

Paula Casas Pascual

Síndrome de apnea-hipopnea  
obstructiva del sueño: descripción  
y análisis de hallazgos  
tomográficos y campimétricos

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Cristóbal Bescós, José Ángel  
Vicente González, Eugenio  
Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

---

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

**SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA  
DEL SUEÑO: DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE  
HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y  
CAMPIMÉTRICOS**

Autor

**Paula Casas Pascual**

Director/es

Cristóbal Bescós, José Ángel  
Vicente González, Eugenio  
Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2014



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia  
**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA  
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO,  
DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE  
HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y  
CAMPIMÉTRICOS**

PRESENTADA POR

**Paula Casas Pascual**

DIRIGIDA POR

**Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo**  
**Dr. José Ángel Cristóbal Bescós**  
**Dr. Eugenio Vicente Gonzalez**

ZARAGOZA, 2014

---





**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
*Departamento de Cirugía, Ginecología y  
Obstetricia*





**La autora manifiesta no tener ningún interés comercial ni vínculo económico con los medios técnicos empleados en la realización de este trabajo.**



# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cristóbal, por darme alas para crecer profesionalmente.

Al Dr. Ascaso, por su tesón y eficiencia incomparables.

Al Dr. Vicente y la Dra. Tejero-Garcés, porque sin ellos este proyecto no hubiera sido posible.

A María Ángeles Pascual, por su colaboración en el proyecto.

A mis antiguos y presentes compañeros del hospital, por su apoyo y enseñanzas.

A todos los pacientes que participaron en el estudio.

A Lucas, por ser mi refugio.

A mi madre, por su generosidad y dedicación infinitas.

A mi familia, gracias.

*Es de importancia para quien desee  
alcanzar una certeza en su  
investigación, el saber dudar a  
tiempo.*

*Aristóteles*

---

# ÍNDICES Y ABREVIATURAS



<b>1.</b>	<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
<b>7.1</b>	<b>Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño</b>	<b>21</b>
7.1.1	<i>Definiciones</i>	21
7.1.2	<i>Epidemiología</i>	22
7.1.3	<i>Fisiopatología</i>	23
7.1.4	<i>Clínica</i>	25
7.1.5	<i>Alteraciones cerebrales en el SAHOS</i>	26
7.1.6	<i>Alteraciones oftalmológicas en el SAHOS</i>	28
7.1.7	<i>Diagnóstico y clasificación</i>	30
<b>7.2</b>	<b>La retina</b>	<b>33</b>
7.2.1	<i>Estructura de la retina</i>	33
7.2.2	<i>Fotorreceptores</i>	34
7.2.3	<i>Células ganglionares</i>	34
7.2.4	<i>Soporte vascular de la retina</i>	35
<b>7.3</b>	<b>Vía óptica</b>	<b>38</b>
7.3.1	<i>Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)</i>	38
7.3.2	<i>El nervio óptico</i>	38
7.3.3	<i>Quiasma óptico</i>	41
7.3.4	<i>Cintillas ópticas</i>	41
7.3.5	<i>Cuerpo geniculado externo</i>	41
7.3.6	<i>Radiaciones ópticas</i>	42
7.3.7	<i>Áreas visuales</i>	42
<b>7.4</b>	<b>Tomografía de coherencia óptica</b>	<b>43</b>
7.4.1	<i>Introducción</i>	43
7.4.2	<i>Bases físicas</i>	43
7.4.2.1	<i>Coherencia óptica: concepto</i>	43
7.4.2.2	<i>Tecnología del instrumento. OCT Stratus</i>	44
7.4.2.3	<i>Propiedades ópticas de los tejidos</i>	44
7.4.3	<i>Correlación anatomía-OCT</i>	45
7.4.3.1	<i>Retina</i>	45
7.4.3.2	<i>Nervio óptico (papila) y CFNR</i>	47
7.4.4	<i>OCT de dominio tiempo en la capa de fibras nerviosas de la retina</i>	47
7.4.5	<i>OCT de dominio tiempo en el nervio óptico</i>	49
7.4.6	<i>OCT dominio tiempo en el estudio de la mácula</i>	52
7.4.7	<i>Reproducibilidad</i>	54

