor variabilidad de los datos (la varianza máxima), y el segundo componente principal es una combinación lineal de variables con la varianza máxima, que es ortogonal al primer componente. y será sobre ellos sobre los que aplicaremos los grupos (Figura 9) (Figura 10).

Brusini fija en 6 grupos de gravedad creciente la clasificación del GPAA de forma arbitraria que no obedece a criterios objetivos ni estadísticos. En este trabajo se han tomado 4 clases ya que este número es el óptimo en cuanto a la reducción de la variabilidad intragrupo según el algoritmo K-Means. Un número mayor de clases no reduce sustancialmente la variabilidad total intragrupo (Figura 10).

Los grupos que establece Brusini se separan en el plano cartesiano en la dirección de las dos variables consideradas tomando intervalos de igual longitud en los ejes X e Y, pero estos ejes no se corresponden con las direcciones de máxima variabilidad de los datos, que serían las direcciones de los componentes principales. Nuestros grupos, se separan muy bien en las direcciones de los primeros componentes principales tal. Al usar el algoritmo de K-medias los grupos resultantes no tienen el mismo tamaño, sino que surgen de manera más natural por aglutinamiento en torno a las medias de cada grupo (Figura 10).

En cuanto a la validación del modelo de clasificación, el trabajo de Brusini estudia la sensibilidad (0.85-0.95) y la especificidad (0.92-0.98) para la distinción entre pacientes con afectación campimétrica y sanos, pero no para la distinción entre los distintos estadios, además sabemos que para daño campimétrico necesitamos un daño previo del 40% en las fibras neuroretiniana,

lo que implica un daño glaucomatoso significativo y que estamos trabajando con una muestra prácticamente balanceada.

Nuestros resultados, incorporando a pacientes hipertensos oculares (sin daño campimétrico) y una muestra claramente no balanceada nos validan el sistema con una sensibilidad y especificidad media de 0.94 para nuestro grupo I, 0.94 para el grupo II, 0.96 para el grupo III y 0.98 para el grupo IV. Los grupos I y II muestran valores más bajos por estar en la zona de los hipertensos oculares, cuadro que podemos considerar preclínico, precampimétrico en el cual las variables estudiadas están próximas a valores normales (Tabla 18, Tabla 19).

Cuando introducimos el grupo control, generando una muestra no balanceada, que realmente es lo que nos vamos a encontrar en nuestras consultas, los resultados se podría entender que pierden interés por su valor, pero pueden discriminar entre individuo del grupo control y estudio con unos valores medios del 0.79 y cuando queremos clasificar a un individuo sin conocer si es o no glaucomatoso nos los clasifica en estadios con valores medios de sensibilidad y especificidad del 0.72 para estadio I y 0.90 y 0.95 para estadios III y IV. El poder predecir en estas circunstancias esos valores en los estadios II y IV, sin ser ni mucho menos ideal para nuestro medio tal vez sea un peldaño importantísimo en sociedades menos favorecidas (Tabla 14, Tabla 20).

Planteamientos acerca de la precisión diagnóstica del análisis sectorial o global también han sido realizados, así Danthurebandara⁷² informó que con el límite normativo del 1%, el análisis sectorial BMO-MRW arrojó una sensibilidad del 87% y una especificidad del 92%; mientras que con la misma especificidad (92%), el análisis total arrojó una sensibilidad del 88%. Con límites normativos más altos los valores descendían. Concluyeron que ambos parámetros tenían similar precisión diagnóstica.

Nuestro algoritmo de clasificación no sólo demuestra su funcionalidad dentro de un grupo de pacientes glaucomatosos conocidos, asimismo puede ser útil para el diagnóstico del GPAA en chequeos de poblaciones generales, pues si bien su nivel en estadios iniciales, I, II tiene niveles bajos de sensibilidad y especificidad, sí se alcanzan valores significativos en niveles superiores (III, IV) siendo capaz de diagnosticar con una precisión global media del 0.88.

Frente a la robustez de nuestro estudio al chequear y valorar a individuos, con distinto grado de gravedad, podríamos aceptar la observación de que sólo una única exploración topográfica fuera considerada para el estudio (la última realizada). Valoramos la última prueba por considerar que era la que definiría el estado actual del proceso.

Consideramos nuestra clasificación importante para el entendimiento de cada paciente de forma individual en el GPAA y/o hipertensión ocular e incluso de otros tipos de glaucoma crónicos.

Aportándonos un lenguaje común para referirnos a la evolución clínico-evolutiva del GPAA, así como facilitar la decisión a la hora de tomar actitudes más o menos agresivas en función del estadio que presente o de la rapidez evolutiva dentro de los estadios.

Un interés no menor, además de la clasificación en sí misma que no es banal, está en el comportamiento en cuanto a sensibilidad y especificidad (0.88 media para estadios III, IV) que tiene este algoritmo como medio para el cribado de hipertensión ocular y/o GPAA en estadios avanzados (III, IV de nuestra clasificación) en grandes masas de población. Si bien no es ideal, al menos evitaría situaciones dramáticas en poblaciones donde los recursos económicos sanitarios y de personal especializado no permitieran actuaciones sanitarias óptimas.

Nuestro modelo ha sido sometido para su validación a un análisis de concordancia frente al CV, donde agrupamos la DM de los CV y se analizó el análisis de concordancia para las distintas variables. Definimos según DM cuatro grupos por el algoritmo de K-means. No consideramos los ojos del grupo control pues en este grupo la concordancia es perfecta, pero para el grupo estudio podemos afirmar que la concordancia de Kedall es fuerte ($W=0.831$) y muy significativa ($p<0.01$) entre ambos rankings de clasificación del glaucoma (Tabla 13, Tabla 14, Tabla 15, Tabla 16, Tabla 17, Figura 13, Figura 14).

6.3 COMPORTAMIENTO DEL AREA MACULAR DEL GRUPO ESTUDIO VS GRUPO CONTROL

Bajo este objetivo secundario de la tesis hemos realizado un estudio comparativo inferencial del grosor de las distintas CFM entre grupo estudio y control, ojos diagnosticados de hipertensión ocular y/o GPAA y los ojos carentes de este proceso.

La mácula representa sólo el 2% de la superficie de la retina, pero tiene el 30% de las células ganglionares (CCG), y teóricamente debe ser el lugar ideal para detectar precozmente el GPAA, proponía Corsacio en 1990.⁷³

Autores como Zeimer, entre otros, indicaban que el grosor de la retina sufría durante la evolución del glaucoma y en sus trabajos apostaban por evaluar dicho grosor con recursos diferentes.^{74,75}

El rápido desarrollo de la SD_OCT llevó a la incorporación de la segmentación de las capas de la retina y en 2005, Ishikawa presentaba un algoritmo para hacer una segmentación de las CFM con la tomografía de coherencia óptica macular lineal (StrausOCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín CA).⁷⁶

Desde ese momento hasta hoy en día la evolución ha sido vertiginosa y no sólo nos hemos planteado en esta tesis el análisis de las CCG sino todas las capas de la retina porque la tecnología actual nos lo facilita, debiendo saber que aún tenemos serias limitaciones en ciertos niveles de la retina como expondremos más adelante en contraposición con algunos autores actuales.

La SD-OCT nos aporta imágenes tridimensionales de las estructuras oculares, y los nuevos modelos en la tecnología de la fuente de luz han mejorado la resolución de las imágenes, permitiendo una mejor segmentación de las capas de la retina, mayor precisión de las mediciones, menos artefactos y, en definitiva, una mejor reproducibilidad de los parámetros de la OCT.⁷⁷⁻⁷⁹

Por medio de la segmentación de las CFM se ha comprobado que hay una representación patológica entre esta área y procesos teóricamente más lejanos como los neurodegenerativos en enfermedades como Parkinson, esclerosis múltiple, etc. motivo por el que debemos motivarnos mucho más a la hora de buscar la representación del glaucoma y esta área.⁷⁷⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹

El GPAA no podía, evidentemente, quedar al margen de estas consideraciones y muchos trabajos han afirmado y discrepado acerca del comportamiento de las CFNM a nivel de las CFM y de si sus valores eran más o menos que las capas en los anillos peripapilares. También se ha estudiado si factores como sexo, edad, longitud axial, etc., desvirtuaban el adelgazamiento de CCG y demás capas.⁸¹⁻⁸⁵

En este trabajo hemos analizado los 20° centrales de la zona macular, región del ojo con la mayor densidad de células ganglionares (GC) y vital para la función visual. Si bien esta área representa menos del 2% del área retiniana, contiene más del 30% de los CCG.⁸⁶

Debemos ser conscientes de que el daño glaucomatoso de la mácula es comúnmente aceptado con algunas discrepancias en cuanto a localizaciones específicas. Este daño ocurre de forma temprana en la enfermedad y puede pasar desapercibido y/o subestimarse con las pruebas estándar de CV que utilizan una cuadrícula de 6°.

Los pacientes sospechosos de glaucoma y a los mismos glaucomatosos, se les suele realizar de forma estandar una prueba con perimetría estática automatizada, utilizando un protocolo de test en el que los puntos están separados 6° (por ejemplo, el protocolo 24-2 o 30-2 del analizador de campo Humphrey, Zeiss, Inc.). La región con mayor densidad de células ganglionares del ojo, en estas pruebas, que entran en los protocolos más empleados, evaluarían tan sólo los 4 puntos centrales (prueba tipo 24-2 por ejemplo) donde mayor es la representatividad de las células implicadas en el daño glaucomatoso. Los esquemas de clasificación de defectos de CV, de Keltner et al, tampoco consideraron esta apreciación funcional.⁸⁷⁻⁸⁸

Por lo anterior, en este objetivo de la tesis que nos ocupa, ponemos en valor la segmentación macular como camino para la valoración del daño glaucomatoso, pero intentando definir con los medios técnicos actuales que parecías de la segmentación aportan información útil.

Ehnes et al, desarrolló un algoritmo de segmentación, sobre la idea de otros trabajos previos, pudiendo individualizar hasta 11 capas intrarretinianas. Las mediciones con el algoritmo se encontraban dentro del intervalo de confianza del 95% con un único calificador y la diferencia era menor y en menor tiempo que la obtenida para la misma fusión por expertos cualificados.⁸⁹

Otros muchos trabajos siguieron el camino de la segmentación de las capas de la retina con discrepancias y premisas aceptadas que aumentan conforme mejora la técnica. Una de esas premisas generales es la aceptación de la presencia de daño a distintos niveles de la mácula en el glaucoma.⁹⁰⁻⁹⁵

Un gran número de autores ha analizado la mácula y su comportamiento en el glaucoma, proponiendo en sus trabajos distintos modelos de valoración.⁹⁶⁻⁹⁷

Con respecto al modelo que hemos definido en este trabajo para la valoración de la CFNM, sólo unos pocos trabajos y entre ellos el publicado por García-Medina et al son confrontables⁹⁸.

Mientras que en la evaluación de la retina interna los resultados son aceptablemente similares en casi todos los estudios, en la retina externa el criterio es dispar.

García-Medina et al, hacen una agrupación de las capas externas correspondientes a CNE y CPE y refieren también engrosamientos en zonas de esta agrupación. Su trabajo usa mayor resolución, tiene en cuenta el eje disco-fóvea, usa una cuadrícula de 8 mm x 8 mm haciendo un análisis de cada cuadrícula individualmente y por semiplanos superior e inferior, similar al propuesto en esta tesis y por Kim et al.⁹⁹ En este trabajo agrupamos igualmente esas capas no encontrando valores estadísticos significativos por lo que definitivamente afirmamos que no aportan valor a la búsqueda de lesiones típicamente glaucomatosas en las capas externas, posiblemente nosotros podamos afirmar este hecho al ser nuestra muestra más robusta.