<b>7.5</b>	<b>Perimetría</b>	<b>56</b>
7.5.1	<i>Introducción y fundamentos</i>	56
7.5.2	<i>Tipos de perimetría</i>	56
7.5.3	<i>Selección de la prueba (perimetría HUMPHREY®): estrategia y patrón. Estímulo.</i>	57
7.5.4	<i>Interpretación de resultados (perimetría Humphrey®)</i>	58
7.5.4.1	Índices de fiabilidad	58
7.5.4.2	Mapas	59
7.5.4.1	Índices globales del campo visual	59
<b>7.6</b>	<b>Correlación campimetría-tomografía de coherencia óptica</b>	<b>62</b>
<b>7.7</b>	<b>Estado actual de la cuestión</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>71</b>
<b>8.1</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>71</b>
<b>8.2</b>	<b>Material</b>	<b>71</b>
8.2.1	<i>Sujetos</i>	71
8.2.1.1	Grupo de investigación	71
8.2.1.2	Grupo control	71
8.2.1.3	Criterios generales	72
<b>8.3</b>	<b>Métodos</b>	<b>73</b>
8.3.1	<i>Diseño del estudio</i>	73
8.3.2	<i>Protocolo de exploración</i>	73
8.3.3	<i>Campimetría</i>	74
8.3.4	<i>Tomografía de coherencia óptica</i>	75
<b>9.</b>	<b>RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>79</b>
<b>10.</b>	<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>85</b>
<b>11.1</b>	<b>Análisis descriptivo de la población inicial a estudio</b>	<b>85</b>
<b>11.2</b>	<b>Causas de exclusión del estudio</b>	<b>85</b>
11.2.1	<i>Casos</i>	85
11.2.2	<i>Controles</i>	86
<b>11.3</b>	<b>Primer análisis : descripción del grupo a estudio: SAHOS</b>	<b>87</b>
<b>11.4</b>	<b>Segundo análisis : descripción del grupo controles</b>	<b>89</b>
<b>11.5</b>	<b>Tercer análisis : SAHOS vs controles</b>	<b>90</b>
11.5.1	<i>Diferencias demográficas</i>	90
11.5.1.1	Edad	90
11.5.1.2	Sexo	90
11.5.1.3	IMC	91
11.5.1.4	HTA	91
11.5.1.5	Diabetes	92
11.5.1.6	Tabaco	93
11.5.2	<i>Análisis de presión intraocular y parámetros maculares.</i>	94
11.5.3	<i>Análisis de los parámetros del nervio óptico (NO)</i>	96



11.5.4	<i>Análisis de parámetros del campo visual</i>	98
<b>11.6</b>	<b>Cuarto análisis: división según gravedad del grupo SAHOS</b>	<b>103</b>
11.6.1	<i>Análisis descriptivo del IAH según gravedad.</i>	103
11.6.2	<i>Edad</i>	103
11.6.3	<i>Análisis de presión intraocular y parámetros maculares</i>	104
11.6.4	<i>Parámetros del nervio óptico</i>	111
11.6.5	<i>Parámetros del campo visual</i>	116
<b>11.7</b>	<b>Quinto análisis: correlaciones entre variables oftalmológicas-sistémicas en el grupo SAHOS</b>	<b>120</b>
<b>11.8</b>	<b>Sexto análisis: correlaciones entre variables oftalmológicas funcionales y estructurales en el grupo SAHOS</b>	<b>122</b>
<b>12.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>127</b>
12.1	Discusión sobre las características demográficas de las poblaciones a estudio	127
12.2	Discusión sobre la variable PIO	128
12.3	Discusión sobre los parámetros maculares	129
12.4	Discusión sobre los parámetros del nervio óptico	132
12.4.1	<i>Tercer análisis: SAHOS vs controles</i>	132
12.4.1	<i>Cuarto análisis: división de SAHOS según gravedad</i>	134
12.5	Discusión sobre los parámetros del campo visual	135
12.6	Discusión sobre la correlación entre variables sistémicas y oftalmológicas	137
12.7	Discusión sobre la correlación entre variables oftalmológicas estructurales y funcionales	138
12.8	Discusión sobre la validez de la OCT como predictor de severidad del SAHOS	139
12.9	Limitaciones del estudio	140
<b>13.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>143</b>
<b>14.</b>	<b>DIFUSIÓN CIENTÍFICA</b>	<b>147</b>
<b>16.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>151</b>
16.1	Anexo I. Divulgación científica	151
16.2	Anexo II. Consentimiento informado	161
<b>17.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>165</b>