De no haber errores en la segmentación de estas capas podríamos decir que el comportamiento de estas dos capas es inverso, ya que en la CPE hay un engrosamiento significativo del semiplano superior mientras que en la CNE se produce un adelgazamiento significativo. Precisamente donde no se observan diferencias significativas en ambas capas es en el semiplano inferior, que es justo donde el estudio de García-Medina et al detecta un engrosamiento significativo. Esto sería una discrepancia entre ambos trabajos.

Nuestro estudio, analiza la diferencia de grosor de las capas entre ambos grupos, los hemisferios superior e inferior y los hemisferios nasal y temporal y aunque se revisó, la matriz de correlación y el análisis por cuadrantes como se puede ver en la página de transparencia y reproducción del estudio, no se han incluido en resultados y discusión por entender que carecían de suficiente interés.

Para una más óptima visualización de los resultados estadísticos obtenidos, una vez analizados, pormenorizadamente creemos que es indispensable realizar la discusión analizando un grupo al que llamaremos capas internas y y otro llamado externas. En nuestro estudio planteamos:

CAPAS INTERNAS

En las capas internas, donde hemos incluido por su importante valor estadístico a CFNM, CCG y CPI, hay una aceptación general sobre el adelgazamiento de estas capas en el glaucoma, trabajos como los de Kim et al,⁹⁸ García-Medina et al⁹⁹ o Lin JP et al,¹⁰⁰ trabajos extrapolables al nuestro, reportan comportamientos similares de adelgazamiento de CFNR, CCG e CPI en glaucomas tempranos y avanzados (Figura 15, Figura18, Figura 21).

Kim et al⁹⁸, en sus mapas de color blanco y gris, nos da una información tan precisa como podría ser la obtenida en el presente trabajo y el publicado por García Medina et al⁹⁹, coincidiendo con este último al poner de manifiesto que en la capa de CFNM, las celdillas con un valor estadístico más significativo en el cuadrante NI, y en menor grado en el cuadrante nasal superior (Figura 15), y en las capas CCG y CPI, son las celdillas del anillo alrededor de la zona central de la mácula las que tienen también un valor estadístico altamente significativo (Figura 18, Figura 21).

Nuestro análisis también fue coincide con este, en la comparativa por semiplanos superior e inferior, donde se observó un adelgazamiento significativo en ambos semiplanos en las tres capas (p-valor<0.001) en el grupo estudio con respecto al grupo control (Tabla 21, Tabla 22, Tabla 25, Tabla 26, Tabla 29, Tabla 30). En la comparación de estos hemisferios intragrupo con índice de confianza al 95%, sólo en la capa CFBNM en el hemisferio superior fue estadísticamente significativo, no se observaron valores estadísticamente significativos en dichos hemisferios de las capas CCG y CP, (Figura16, Figura 19, Figura 22).

Por hemisferios temporal y nasal, podemos afirmar que sufren una afectación directa en los procesos glaucomatosos, encontramos una disminución del grosor de las celdillas de las capas internas del grupo estudio con respecto al grupo control (p-valor <0.001), (Tabla 23, Tabla 24, Tabla 27, Tabla 28, Tabla31, Tabla 32). No obstante, sólo en la capas CFNM y CCG se observó en el estudio intragrupo con un intervalo de confianza al 95 % valores estadísticos significativos que indicaban un mayor adelgazamiento en el

hemisferio temporal, no siendo significativos los valores en los hemisferios de la CPI (Figura 17, Figura 20, Figura 23).

Cuando agregamos las capas internas CFNM, CCG y CPI, encontramos un fuerte patrón, que proponemos como propio de los procesos glaucomatosos, pues se da en la unión de estas tres capas y cuando analizamos todas las capas de la mácula, y por lo tanto reconocible en él.

El análisis de la unión de todas las capas con diferencias estadísticamente muy significativas entre las medias de grosor de las celdas de los grupos control y estudio dieron las mayores diferencias en las celdas periféricas de la región nasal inferior y las menores justo en las celdas centrales (Figura 39, Figura 42).

Por hemisferios, de estas dos agrupaciones, encontramos en los hemisferios superiores e inferiores adelgazamientos del grupo estudio con respecto al grupo control, valores estadísticamente muy significativos (p -valor <0.001), pero sólo la agrupación de las capas internas tiene valor estadístico significativo, para un índice de confianza al 95%, un mayor adelgazamiento del hemisferios inferior en la comparación intragrupo, hecho que no se presenta en la unión de todas la capas, donde no hay diferencias en dichos hemisferios en el análisis intragrupo (Tabla 53, Tabla 54, Tabla 61, Tabla 62), (Figura 40, Figura 43)

Por hemisferios temporal y nasal, en los dos grupos formados de la unión de las capas, encontramos diferencias de grosor entre los dos grupos ,estudio y control, muy significativas estadísticamente (p -valor <0.001), siendo con índice de confianza al 95 % mas significativo en el hemisferio nasal para ambas uniones.

CAPAS EXTERNAS

En las capas externas, donde incluimos desde la capa CNI, CPE, CNE, CFR y EPR per se y la unión de ellas no aportan valores estadísticamente significativos. Muestran patrones irregulares, con celdas adelgazadas y celdas contiguas engrosas, pero hay que señalar el patrón simétrico en ambos ojos.

En las diferencias de grosor de celda a celda los valores estadístico presentan un patrón irregular con fenómenos tan llamativos como, que la mayor defencia estadísticamente significativa se dé en dos celdas contiguas

pero con signo inverso, como son las celdas 4.4 y 4.5 para la capa CPE y las celdas 4.4 y 5.6 en la capa CNE. Lo llamativo es que estos patrones irregulares se presenten en los dos ojos (Figura 24, Figura 27, Figura 30, Figura 33, Figura 36, Figura 42).

En lo referente a los valores estadísticos de las diferencias de grosor entre semiplano superior e inferior y temporal y nasal, presentan un patrón irregular y estadísticamente no significativo (Tabla 32, a la Tabla 52).

Toda esta disparidad de resultados nos lleva a abogar por descartar estas capas para cualquier estudio hasta que mejoras técnicas de segmentación o una mejor comprensión de la histología y fisiología de estas capas nos permitan entender estos resultados.

Llama extraordinariamente la atención que estos patrones se repiten, tanto en ojo izquierdo como derecho, presentando una simetría casi perfecta.

Uno de los pocos trabajos anatomopatológicos de la retina en ojos glaucomatosos realizado por Nork et al, en el que podrían apoyarse el engrosamiento de la retina externa referido por algunos autores, refiere una posible edematización o inflamación de la parte apical de los conos como causa del engrosamiento de algunas áreas en las capas de la retina externa.¹⁰¹

Pensamos que no se debe descartar la referencia histopatológica de Nork et al,¹⁰¹ que apoyaría las teorías inflamatorias de Ishikawa et al⁷⁶ y García Medina et al,⁹⁹ pero a la espera de estudios histológicos más precisos que lo confirmen y al mejor conocimiento estructural y fisiológico de estas capas, creemos que debemos obviarlas para la valoración del daño glaucomatoso en la zona macular, por muy llamativo que sea el comportamiento simétrico de ambos ojos. Futuros trabajos deberán explicarlos.

La unión de las capas externas no aportan más de lo observado en cada una de las capas por separado.

Como resumen de este objetivo secundario en nuestro trabajo afirmamos, que el estudio de las capas CFNR, CCG, CPI y la agrupación de todas ellas, aportan información diferencial significativa entre pacientes sanos y glaucomatosos y/o hipertensos oculares. Cada una de estas capas presenta un patrón característico como respuesta particular y específica al daño glaucomatoso, posiblemente derivado de su estructura anatómica y especificidad fisiológica. Tanto juntas, como cada una individualmente, nos aportan datos válidos para

el diagnóstico del glaucoma temprano, así como a una clasificación clínico evolutiva del mismo. Este es precisamente nuestro próximo objetivo, utilizar técnicas de IA para desarrollar un modelo predictivo para clasificar el glaucoma en distintos estadios, similar al presentado por Parra-Blesa et al, pero basado en la información que aporta el cubo de fibras maculares.¹⁰²

6.4 EVALUACIÓN PREDICTIVA DE LA MÁCULA DEL GRUPO ESTUDIO CON RELACIÓN A NUESTRA CLASIFICACIÓN PROPUESTA DESDE EL BMO-MRW Y ANILLOS PERIPAPIALES

Daños en la mácula ocasionados por el glaucoma hoy en día no existen dudas de su presencia, múltiples comunicaciones lo confirman e incluso nosotros mismos en epígrafes anteriores hemos definido con una muestra robusta y análisis precisos qué capas y qué zonas de esas capas son participantes en la enfermedad del glaucoma.

El propósito de este objetivo es valorar y/o correlacionar la clasificación propuesta en nuestra tesis, apostillada por los estudios de correlación con el CV; igualmente, hemos analizado el comportamiento de la mácula glaucomatosa y ahora evaluaremos la capacidad clasificatoria de distintos algoritmos de aprendizaje automático aplicados a las diferencias de grosores de las capas de los dos grupos, control y estudio, a nivel de la mácula.

Buscamos caminos que nos ayuden desde la mácula a diagnosticar con una mayor sensibilidad y especificidad si eso fuera posible.

Las vías por las que múltiples estudios han querido llegar al diagnóstico del glaucoma desde la mácula han sido tan diversas como han sido de diversas las nuevas tecnologías que en los últimos lustros nos ha aportado la innovación tecnológica. La innovación, el desarrollo y el perfeccionamiento de estos medios nos han conducido a caminos que pretenden el diagnóstico temprano del glaucoma encarecidamente.

Autores como Prabhakar et al, al igual que Londhe et al llegan a decir que los métodos convencionales para la detección del glaucoma tienen mayores posibilidades de provocar diagnósticos erróneos. Por lo tanto, existe la necesidad de un sistema automatizado que evite diagnósticos erróneos y haga

diagnósticos tempranos con uso correcto de los datos médicos disponibles. Se refieren en concreto a la IA, la cual tiene una definición cuestionada, pero en general se acepta como el desarrollo de ordenadores con capacidad de realizar el razonamiento humano que abarcaría aprendizaje, razonamiento y autocorrección.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Es aceptada la división del proceso de la IA en tres partes: aprendizaje automático, profundo y procesamiento del lenguaje natural.

La IA en el caso del glaucoma buscará las modificaciones estructurales a nivel del NO y área peripapilar e incluso en el área macular. Con el aprendizaje que define a la IA y que puede ser supervisado o no supervisado, formaremos algoritmos analíticos cuyo fin será, partir de datos del paciente para llegar a visualizar la enfermedad. El más empleado en oftalmología es el llamado, "máquina de vectores de soporte" (MVS), algoritmo derivado del aprendizaje profundo supervisado^{106,107} y que separa los datos de entrada en dos grupos, a través de un plano, según sean sanos y enfermos. Múltiples trabajos se han realizado con este vector con resultados siempre positivos, cuanto menos.

En el caso del glaucoma diversos sistemas de evaluación de la calidad de los resultados del algoritmo MVS son utilizados como el gráfico de Kolmogorov Smirnov, puntuación F1, AUROC etc., siendo esta última la más significativa por darnos el valor de calidad del sistema o modelo usado. Los valores son 0.90-1 (excelente), 0.80-0.90 (bueno), 0.70-0.80 (regular), 0.60-0.70 (deficiente) y 0.50-0.60 (incorrecto).^{103,106,108}

Trabajos con MVS como los de An et al, obtuvieron valores AUROC de 0.963 trabajando en el algoritmo con imágenes del fondo de ojo, NO y zonas peripapilares y mapas de grosor de la capa de CCG en la mácula.¹⁰⁹ Yousefi et al, llegaron a un, cuanto menos sorprendente 0.999 usando el algoritmo en el análisis de CV en los que se valoraba los defectos globales, regionales o puntuales,¹¹⁰ otros trabajos con resultados igual de sorprendentemente significativos usaron el algoritmo MVS con datos de CV y/o imágenes de fondo.^{111,112}

Las redes convolucionales, elemento del aprendizaje profundo, se emplean cada vez más en todos los ámbitos y en el del glaucoma también aportan su grano de arena, Usan variables de entrada que en un sistema de capas obtiene variables salientes por procesos de diferenciación

de características, principalmente imágenes. Las capas de extracción de características generalmente consisten en convoluciones, no linealidad (unidad lineal rectificadora, ReLU) y agrupación o submuestreo, capa completamente conectada y una serie de capas de extracción de características que varían para diferentes CNN.¹¹³

Resultados sorprendentemente positivos también se han encontrado con las redes convolucionales como los obtenidos conjugándolas con las imágenes de fondo de ojo.¹¹³⁻¹¹⁶

Otros elementos de análisis de la enfermedad glaucomatosa, donde nos alejamos de las imágenes de fondo y se trabaja con la variabilidad de las variables es el análisis de los componentes principales. El componente principal es un sistema matemático que utiliza una conversión ortogonal para convertir un conjunto de interpretaciones de variables posiblemente aliadas en un conjunto de valores de variables linealmente no correlacionadas.^{117,118}

En esta tesis hemos analizado ojos del grupo estudio (hipertensión ocular y/o con GPAA), con respecto a ojos del grupo control y hemos demostrado que hacer una clasificación clínico evolutiva objetiva, reproducible y visual para médico y paciente es posible, apoyándonos en SD-OCT y análisis matemáticos normalizados como el estudio de los componentes principales y K-means, elementos de análisis matemático, quizás no tan atrayente como la luz emanada por las tecnologías que nadan en la imagen, la digitalización y las redes neuronales, pero que son estructuras básicas de cualquier proyecto de investigación.

Los análisis basados donde el elemento principal es la imagen que obtenemos a través de los medios de los pacientes con glaucoma, donde sabemos que la edad media es elevada y por lo tanto sus estructuras oculares con índices refractivos alejados del estándar, nos deben poner en cierta alerta y hacer una firme reconsideración de los datos.

Hemos demostrado, título 1.3 de esta tesis, que las capas internas (CFNM, CCG, CPI) de la retina sufren el efecto de la hipertensión ocular y/o GPAA y definimos los mapas de afección dentro de las retículas de 8x8 mm con las que trabaja el SD-OCT usado en esta tesis y a partir de esos datos deseamos valorar el potencial carácter predictivo de la mácula dentro del proceso glaucomatoso con respecto a nuestra clasificación basada en el algoritmo desarrollado, que se apoya en unas pocas variables objetivas del

BMO-MRW y anillos peripapilares, las cuales, como vimos en dicho apartado, tienen mayor capacidad predictiva que si usáramos todas las variables posibles de esas áreas.

Para este apartado hemos empleado los algoritmos RN , ADL y RL. Estas herramientas han trabajado con las diferencias de medias obtenidas entre las cuadrículas de las capas internas de la mácula de las retinas de los grupos control y estudio, buscando la significación y correlación de dichas diferencias con respecto a nuestra clasificación clínico-evolutiva por estadios.

La presencia de daño a nivel de la mácula está aceptada.

Hemos querido ir de menos a más, por lo que primero nos planteamos qué sensibilidad y especificidad nos aportaba el área macular para decirnos si esa mácula era del grupo estudio o control indistintamente del grado de afección que presentara.

En el apartado anterior, y ahora en discusión sólo hablaremos de los datos más acotados dentro de las distintas combinaciones de celdas y capas de la mácula, la otra mucha combinación está a disposición en el apartado transparencia y reproductibilidad del estudio (4.2.6.3). Usaremos celdas y capas estadísticamente significativas, o sea, con daños derivados de la hipertensión ocular y/o glaucoma presente.

Cuando se utilizaron las redes, se usó la RN (se valoró que esta red era la adecuada por trabajar con variables y no con imágenes donde las redes convolucionales hubieran sido las indicadas).

Para la clasificación binaria (control vs estudio) (Tabla 65, Tabla 66, Tabla 67, Tabla 68, Tabla 69, Tabla 70), nuestros resultados, usando una muestra robusta y no balanceada (la muestra de pacientes que se reciben en la práctica diaria dista mucho de ser muestras balanceadas), nos ofrecieron resultados con niveles de sensibilidad no muy significativos (0.500 con límites entre 0.402 y 0.598), no mejorando si usáramos ADL o RL (sensibilidad 0.5453 y 0.5506 respectivamente). Los mejores resultados los ofreció el modelo basado en ADL, seguido del modelo de RL.

Acotando, podríamos pensar que aumentaría la capacidad predictiva y nos encontramos que, los resultados de sensibilidad son irreductiblemente bajos. Resultados de sensibilidad y precisión media escasamente precisos

(0.494 y 0.738 respectivamente) con especificidades altas (0.96, 0.95) eran encontradas, tanto si acotábamos o no, mediante el análisis de RN, ADL, RL. No siendo prácticos para clasificar.

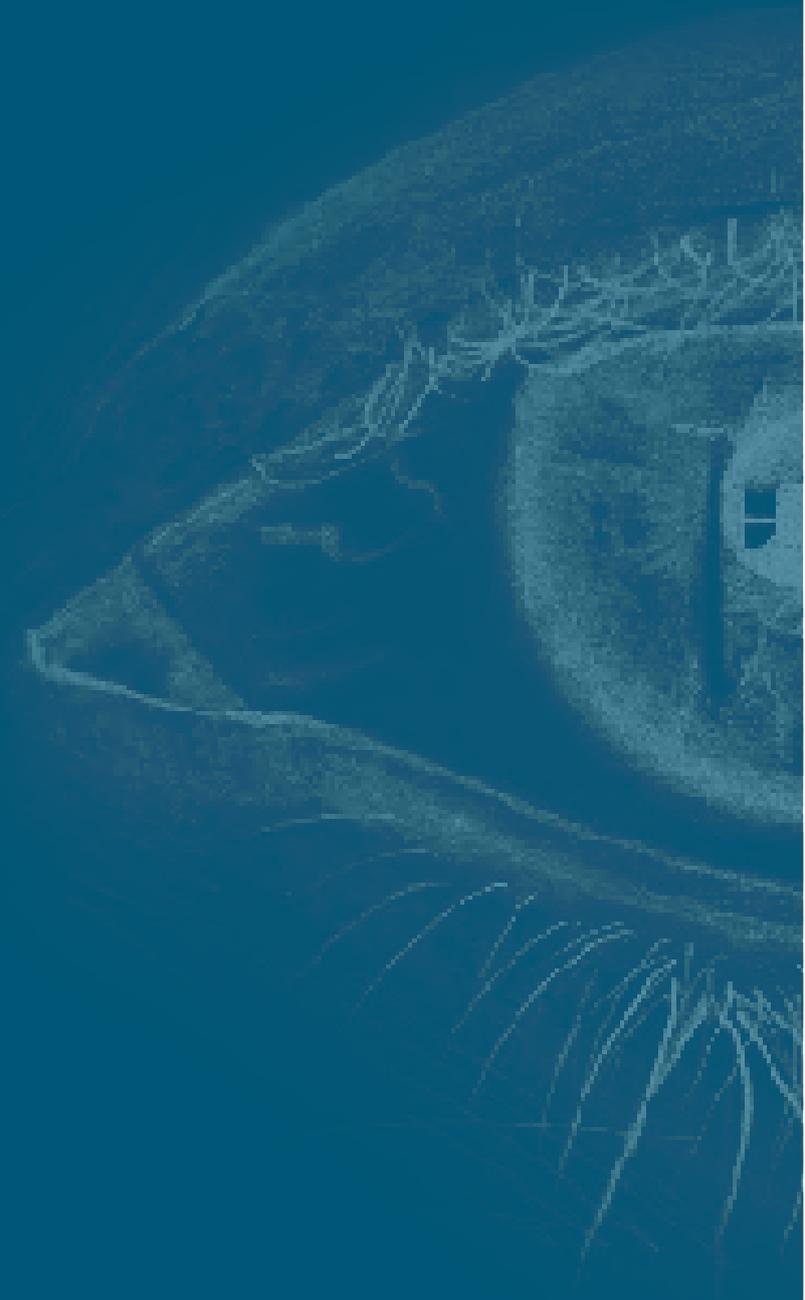
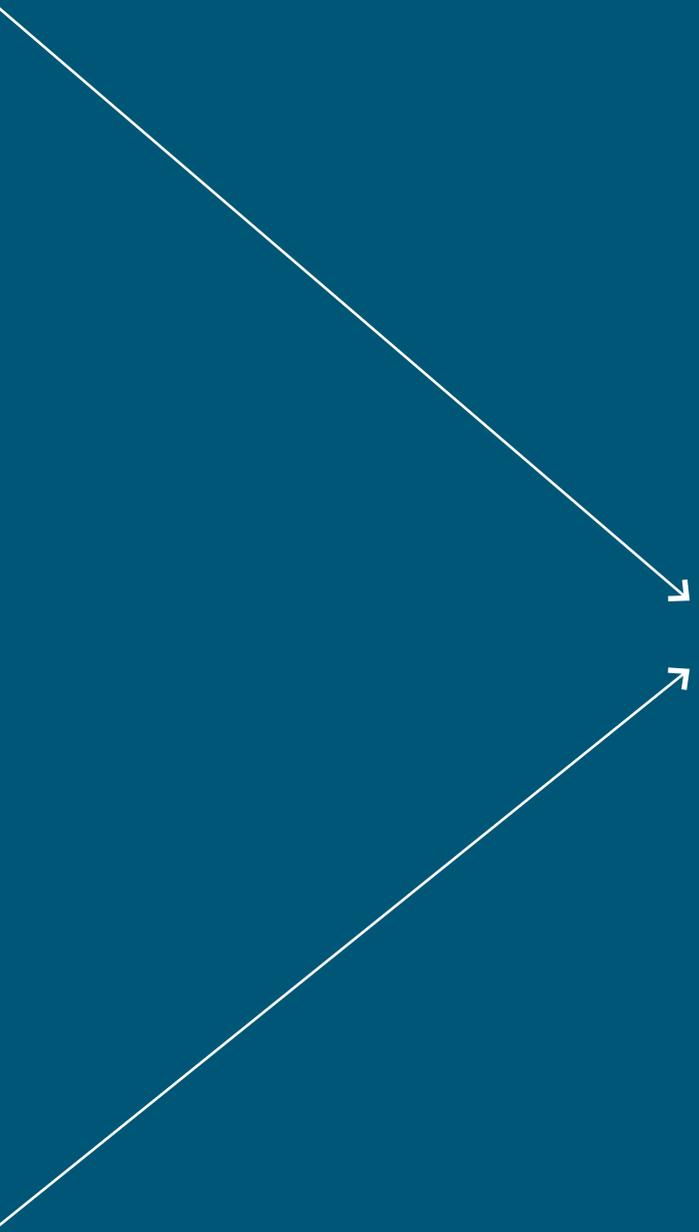
En la valoración de la correlación de la mácula con respecto a nuestra clasificación clínico-evolutiva también fuimos usando modelos y variables de más general a más específico.