# 1. ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas de la población inicial, casos y controles	85
<b>Tabla 2.</b> Distribución de frecuencias del grupo SAHOS	87
<b>Tabla 3.</b> Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en el grupo SAHOS	88
<b>Tabla 4.</b> Distribución de frecuencias en el grupo CONTROLES	89
<b>Tabla 5.</b> Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en el grupo CONTROLES	89
<b>Tabla 6.</b> Comparación edad media entre grupos.	90
<b>Tabla 7.</b> Tabla de Contingencia Sexo vs Grupo	90
<b>Tabla 8.</b> Estimación de riesgo respecto a SEXO	91
<b>Tabla 9.</b> Comparación de IMC medio entre grupos.	91
<b>Tabla 10.</b> Tabla de Contingencia HTA vs Grupo	92
<b>Tabla 11.</b> Tabla de Contingencia Diabetes vs Grupo	92
<b>Tabla 12.</b> Tabla de Contingencia tabaquismo vs Grupo	93
<b>Tabla 13.</b> Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para PIO y parámetros maculares.	94
<b>Tabla 14.</b> Comparación de medias Inter-Grupos para PIO y parámetros maculares.	95
<b>Tabla 15.</b> Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para parámetros del NO.	96
<b>Tabla 16.</b> Comparación de medias Inter-Grupos para parámetros del NO.	97
<b>Tabla 17.</b> Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para parámetros de CV.	99
<b>Tabla 18.</b> Comparación de medias Inter-Grupos	100
<b>Tabla 19.</b> Estadísticos descriptivos por grupos de severidad del SAHOS.	103
<b>Tabla 20.</b> Comparación edad media entre grupos divididos según severidad.	103
<b>Tabla 21.</b> Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros maculares.	104
<b>Tabla 22.</b> Comparación nivel medio entre grupos de severidad para variables maculares.	106
<b>Tabla 23.</b> Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.	109
<b>Tabla 24.</b> Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros del NO.	111
<b>Tabla 25.</b> Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (CFNR Thickness Analysis, ANOVA).	112
<b>Tabla 26.</b> Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.	113

<b>Tabla 27.</b> Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis).	114
<b>Tabla 28.</b> Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis, ANOVA).	115
<b>Tabla 29.</b> Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis, Kruskal-Wallis).	116
<b>Tabla 30.</b> Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros de CV.	117
<b>Tabla 31.</b> Comparación nivel medio por grupos de severidad para parámetros de CV (ANOVA).	118
<b>Tabla 32.</b> Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.	119
<b>Tabla 33.</b> Correlación lineal de Pearson entre IAH y variables oftalmológicas significativas	120
<b>Tabla 34.</b> Modelos de correlación entre IAH y variables campimétricas expresadas en dB significativas.	121
<b>Tabla 35.</b> Correlación lineal de Pearson entre variables oftalmológicas estructurales y funcionales.	122
<b>Tabla 36.</b> Modelos de correlación estructura-función del nervio óptico y campo visual.	123