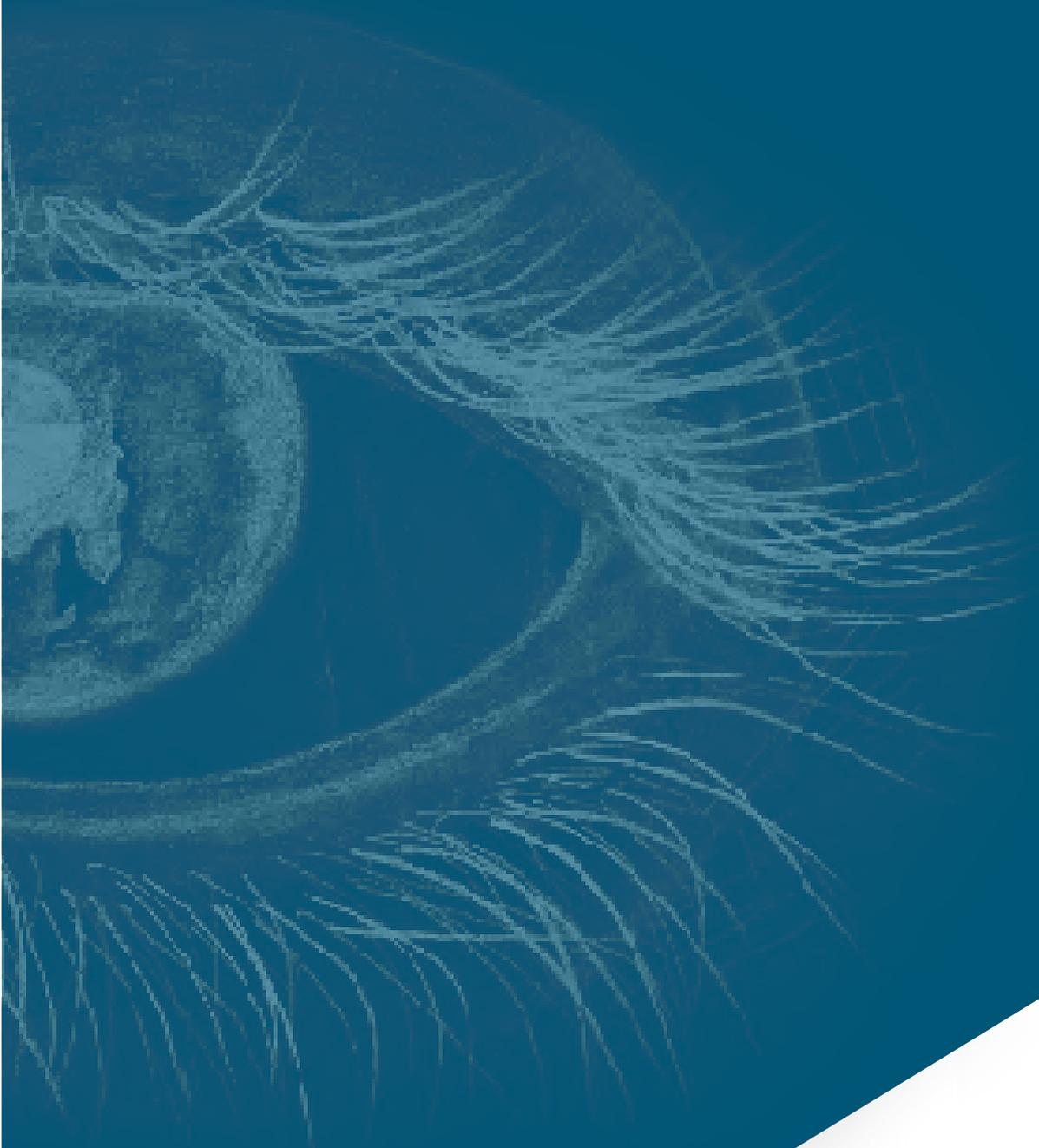
Hicimos varios modelos con inclusión de grupo control y por otro lado excluyéndolos con lo que se quitó ruido a los datos del grupo estudio e igual que en el análisis de la clasificación binaria, hemos presentado en resultados y traemos a discusión (las restantes visibles en 4.2.6.3). Los resultados de especificidad y sensibilidad no fueron mejores (Tabla 71, Tabla 72, Tabla 73, Tabla 74, Tabla 75, Tabla 76, Tabla 77, Tabla 78, Tabla 79).

Podemos observar que, para la clasificación binaria, los mejores resultados se obtuvieron con datos balanceados, donde las redes neuronales obtuvieron una sensibilidad 0.63 y una especificidad 0.93 (AUC 0.78) mientras que el análisis discriminante obtuvo una sensibilidad 0.66 y una especificidad 0.83 (AUC 0.83). Para la clasificación en estadios clínico-evolutivos se obtuvieron con todos los algoritmos especificidades muy altas, pero sensibilidades muy bajas, excepto para el grupo control y el estadio IV correspondiente a los casos donde la enfermedad está más avanzada; en estas clases las redes neuronales obtuvieron sensibilidades 0.83 y 0.81 respectivamente, y especificidades 0.78 y 0.95, mientras que el análisis discriminante obtuvo sensibilidades 0.94 y 0.61 respectivamente, y especificidades 0.72 y 0.99. La RL ofreció peores resultados en todos los casos.

Llegados a este punto sólo podemos referenciar aquellos trabajos que usando imágenes de fondo de ojo, con las consabidas limitaciones de medios oculares a causa de la edad media de estos pacientes y con la constatación aportada por Chauhan et al,²³ donde al definir BMO y MRW nos mostraron los límites reales y no los que alcanzamos a definir visualmente del NO, con los consiguientes errores de apreciación o aquellos que usando CV, aun sabiendo que presentan daños tardíos con respecto a los daños de la fibra del NO, e incluso aquellos que remarcan la superioridad de la IA (actual) en el diagnóstico con respecto al profesional con AROC que van del 0.95 al asombroso 0.98, nosotros sólo podemos afirmar con estos datos el hecho del daño a nivel macular pero la imposibilidad, por medios matemáticos o de redes, de diagnosticar el glaucoma con una sensibilidad y especificidad

sólida a nivel macular y muchos más lejos el hecho de predecir su evolución.¹¹⁹⁻¹²¹ Nos unimos a las palabras de Sharma P. et al, al decir, *“Aunque muchos algoritmos de estudio han demostrado valores impresionantes de AROC, es difícil comparar la aplicabilidad clínica entre diferentes estudios con diferentes metodologías. Los algoritmos pueden variar entre entornos clínicos, la diversidad de entradas de dispositivos disponibles comercialmente y también debido a la naturaleza subjetiva y variable de los datos informados por el paciente”*.¹²²

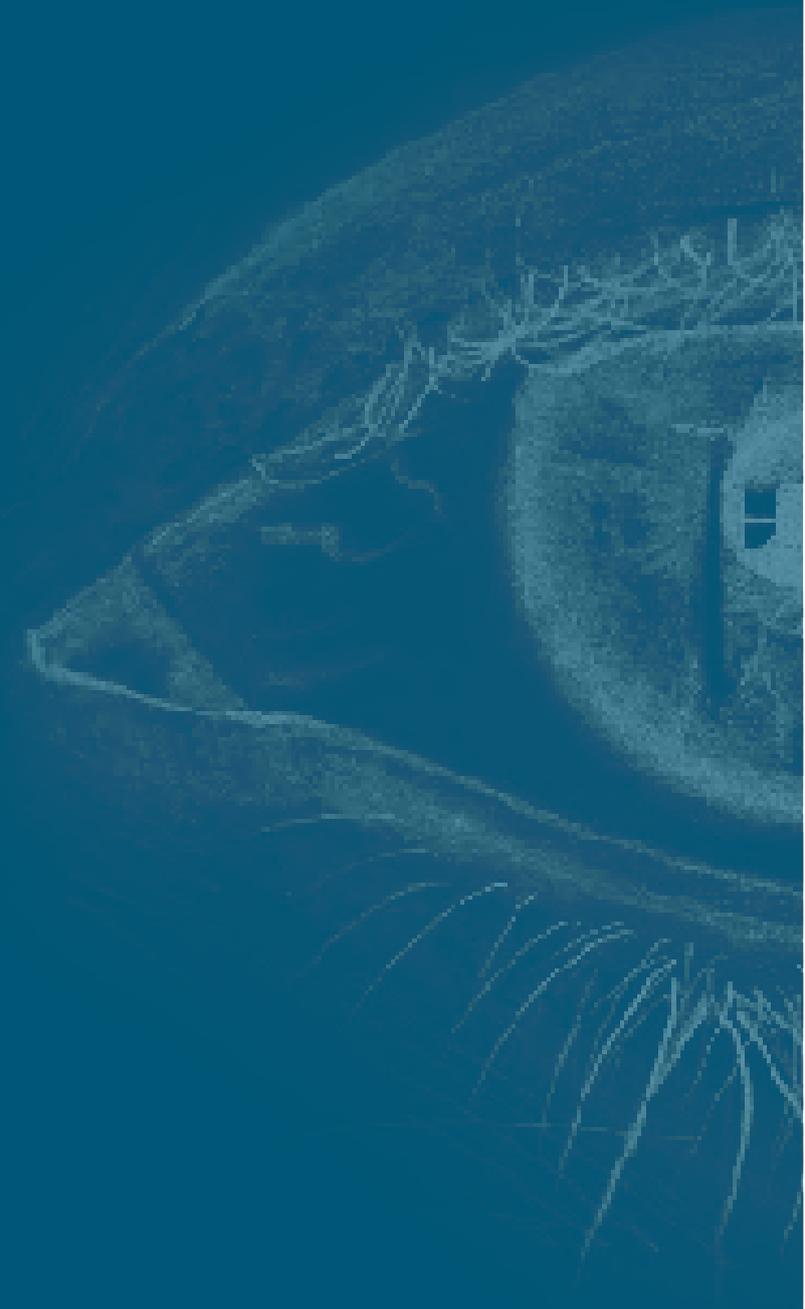
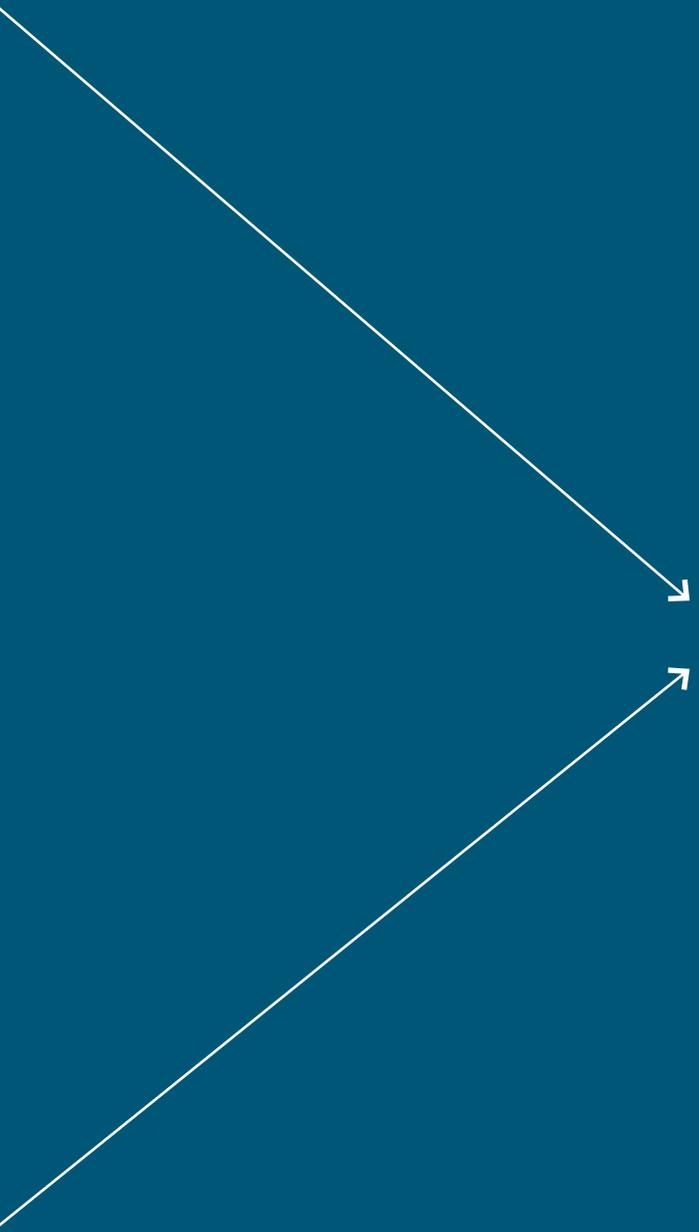


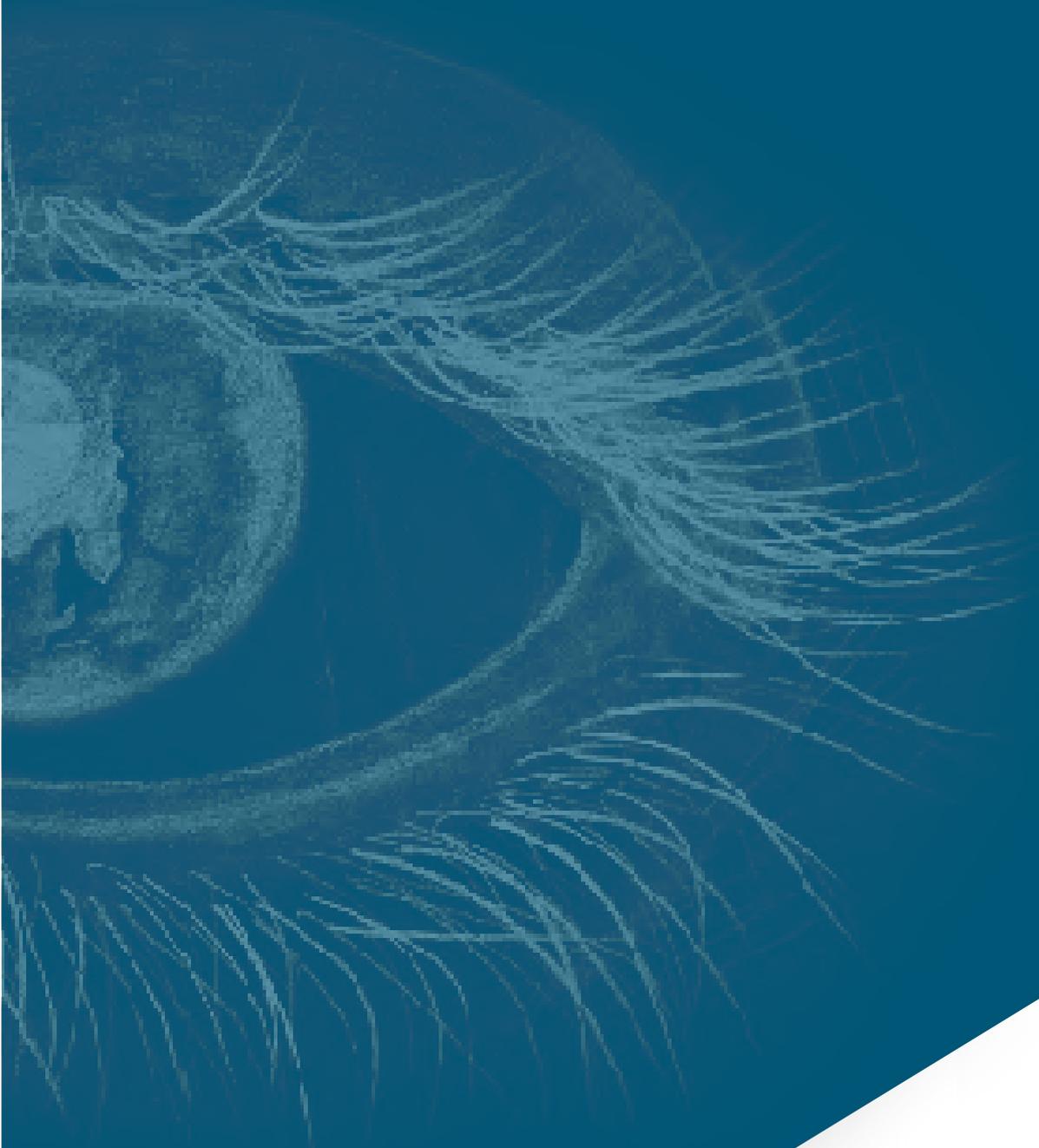


7. CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. Hemos desarrollado la primera clasificación clínico-evolutiva del GPAA, basada en valores del BMO-MRW y anillos peripapilares, normalizados, objetivos y reproducibles.
2. La reducción de la variabilidad intragrupo, por la alta correlación de las variables, al aplicar el algoritmo K-means, nos indicó que el número de estadios óptimos para la clasificación del glaucoma eran cuatro.
3. En el glaucoma existen cambios significativos en los grosores maculares de las capas CFNM, CCG, CPI, la unión de estas tres y la unión de todas las capas.
4. Mediante algoritmos tales como redes neuronales, análisis discriminante lineal y la regresión logística se comprueba que la mácula no tiene poder para clasificar el glaucoma en estadios.
5. Los sectores G, TI, TS del BMO-MRW y anillo peripapilar 3.5 son los parámetros que tienen una mayor implicación en el estadiaje del GPAA.
6. Los grupos obtenidos tuvieron un alto índice de concordancia con los CV, sirviendo este hecho para validar la clasificación original propuesta.
7. Hemos desarrollado, mediante algoritmos una calculadora online original que nos permite de forma rápida, elemental y visual clasificar a un individuo determinado en uno de los estadios del glaucoma.





8. BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Banerjee, D. History of medicine. New Delhi: B. Jain Publishers; 2003:147.
2. Kronfeld, P.C. The history of glaucoma. In: Lippincott Company, ed. Clinical ophthalmology. 1990th ed. Pennsylvania: Library of Congress; 1990:Cap-18.
3. Zozaya, A. Aforismos y pronósticos de Hipócrates. Vol 2. Maxtor Librería; 2008:168.
4. Mackenzie, W. A Practical Treatise on the Diseases of the Eye. Forgotten Books, 1855.
5. Albert, D.M. Jeager's atlas of diseases of the ocular fundus. Ocul. WB Saunders.1972: 67-79.
6. von Graefe, A. Vorläufige notiz über das weaen des glaucoms. Arch Ophthalmol. 1854(1):371.
7. Weber, A. Ein fall von partieller hyperämie der chorioidea bei einem kaninchem. Arch Ophthalmol. 1855;2:133.
8. von Graefe, A. Weitere zusätze über glaucom und die heilwirkung der iridectomie. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol. 1862;8(2):242-313.
9. von Graefe, A. Ueber die wirkung der iridectomie bei glaucom. Arch Ophthalmol. 1857(3):456.
10. Schnabel, I. Die entwicklungsgeschichte der glaukomatösen exkavation. Ophthalmologica. 1905;14(1):1-22.
11. Prum, B.E; Rosenberg, L.F; Gedde, S.J, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. Ophthalmology (Rochester, Minn.). 2016;123(1):41-111.

12. National Society to Prevent Blindness. "Vision Problems in the US: Data Analysis." Definitions, Data Sources, Detailed Data Tables, Analysis, Interpretation. 1980: 1-45.
13. Hollows, F.C; Graham, P.A. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol.* 2015;50(10):570-86.
14. Quigley, H.A; Broman, A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267.
15. Tham, Y.C; Li X, Wong, T.Y; Quigley, H.A; Aung, T; Cheng, C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-90.
16. European Glaucoma Society. European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition - chapter 2: Classification and terminology supported by the EGS foundation: Part 1: Foreword; introduction; glossary; chapter 2 classification and terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):73-127.
17. Thylefors, B; Negrel, A.D. The global impact of glaucoma. *Bull World Health Organ.* 1994;72(3):323-6.
18. Grant, W.M; Burke, J.F. Why do some people go blind from glaucoma? *Ophthalmology.* 1982;89(9):991-998.
19. Huang, D; Swanson, E.A; Lin, C.P, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
20. Muñoz-Negrete, F; Rebolleda-Fernández, G; Díaz-Llopis, M. Tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Espa Oftalmol;* 2011:695.
21. Baumal, C.R. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10(3):182-188.
22. Schuman, J.S; Hee, M.R; Arya, A.V, et al. Optical coherence tomography: A new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(2): 89-95.
23. Chauhan, B.C; Burgoyne, C.F. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: A paradigm change. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):218-227.

24. McCarthy, J. What is artificial intelligence? <http://jmc.stanford.edu/artificial-intelligence/index.html>. Update 2021.
25. Turing, A. Intelligent machinery. http://www.alanturing.net/turing_archive/archive/I/132/132.php. Updated 2022.
26. Russell, S; Russell, S; Norvig, P; Davis, E. Artificial intelligence: A modern approach. Prentice Hall; 2010.
27. Matich, D. Redes neuronales: Conceptos básicos y aplicaciones. https://www.frro.utn.edu.ar/repositorio/catedras/quimica/5_anio/orientadora1/monograias/matich-redesneuronales.pdf.
28. Szolovits, P. Artificial intelligence in medicine. 5, ilustrada ed. Avalon Publishing; 1982.
29. Baro, E; Degoul, S; Beuscart, R; Chazard. E. Toward a literature-driven definition of big data in healthcare. Biomed Res Int. 2015;2015:639021.
30. Panesar, A. Machine learning and AI for healthcare: Big data for improved health outcomes. Berkeley, CA: Apress; 2019.
31. Shen, D; Wu, G. Suk, H. Deep learning in medical image analysis. Annu Rev Biomed Eng. 2017;19:221-248.
32. Memory Madondo S. The American Statistical Association (ASA) statement of 2016 on statistical significance and P-value: A critical thought. Science Journal of Applied Mathematics and Statistics. 2017;5(1):41-48.
33. Nuzzo, R. Scientific method: Statistical errors. Nature. 2014;506(7487):150-152.
34. Ehrenstein, V; Nielsen, H; Pedersen, A.B; Johnsen, S.P; Pedersen, L. Clinical epidemiology in the era of big data: new opportunities, familiar challenges. Clin Epidemiol. 2017;9:245-250.
35. Matossian, C. Big data analysis can benefit ophthalmic practice and bump up the bottom line. 2017. 2<https://www.healio.com/news/ophthalmology/20170823/big-data-analysis-can-benefit-ophthalmic-practice-and-bump-up-the-bottom-line>.
36. Cheng, C; Soh, Z; Majithia, S, et al. big data in ophthalmology. Asia Pac J Ophthalmol . 2020;9(4):291-298.

37. Chiang, M,F; Sommer, A. Rich, W.L; Lum, F. Parke DW,2nd. The 2016 American academy of ophthalmology IRIS(®) registry (intelligent research in sight) database: Characteristics and methods. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1143-1148.
38. Gillies, MC; Campain, A; Barthelmes, D, et al. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: Data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-1845.
39. Matheny, M.E; Whicher, D; Thadaney, I.S. Artificial intelligence in health care: A report from the national academy of medicine. *JAMA*. 2020;323(6):509-510.
40. Kortüm, KU; Müller, M; Kern, C, et al. Using electronic health records to build an ophthalmologic data warehouse and visualize patients' data. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:84-93.
41. Parke, D.W,2nd, Rich, W.L,3rd; Sommer, A; Lum, F. The American Academy of Ophthalmology's IRIS(®) registry (intelligent research in sight clinical data): A look back and a look to the future. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1572-1574.
42. Roski, J; Bo-Linn, G.W; Andrews, T.A. Creating value in health care through big data: Opportunities and policy implications. *Health Affair*. 2014;33(7):1115-1122.
43. Dimitrov, D.V. Medical internet of things and big data in healthcare. *Healthcare informatics research*. 2016;22(3):156-163.
44. Biobank UK. About UK biobank.
<https://www.ukbiobank.ac.uk/learn-more-about-uk-biobank/about-us>.
45. Delcourt, C; Korobelnik, J.F; Buitendijk, GH, et al. Ophthalmic epidemiology in Europe: The "European eye epidemiology" (E3) consortium. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(2):197-210.
46. Bourne, R.R; Stevens, G.A; White, R,A, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):339.
47. Kendall, M.; Gibbons, G, J.D. Rank correlation methods edward arnold. A division of Hodder & Stoughton, A Charles Griffin title, London. 1990: 29-50.