## 2. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Algoritmo diagnóstico del SAHOS propuesto por el consenso Nacional sobre el SAHOS	32
<b>Figura 2.</b> OCT Stratus modelo 3000 (Carl ZeiSS Meditec) empleado en el estudio.	43
<b>Figura 3.</b> Corte tomográfico lineal macular.	46
<b>Figura 4.</b> Corte tomográfico lineal papilar.	47
<b>Figura 5.</b> Protocolo de análisis de espesor de peripapilar de la CFNR en la OCT: “RNFL Thickness average both eyes”.	48
<b>Figura 6.</b> "Individual Radial Scan Analysis" incluido dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano	50
<b>Figura 7.</b> "Optic Nerve Head Analysis Results" incluido dentro del "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano.	51
<b>Figura 8.</b> Corte tomográfico foveal en un sujeto sano.	53
<b>Figura 9.</b> Protocolo de análisis de espesor y volumen macular mediante OCT: “Macular Thickness/Volume Tabular”.	54
<b>Figura 10.</b> Campimetría	61
<b>Figura 11.</b> Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Garway-Heath y cols.	62
<b>Figura 12.</b> Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Tomado de Ferreras y cols.	63
<b>Figura 13.</b> Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Cheng y cols.	64
<b>Figura 14.</b> Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Casas y cols.	64
<b>Figura 15.</b> Diferencia de medias significativas CFNR cuadrante nasal y Disc área	98
<b>Figura 16.</b> Diferencias de medias significativas en el parámetro SM del CV	101
<b>Figura 17.</b> Diferencias de medias significativas en las divisiones del CV	101
<b>Figura 18.</b> Diferencia de medias significativas en DM del campo visual	102
<b>Figura 19.</b> Representación gráfica de los parámetros maculares, media $\pm$ 1 error típico.	109
<b>Figura 20.</b> Representación gráfica de los parámetros del NO (CFNR Thickness Analysis), media $\pm$ 1 error típico.	113
<b>Figura 21.</b> Gráfico de correlación entre IAH y SIM.	121
<b>Figura 22.</b> Representación gráfica media $\pm$ 1 error típico de las variables maculares.	130
<b>Figura 23.</b> Representación gráfica media $\pm$ 1 error típico del grosor de la CFNR peripapilar.	135

### 3. ABREVIATURAS

- IAH:** índice de apnea-hipopnea
- ANR:** anillo neurorretiniano
- C/D:** cup/disc (excavación/disco).
- CFNR:** capa de fibras nerviosas de la retina
- CV:** campo visual
- DM:** desviación media
- DSM:** desviación estándar de la media
- EPR:** epitelio pigmentario retiniano
- HIRW:** horizontal integrated rim area
- IIM:** inferior inner macula
- IMC:** índice de masa corporal
- IOM:** inferior outer macula
- MACULAR vol:** volumen macular
- NIM:** nasal inner macula
- NO:** nervio óptico
- NOM:** nasal outer macula
- OCT:** tomografía de coherencia óptica
- PIO:** presión intraocula
- PSG:** polisomnografía
- RNM:** resonancia nuclear magnética
- SAHOS:** síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño
- SNC:** sistema nervioso central
- SIM:** superior inner macula
- SM:** sensibilidad media
- SOM:** superior outer macula
- TIM:** temporal inner macula
- TOM:** temporal outer macula
- TRS:** trastornos respiratorios del sueño
- VAS:** vía aérea superior
- VFI:** visual field index
- VIRA:** vertical integrated rim area



# JUSTIFICACIÓN DEL TEMA





## 4. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), descrito inicialmente por Guilleminault y cols en 1973<sup>1</sup>, se define como la presencia de episodios recurrentes de limitación del flujo aéreo durante el sueño, como consecuencia de una obstrucción de la vía aérea superior<sup>2</sup>. Forma parte de un amplio grupo de alteraciones conocido como trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Éstos, abarcan desde el ronquido simple o habitual, hasta procesos más complejos como el SAHOS, en el que se centra el presente estudio. Su prevalencia en adultos se estima en un 3 a 7%, siendo el grupo etario más afectado el de 30 a 60 años<sup>3</sup>. Su prevalencia es entre dos y tres veces mayor en varones, a pesar de que tras la menopausia la incidencia en mujeres aumenta considerablemente<sup>4</sup>.

Varios estudios desarrollados en los años noventa estiman la prevalencia del SAHOS en un 4-6% para los varones adultos, un 2-4% para las mujeres y un 3% en los niños<sup>5</sup>. Sin embargo, y dado que los estudios de prevalencia del síndrome son relativamente antiguos y que existe una estrecha relación entre SAHOS y obesidad, lo cual hace que sus cifras se incrementen de manera paralela, se considera que puede llegar a afectar al 15-20% de la población adulta actual<sup>6</sup>. Estaríamos, por tanto, ante una patología "iceberg" con un gran volumen de pacientes afectos no diagnosticados.