48. Landis, J.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 1977. 159-174.
49. Kelleher, J.D.; Mac Namee, B; D'arcy, A. *Fundamentals of machine learning for predictive data analytics: algorithms, worked examples, and case studies*. MIT press, 2020.
50. Frick KD, Foster A. The magnitude and cost of global blindness: An increasing problem that can be alleviated. *Am J Ophthalmol* . 2003;135(4):471-476.
51. Lifang, L et al. Differential gene expression profiles of trabecular meshwork between POAG and non-POAG donated eyes by using RNA-sequencing. *Chin J Exp Ophthalmol*. 2020;38(08):646-652.
52. Antón, A; Andrada M.T; Mujica, V; Calle, M.A; Portela, J; Mayo , A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a spanish population: The segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13(5).
53. Rudnicka, A.R et al. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: A bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4254-4261.
54. Bengtsson, B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1981;65(1):46.
55. Mason, R.P; Kosoko, O; Wilson, M.R, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, west indies. part I. prevalence findings. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1363-1368.
56. Klein, B.E, et al. Prevalence of glaucoma. the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 1992;99(10):1499-1504.
57. Wensor, M.D, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne visual impairment project. *Ophthalmology*. 1998;105(4):733-739.
58. Palma-Tejena, M; Nieto-Fernández, J; Durán-Ospina, J; Alcivar-Viteri, R. Prevalencia de glaucoma ángulo abierto en pacientes área oftalmología hospital del IESS de Portoviejo 2018-2019. *Dominio de las Ciencias*. 2022;8.
59. Mansoori, T, et al. Optical coherence tomography angiography measured capillary density in the normal and glaucoma eyes. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32(4):295-302.

60. Miguel, A.M; Silva, A.B; Azevedo, L.F. Diagnostic performance of optical coherence tomography angiography in glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Br.J.Ophthalmol.* 2019;103(11):1677-1684.
61. Rabiolo, A, et al. Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. *PloS One.* 2018;13(10).
62. Hollo, G. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(4):196-201.
63. Saba, T; Bokhari. STF; Sharif, M; Yasmin, M; Raza, M. Fundus image classification methods for the detection of glaucoma: A review. *Microscopy research and technique.* 2018;81(10):1105-1121.
64. Ajitha, S, et al. Identification of glaucoma from fundus images using deep learning techniques. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(10):2702-2709.
65. Balyen, L et al. Promising Artificial Intelligence-Machine Learning-Deep Learning Algorithms in Ophthalmology. *Asia-Pacific journal of ophthalmology.*2019; 8(3): 264-272.
66. Germano, RAS; de Moraes, CG; Susanna, R.Jr; Dantas. DO, Neto EDS. Evaluation of a novel visual field analyzer application for automated classification of glaucoma severity. *J Glaucoma.* 2017;26(6):586-591.
67. Hirasawa, K; Shoji, N; Morita, T; Shimizu, K. A modified glaucoma staging system based on visual field index. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(12):2747-2752.
68. Zheng, C; Johnson, TV, et al. Artificial intelligence in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(2):97-103.
69. Zheng, F;Ç Yu, M; Leung, CK. Diagnostic criteria for detection of retinal nerve fiber layer thickness and neuroretinal rim width abnormalities in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2019.
70. Brusini, P. OCT glaucoma staging system: A new method for retinal nerve fiber layer damage classification using spectral-domain OCT. *Eye.* 2018;32(1):113-119.
71. Brusini P. GDx staging system: A new method for retinal nerve fiber layer damage classification. *J Glaucoma.* 2011;20(5):287-293.

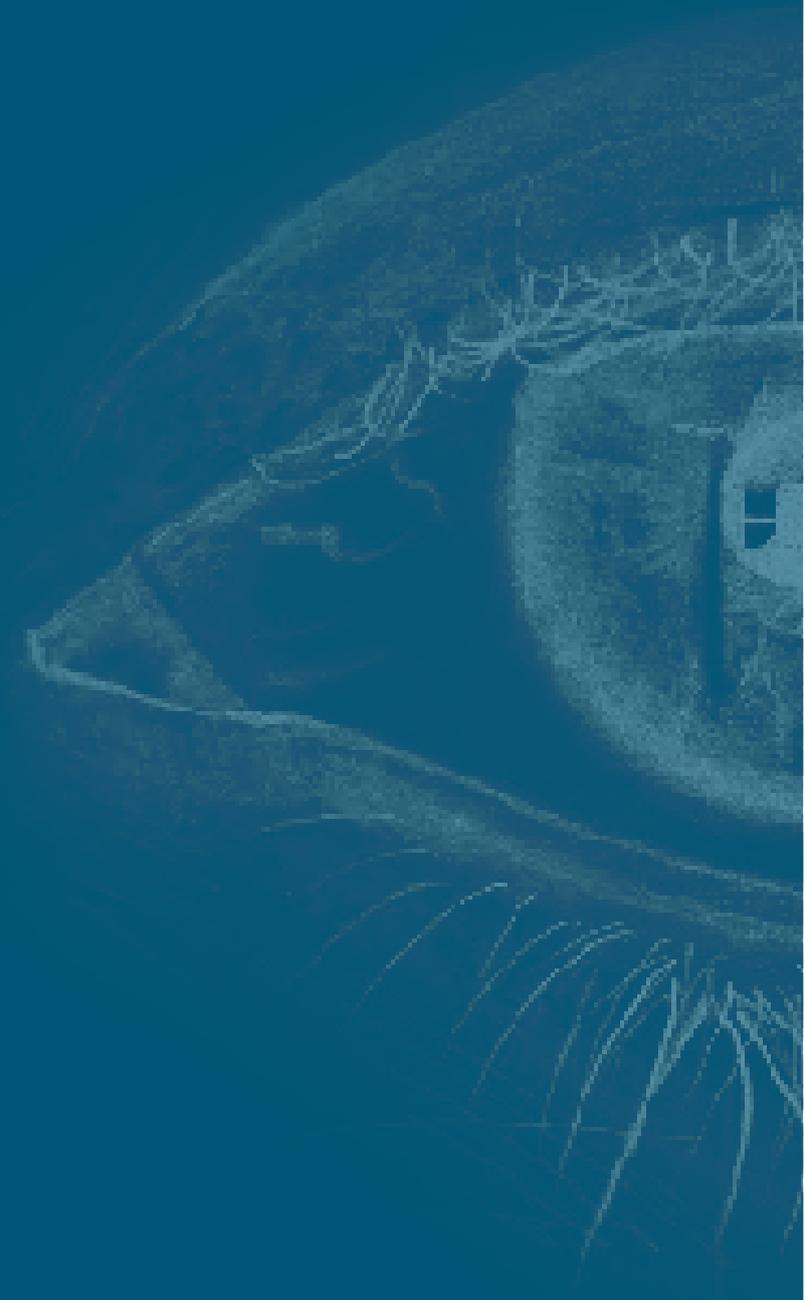
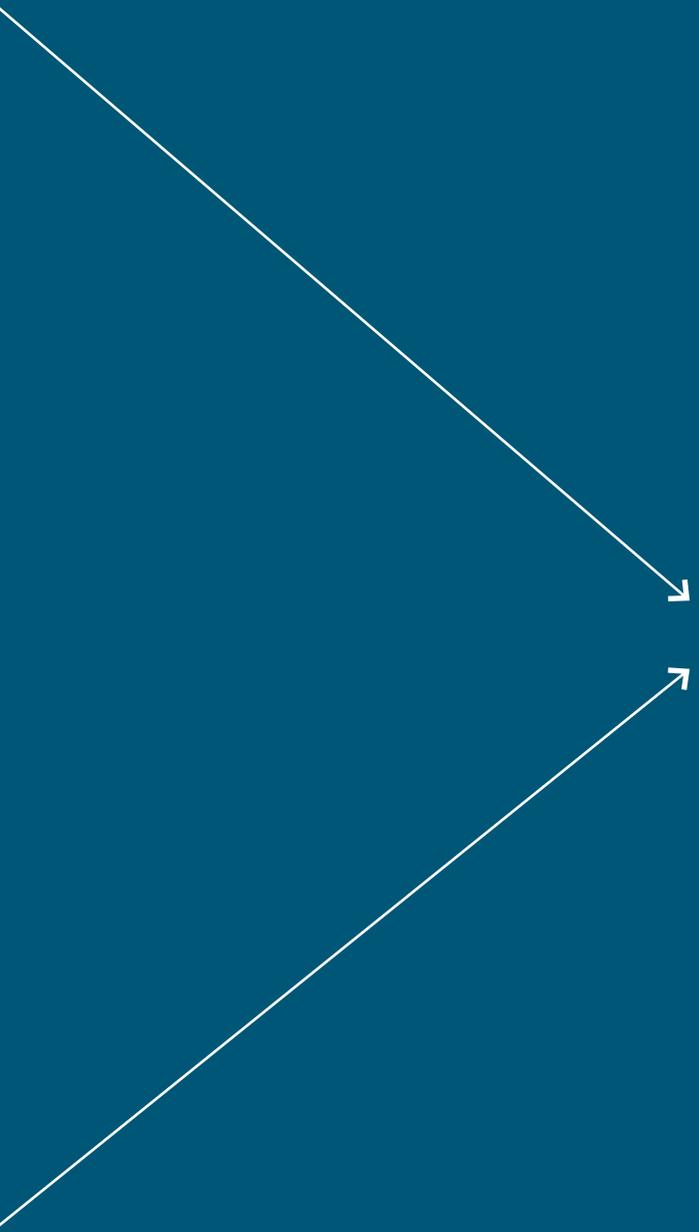
72. Danthurebandara, V.M; Vianna, J.R; Sharpe, GP, et al. Diagnostic accuracy of glaucoma with sector-based and a new total profile-based analysis of neuroretinal rim and retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(1):181-187.
73. Curcio, C.A; Allen, K.A. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300(1):5-25.
74. Zeimer, R; Asrani, S; et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology.* 1998;105(2):224-231.
75. Lederer, D,E; Schuman, J.S; Hertzmark, E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):838-843.
76. Ishikawa, H; Stein, D.M; Wollstein, G; Beaton, S; Fujimoto, J.G; Schuman, J.S. Macular segmentation with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):2012-2017.
77. Quigley, H. Neuronal death in glaucoma. *prog retina eye res* 1999; 18: 39-57. 6. American Academy of Ophthalmology glaucoma panel. preferred practice pattern. primary open-angle glaucoma. . Preferred Practice Pattern. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology. 2005;3.
78. Schuman, J.S. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:426-458.
79. Mwanza, J.C; Oakley. J.D; Budenz, D.L; Chang, R.T; Knight, O.J; Feuer, W.J. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: Automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8323-8329.
80. Garcia-Martin, E; Bambo, M,.P; Marques, M.L, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6):454.
81. Gonzalez-Lopez, J.J, Rebolleda, G; Leal, M, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by cirrus and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Bio-med Res Int.* 2014;2014:128517.

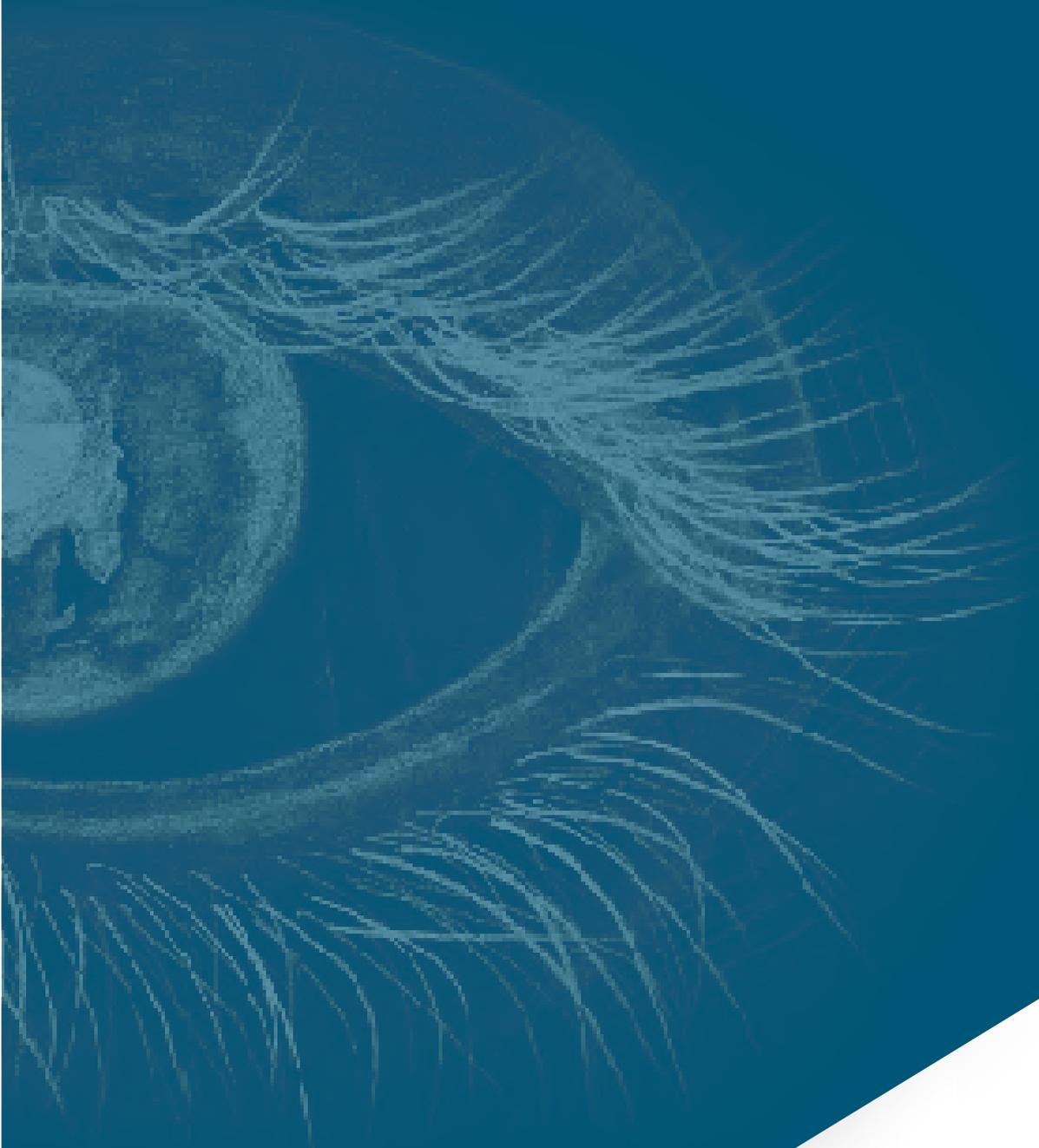
82. Koh, V.T; Tham, Y.C; Cheung, C.Y, et al. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5853-5859.
83. Mwanza, J.C; Durbin, M.K; Budenz, D.L, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7872-7879.
84. Nakano, N; Hangai, M; Nakanishi, H, et al. Macular ganglion cell layer imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2414-2426.
85. Na, J.H; Sung, K.R; Baek, S; Sun, J,H; Lee ,Y. Macular and retinal nerve fiber layer thickness: Which is more helpful in the diagnosis of glaucoma? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8094-8101.
86. Curcio, C,A; Allen, K.A. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300(1):5-25.
87. Hood, D.C; Raza, A.S; de Moraes, C.G; Liebmann, J.M; Ritch, R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* 2013;32:1-21.
88. Keltner, J.L; Johnson, C.A; Cello, K.E, et al. Classification of visual field abnormalities in the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(5):643-650.
89. Ehnes, A; Wenner, Y; Friedburg, C, et al. Optical coherence tomography (OCT) device independent intraretinal layer segmentation. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3(1):1.
90. Zeimer, R; Shahidi, M; Mori, M; Zou, S; Asrani, S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(10):1994-2001.
91. Wollstein, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(2):218-225.
92. Aulhorn, E, et al. Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Ser.*1977;14: 75-83.

93. Giovannini, A; Amato, G; Mariotti, C. The macular thickness and volume in glaucoma: An analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2002;236:34-36.
94. Aulhorn, E; H. Harms. "Early visual field defects in glaucoma." *Glaucoma*. Karger Publishers, 1967. 151-186.
95. Heijl, A; Lundqvist, L. The frequency distribution of earliest glaucomatous visual field defects documented by automatic perimetry. *Acta Ophthalmol.* 1984;62(4):658-664.
96. Kotowski, J, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96(11): 1420-1425.
97. Cifuentes-Canorea, P; Ruiz-Medrano, J; Gutierrez-Bonet, R, et al. Analysis of inner and outer retinal layers using spectral domain optical coherence tomography automated segmentation software in ocular hypertensive and glaucoma patients. *PloS One.* 2018;13(4):e0196112.
98. Garcia-Medina, J; del-Rio-Vellosillo, M; Palazón-Cabanes A, et al. 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. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93: 263-273.
99. Kim, H.J; Lee, S.Y; Park, K.H; Kim, D.M; Jeoung, J.W. Glaucoma diagnostic ability of layer-by-layer segmented ganglion cell complex by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4799-4805.
100. Lin, J.P, et al Segmental inner macular layer analysis with spectral-domain optical coherence tomography for early detection of normal tension glaucoma. *PloS One.* 2019;14(1):e0210215.
101. Nork, T.M; Ver Hoeve, J.N; Poulsen, G.L; et al. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(2):235-245.
102. Parra-Blesa, A; Sanchez-Alberca, A; Garcia-Medina, J.J. Clinical-evolutionary staging system of primary open-angle glaucoma using optical coherence tomography. *J Clin Med.* 2020;9(5):1530

103. Prabhakar, B; Singh, R.K; Yadav. K.S; Artificial intelligence (AI) impacting diagnosis of glaucoma and understanding the regulatory aspects of AI-based software as medical device. *Comput Med Imaging Graphics*. 2021;87:101818.
104. Wu, Y; Szymanska, M; Hu, Y, et al. Measures of disease activity in glaucoma. *Biosens Bioelectron*. 2022;196:113700.
105. Londhe VY, Bhasin B. Artificial intelligence and its potential in oncology. *Drug Discov Today*. 2019;24(1):228-232.
106. Lu, W, et al. Applications of artificial intelligence in ophthalmology: General overview. *Journal of ophthalmology*. 2018;2018.
107. Li JO, et al. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100900.
108. Filice, R.W; Frantz, S.K. Effectiveness of deep learning algorithms to determine laterality in radiographs. *J Digital Imaging*. 2019;32(4):656-664.
109. An, G; Omodaka, K; Hashimoto, K, et al. Glaucoma diagnosis with machine learning based on optical coherence tomography and color fundus images. *J. Healthc. Eng*. 2019;2019.
110. Yousefi, S; Kiwaki, T; Zheng, Y, et al. Detection of longitudinal visual field progression in glaucoma using machine learning. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:71-79.
111. Silva, FR; Vidotti, VG; Cremasco, F; Dias, M; Gomi, ES; Costa, V.P. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using spectral domain OCT and standard automated perimetry. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76:170-174.
112. Zangwill, L,M; Chan, K, Bowd, C, et al. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3144-3151.
113. Ting, D.S; Peng, L; Varadarajan, A.V, et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res*. 2019;72:100759.

114. Gómez-Valverde, J.J; Antón, A. Fatti; G, et al. Automatic glaucoma classification using color fundus images based on convolutional neural networks and transfer learning. *Biomed. Opt. Express*. 2019;10(2):892-913.
115. Diaz-Pinto, A; et al. CNNs for automatic glaucoma assessment using fundus images: An extensive validation. *Bio med. eng*. 2019;18(1):1-19.
116. Chen, X, et al. Automatic feature learning for glaucoma detection based on deep learning. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pt Iii*. 2015;9351:669-677.
117. Chen X, et al. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. 2015:715-718.
118. Sheeba, O; George, J; Rajin, P.K; Thomas, N; George, S. Glaucoma detection using artificial neural network. *Int. j. eng. technol. res* . 2014;6(2):158.
119. Li, Z; He, Y, et al. Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1199-1206.
120. Medeiros, F.A; Jammal, A.A; Thompson, A.C. From machine to machine: An OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):513-521.
121. Jammal, A.A; Thompson, A.C; Mariottoni, E.B, et al. Human vs machine: Comparing a deep learning algorithm to human gradings for detecting glaucoma on fundus photographs. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:123-131.
122. Sharma, P; Sample, P.A; Zangwill, L.M; Schuman, J.S. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(6):17-32.





9. ANEXOS

9.1 ANEXO I. DOCUMENTO EXPLICATIVO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL COMITÉ DE PROTECCIÓN DE DATOS DE POLICLÍNICA BAZA Y RESOLUCIÓN

ANEXO I. DOCUMENTO EXPLICATIVO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL COMITÉ DE PROTECCIÓN DE DATOS DE POLICLÍNICA BAZA.

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y SOLICITUD CON FINES DE INVESTIGACIÓN PARA PROTECCIÓN DE DATOS DE POLICLÍNICA BAZA

Complete los datos del cuestionario pertinentes, y remita el formulario cumplimentado a protección de datos (datos.etica@policlinicabaza.com).

DATOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL (IP, TUTOR, DIRECTOR)

Nombre y apellidos	Alfonso Para Blesa
Puesto	Oftalmólogo
Grupo de investigación	
Departamento	Oftalmología
Centro	Policlínica Baza
Teléfono de Contacto	606465914
Correo electrónico	alfonsoparrablesa@gmail.com

EQUIPO INVESTIGADOR

Nombre y apellidos	
Correo electrónico	alfonsoparrablesa@gmail.com
Rol	doctorando
Compromiso de confidencialidad	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa

Contrato de encargo del tratamiento SI NO

1. DATOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1.1. TITULO DEL PROYECTO

Desarrollo de un algoritmo para la clasificación clínico-evolutiva del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa.