Los eventos responsables de la clínica presente en el paciente con SAHOS son las variaciones intermitentes de los gases arteriales, el incremento de la presión intratorácica y la fragmentación del sueño. La caída de la saturación de O<sub>2</sub>, los procesos de reoxigenación de los tejidos y el aumento de la concentración de CO<sub>2</sub> conducen a la activación del sistema adrenérgico, mecanismos proinflamatorios y estrés oxidativo entre otros. Las vías biológicas implicadas tendrán repercusiones cardiovasculares, neuropsiquiátricas y metabólicas<sup>7</sup>. Los pacientes con SAHOS presentan una amplia constelación de comorbilidades que acompañan al síndrome ventilatorio, y por tanto, es complicado determinar el peso específico que supone la alteración del sueño frente a otras causas. No obstante, en las últimas décadas diversos estudios han asociado el SAHOS a patologías de gran importancia vital como el síndrome isquémico coronario o el accidente cerebrovascular<sup>8-14</sup>. La gravedad de las consecuencias cardio-respiratorias, así como el gasto socio sanitario derivado del diagnóstico y tratamiento del SAHOS y de las patologías asociadas a éste, justifican con creces la necesidad de nuevas herramientas diagnósticas que permitan una evaluación en fases precoces de la enfermedad.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método sencillo e inocuo con una alta sensibilidad y especificidad que permite obtener imágenes “in vivo”. La OCT puede acercarnos a los cambios anatomopatológicos que se producen en el espesor de la mácula y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) derivados de la hipoxia crónica acontecida en los pacientes con trastorno obstructivo. Los resultados, por tanto, podrían ser utilizados como marcador de severidad en pacientes con SAHOS, demostrando que la disfunción morfológica de la retina y el nervio óptico (NO) se correlaciona con la severidad de la hipoxia, y consiguientemente, con la alteración respiratoria presente en estos pacientes.

El campo visual (CV), por otro lado, pretende evaluar la función visual global, incluyendo las funciones de procesamiento visual desde el globo ocular hasta el córtex visual, ofreciéndonos, por tanto, una evaluación adecuada de las repercusiones funcionales que el SAHOS pudiera desencadenar.

La ventana que la retina y el nervio óptico ofrecen hacia el sistema nervioso central (SNC) posibilita un acceso fácil e inocuo para analizar el efecto que las alteraciones respiratorias crónicas suponen en el paciente con SAHOS. Por tanto, creemos que nuestro estudio puede aportar datos y conclusiones de interés, permitiendo estimar la utilidad de la OCT en la evaluación de las estructuras oculares como posibles marcadores biológicos de daño axonal cerebral.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 5. HIPÓTESIS

### Hipótesis nulas ( $H_0$ )

1. No existen diferencias en el grosor peripapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), ni en el grosor y volumen macular, ni en los parámetros morfométricos de la cabeza de nervio óptico, medidos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) entre los pacientes afectados de SAHOS y los controles sanos.
2. No existen diferencias en la sensibilidad del campo visual ni en los índices de función visual determinados mediante campimetría entre los pacientes afectados de SAHOS y los controles sanos.

### Hipótesis alternativa ( $H_1$ )

De rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa se desglosaría en las siguientes hipótesis operativas:

1. Existe una disminución del grosor y volumen macular en pacientes con SAHOS.
2. Existe una disminución del grosor de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes afectados de SAHOS.
3. Existe un aumento en el tamaño de la excavación de la cabeza del nervio óptico en pacientes SAHOS.
4. Existe una alteración de la sensibilidad visual cuantificable mediante campimetría computerizada en los pacientes con SAHOS.
5. Existe una relación entre la disminución del espesor de la CFNR y del volumen macular, medido por OCT y la gravedad del SAHOS. Por tanto, la OCT es una herramienta útil como marcador de severidad en los pacientes con SAHOS.
6. Existe una relación entre la alteración funcional cuantificada mediante campimetría y el grado de severidad del SAHOS.
7. Existe una correlación entre los parámetros funcionales campimétricos y los parámetros estructurales del nervio óptico en los pacientes con SAHOS.