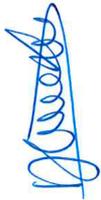
1.2. DURACIÓN:

Fecha de inicio: 2016

Fecha de terminación: 2021

1.3 FINALIDAD DEL PROYECTO:

Clasificar el glaucoma en estadios y desarrollar un algoritmo para dicha clasificación



2. TIPO DE PROYECTO (Señalar el que corresponda)

2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional (no experimental)
- Experimental
- Otros (especificar)

2.2 TIPO DE INFORMACIÓN

- Muestras biológicas de origen humano

X Registros clínicos sin pruebas biológicas, pruebas de diagnóstico no invasivo

Datos audiovisuales o de otro tipo

Datos obtenidos de encuestas, cuestionarios, entrevistas

Fotos, grabación o similares

Pruebas físicas

Evaluaciones o intervenciones psíquicas

Proyectos educativos

Otros (especificar)

2.3 TIPIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Trabajo final
de grado

Trabajo
final de
master

Tesis doctoral x

1. INFORMACION SOBRE LA NECESIDAD DE CONSENTIMIENTO

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE TRATAMIENTO Y DE LOS DATOS PERSONALES RECOGIDOS

Identificabilidad de los datos personales ¿cómo se va a proceder?	<input type="checkbox"/> Se requieren sólo datos de identificación para el consentimiento para participar en la investigación. Se conservan en un fichero.
---	--

Alubani

	<p><input type="checkbox"/> Se requiere acceso a datos personales</p> <p>X Se anonimizan los datos No es posible identificar a la persona</p> <p><input type="checkbox"/> Se seudonimizan los datos: Se asigna un código no identificativo ni identificable a cada sujeto, de forma que la identificación posterior es posible.</p>
Finalidad del tratamiento de los datos. Indicar los fines que justifican el tratamiento o la cesión de los datos y usos desde el punto de vista del consentimiento obtenido	<p>X Investigación científica (fines científicos, históricos, estadísticos)</p> <p><input type="checkbox"/> Encuestas sociológicas y opinión</p> <p>x Publicaciones</p> <p>x Educación</p> <p><input type="checkbox"/> Investigación epidemiológica y actividades análogas</p> <p>X Gestión y control sanitario</p> <p>X Prevención de riesgos laborales</p> <p>X Acción a favor colectivos vulnerables</p> <p>X Servicios sociales</p> <p>Otros (especificar)</p>
Base legal para el uso de los datos personales	<p>X Consentimiento informado de la persona interesada o su representante legal</p> <p><input type="checkbox"/> Ejecución de un contrato o convenio o aplicación de medidas precontractuales</p>

	<input checked="" type="checkbox"/> Cumplimiento de una obligación legal. Ley de protección de datos <input type="checkbox"/> Cumplimiento de una misión de interés público <input type="checkbox"/> Protección de intereses vitales <input type="checkbox"/> Investigación histórica, científica o estadística <input type="checkbox"/> Tratamiento de una categoría especial de datos <input type="checkbox"/> Otros:/
Participan varios organismos o partners en el proyecto	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Otra Universidad <input type="checkbox"/> Una asociación (estudiantes) <input type="checkbox"/> Otra administración <input type="checkbox"/> Instituto de investigación <input type="checkbox"/> Otra entidad privada empresarial <input type="checkbox"/> Empresa privada <input type="checkbox"/> Otro equipo de investigación <input type="checkbox"/> Otra persona física <input type="checkbox"/> Indique la identidad y datos de contacto
Duración del tratamiento de los datos (expresado en años, meses y días):	<input type="checkbox"/> Días <input type="checkbox"/> Semanas <input type="checkbox"/> Meses <input checked="" type="checkbox"/> Años
Ámbito geográfico del tratamiento (local, regional, nacional, internacional)	Local

Categorías de datos personales objeto de tratamiento

Datos identificativos

- Nombre y apellidos
- Lugar de nacimiento
- Número de hijos
- X Fecha de nacimiento
- Estado civil
- Nacionalidad
- X Sexo
- Lengua materna
- X Edad

Datos de categorías especiales:	Religión u opiniones religiosas <input type="checkbox"/> Creencias o creencias filosóficas <input type="checkbox"/> Origen étnico o racial X Datos relativos a la salud X Vida y orientación sexual <input type="checkbox"/> Datos de violencia de género o malos tratos <input type="checkbox"/> Datos biométricos <input type="checkbox"/> Datos genéticos obtenidos de análisis de muestras biológicas <input type="checkbox"/> Otros:
Colectivo al que pertenecen los datos.	Menores de edad <input type="checkbox"/> Mayores de edad X Mayores y menores de edad <input type="checkbox"/>



<p>Colectivo del que proceden los datos. Indicar las personas físicas o jurídicas cuyos datos conforman el fichero</p>	<p><input type="checkbox"/> Personas con algún tipo de dificultad de aprendizaje</p> <p><input type="checkbox"/> Personas con algún tipo de enfermedad, diversidad funcional o discapacidad física/mental</p> <p><input type="checkbox"/> Personas en situación de emergencia</p> <p><input type="checkbox"/> Personas con alguna relación de dependencia con los investigadores o con los resultados de la investigación (miembros del staff, trabajadores)</p> <p><input type="checkbox"/> Personal investigador</p> <p><input type="checkbox"/> Clientes</p> <p>X Pacientes</p> <p><input type="checkbox"/> Estudiantes</p> <p><input type="checkbox"/> PAS</p> <p>Otros: (especificar)</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna característica</p>
<p>Procedencia de los datos</p>	<p>X Del propio interesado o un representante legal</p> <p>Otras personas físicas</p> <p>Administraciones públicas</p> <p>Entidades privadas</p> <p>Fuentes accesibles al público</p> <p>Registros públicos</p>
<p>Soporte utilizado para la obtención de los datos</p>	<p>Papel</p> <p>X Soporte informático</p> <p>Vía telemática</p>

Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa

	otros
Categoría de personas interesadas	El número de sujetos afectados (es decir, cuantos van a ser objeto de este tratamiento) <input checked="" type="checkbox"/> X de 0 a 10.000 <input type="checkbox"/> de 10.000 a 100.000 <input type="checkbox"/> + de 100.000
Usos de actividades del tratamiento	<input checked="" type="checkbox"/> X Cifrado Comunicación Conservación Consulta Cotejo Destrucción Difusión Registro Supresión Seudonimización Disociación Estructuración Extracción Modificación Perfilado o elaboración de perfiles Recogida Tratamientos ocasionales Otros:
Comunicación. Categorías de destinatarios.	<input type="checkbox"/> Repositorios open data <input checked="" type="checkbox"/> X Revistas científicas

Augusta

	<input type="checkbox"/> Empresas que contratan servicios de investigación <input type="checkbox"/> Biobancos
Sistema de tratamiento	<input type="checkbox"/> Manual <input type="checkbox"/> Automatizado <input type="checkbox"/> Ambos
TRATAMIENTO DE RIESGOS	
Almacenamiento de los datos. Indicar la forma y condiciones del almacenamiento	
Soportes del tratamiento (hardware, software, redes, dispositivos inteligentes, reconocimiento facial...)	<input checked="" type="checkbox"/> Base de datos/ordenador personal o institucional/ubicación del equipo
Se utiliza documentación en papel para tratar datos personales	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
Se custodia bajo llave	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Se destruye de forma confidencial	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Se guarda con un registro de acceso	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Se da algún otro tratamiento al papel distinto de los anteriores? Indíquelo	
MEDIDAS DE SEGURIDAD	
Medidas técnicas y organizativas	<input type="checkbox"/> Copias de los datos <input type="checkbox"/> Minimización de los datos

A. Muñoz

Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa

	<input type="checkbox"/> Cifrado o codificación de la información <input checked="" type="checkbox"/> Anonimización
Mecanismos previstos para asegurar la confidencialidad, privacidad y protección de datos durante la ejecución del proyecto y tras su finalización. ¿Puede llevar un acceso no autorizado a los datos personales?	<input type="checkbox"/> cifrado de bases de datos, <input type="checkbox"/> disociación, <input checked="" type="checkbox"/> anonimización, <input type="checkbox"/> seudonimización <input type="checkbox"/> mecanismos de control de acceso <input type="checkbox"/> segmentación de la red

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTOS

- Cómo se ha identificado, invitado y reclutado a los participantes (justificar que no se ha coaccionado la libertad de los participantes).

Información del estudio detallado y consentimiento informado.

- Información y consentimiento (indicar el consentimiento/s que se van a solicitar por parte del Equipo investigador

Consentimiento informado para participar en la investigación

Consentimiento informado para la utilización de muestras biológicas en proyecto actual

Consentimiento para almacenar o usar muestras o datos en proyectos posteriores

Consentimiento para ceder muestras o datos a terceros

Indicar si se van a recoger consentimientos para datos de: menores, personas discapacitadas, grupos étnicos/sociales vulnerables o con características específicas

Consentimiento para realizar a la persona participante pruebas invasivas

-
- Justificar la no solicitud del consentimiento

El abajo firmante, en calidad de investigador principal de este proyecto:

- Afirma que la investigación ha respetado los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y de la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma y los derechos humanos. Los proyectos cumplen con los criterios éticos exigidos para el desarrollo de la investigación y, tal y como se propone en cada una de las memorias técnicas, conoce y cumplirá la legislación vigente de cada país donde se desarrolle dicho proyecto y otras normas reguladoras, pertinentes al proyecto, en materia de ética, atendiendo de manera a las exigencias éticas para los investigadores recogidas en la Carta Europea del Investigador y el Código de Conducta. En concreto se compromete al cumplimiento de la normativa española aplicable: la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 14/2007 de investigación biomédica, además del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (RGPD), la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y garantía de los derechos digitales, la Ley Orgánica 1/1982, de protección civil del derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen y toda la normativa de desarrollo de las mismas.
- Declara que toda la información que figura en este documento es veraz.
- Se compromete a informar a los responsables de cualquier modificación relevante que se produzca durante la tramitación del expediente que pudiera afectar a la decisión de este.

Fdo. El investigador responsable





ANEXO I: RESPUESTA SOLICITUD DE ESTUDIO CAPACIDAD DEL CENTRO Y PROTECCIÓN DE DATOS

POLICLÍNICA BAZA

Título del estudio: Desarrollo de un algoritmo para la clasificación por estadios clínico-evolutivos del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa.

Solicitud presentada por: Alfonso Parra Blesa, Área de oftalmología.

Se le comunica al interesado mediante este escrito la aceptación de su solicitud de estudio propuesto, así como constancia de la capacidad de estas instalaciones para llevarlo a cabo el estudio y cumplir con el protocolo de protección de datos.

Baza 25 de marzo del 2016

Firmado Dr. Manuel Rodríguez Orduña
Responsable de Gerencia y Medicina del Trabajo.

9.2 ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

Se me ha invitado a participar en un estudio para buscar una clasificación del glaucoma y forma de acceder a esa clasificación. Este estudio usará datos míos bajo estricto anonimato, no hay material biológico, no es invasivo ni alterará mi integridad física.

He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi consentimiento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.

Yo,,
Con DNI, de nacionalidad.....,

Mayor de edad, con domicilio en:,
....., consiento en participar en la investigación llamada: Desarrollo de un algoritmo para la clasificación clínico-evolutiva del glaucoma primario de ángulo abierto mediante SD-OCT y su correlación con la mácula glaucomatosa.

- He sido informado de los objetivos de la investigación.
- Corresponde a la sección en donde se firma el Consentimiento.
- Incluye información clara y precisa de la investigación, relativa al propósito del estudio, modalidad de participación, riesgos y beneficios, voluntariedad, derecho a conocer los resultados, derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, derecho a conocer los resultados, confidencialidad y control supervisado por los responsables de la protección de datos del centro.

9.3 ANEXO III. MODELO DE INFORME FACILITADO A LOS PACIENTES

INFORME EXPLICATIVO PARA LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO DEL GLAUCOMA

Está usted siendo informado del estudio iniciado en esta consulta de oftalmología, dicho estudio trabajará con pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y pacientes sin glaucoma. Le invitamos a formar parte una vez que usted acepte previa información detallada.

Usted debe saber:

- Le voy a explicar el estudio y usted puede interrumpirme en cualquier momento planteando las cuestiones que estime oportunas.
- Este estudio **no está patrocinado** por persona ni empresa, así como tampoco tendrá beneficio económico para el investigador, al que en adelante llamaremos doctorando.
- Usted como paciente de esta consulta **puede negarse** a participar en este momento o incluso una vez iniciado el estudio sin que por ello sea un motivo para variar la relación con este centro **ni usted se sienta afligido o condicionado** a seguir.
- Para usted no supondrá ninguna carga económica.
- Sus datos **personales y los datos clínicos del estudio** serán **anonimizados** automáticamente de forma irreversible una vez entre en el estudio, ello no implica que usted pierda su historia clínica.
- La exploración que se realizará será **la misma** que en **exploraciones habituales** de un paciente con glaucoma sólo que los datos obtenidos pasarán a una tabla Excel anonimizada para el tratamiento estadístico.
- Ninguna prueba es invasiva ni trabajaremos con muestras biológicas.
- Cumpliremos la ley de protección de datos y usted puede abandonar el estudio en cualquier momento.
- Para cualquier duda estaré a su disposición en el teléfono 958-860866.