## 6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Planteamos los siguientes cuatro objetivos en nuestro estudio:

1. Comparar el espesor y volumen maculares, los parámetros morfológicos de la cabeza de nervio óptico y el espesor peripapilar de la CFNR de pacientes con SAHOS con los mismos parámetros obtenidos en un grupo control.
2. Determinar si existe una relación entre las alteraciones del espesor de la mácula y de la CFNR a nivel peripapilar con la gravedad del trastorno obstructivo. Y valorar por tanto, si la OCT es una herramienta útil como marcador de severidad en pacientes con SAHOS.
3. Determinar la alteración funcional visual en pacientes con SAHOS mediante campimetría computerizada. Y comparar estos resultados con los de un grupo control.
4. Determinar si existe una relación entre las alteraciones del campo visual con la gravedad del trastorno obstructivo.





# INTRODUCCIÓN



## 7. INTRODUCCIÓN

### 7.1 SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El Grupo Nacional de Consenso, define el SAHOS como el conjunto de signos y síntomas que se producen como consecuencia de episodios repetidos de obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. La principal consecuencia del colapso de la vía aérea es la no entrada de oxígeno durante el sueño, que provoca una caída en la saturación de la hemoxihemoglobina con despertares transitorios, lo que conduce a un sueño no reparador. Si se prolonga en el tiempo, el estado crónico de hipoxemia conllevará graves consecuencias para el paciente.

Con la recomendación, desde el año 2005, por el Grupo Nacional de Consenso, de utilizar el término SAHS en lugar de SAOS, se pretende englobar el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño con la hipopnea, causa también de hipoxia, así como el origen periférico del trastorno (u obstructivo) con el central. Centraremos nuestro estudio en pacientes con Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño de causa obstructiva, asumiendo por tanto el término SAHOS como el que mejor se ajusta al presente estudio.

#### 7.1.1 DEFINICIONES

La **apnea** se define como una ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria, demostrada mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo, de más de 10 segundos de duración. La clasificamos de acuerdo con la presencia o no de estímulo central en dos tipos<sup>2</sup>:

-Apnea central, en la que el estímulo del centro respiratorio está abolido, no existiendo esfuerzo toraco-abdominal. Definida como la ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria (detectada mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.

-Apnea obstructiva: existe esfuerzo ventilatorio secundario a la oclusión de la vía aérea. Definida como la ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria (detectada mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de más 10 segundos de

duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.

-Apnea mixta, suele comenzar como una apnea central, y continúa con un componente obstructivo.

La **hipopnea** es una reducción de la amplitud de la señal respiratoria discernible, es decir, entre un 30% y un 90%, de más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación ( $\geq 3\%$ ) y/o un microdespertar (arousal) en el electroencefalograma.

El término anglosajón **arousal** equivale al término microdespertar y se define como un cambio brusco en la frecuencia electroencefalográfica que debe durar más de tres segundos, y debe producirse después de un periodo de al menos 10 segundos de sueño ininterrumpido en cualquier fase<sup>15</sup>. Pueden ser provocados por estímulos químicos, como cambios del CO<sub>2</sub>, y por estímulos mecánicos, como movimientos torácicos. Aunque se han dado diversas definiciones en la literatura, en general, podemos definir “*arousal completo*” cuando coexisten evidencia electroencefalográfica y estado de consciencia. En el “*arousal incompleto*” encontramos evidencia electroencefalográfica pero no consciencia. Estos microdespertares inducen la interrupción y alteración de la estructura del sueño.

### **7.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de SAHOS sintomático en adultos ha sido establecida entre un 3 y un 7%<sup>3</sup>, elevándose hasta un 24% en hombres y un 9% en mujeres en el caso del SAHOS asintomático. Los estudios realizados en nuestro medio estiman que cerca del 25% de la población general adulta española en edades medias tiene un IAH anormal, y que, como mínimo, un millón doscientas mil personas padecen un SAHOS clínicamente relevante susceptible de tratamiento con CPAP. Sin embargo, apenas un 10% de todos ellos han sido diagnosticados y tratados<sup>16</sup>. La accesibilidad al diagnóstico, complicada en muchas áreas geográficas, debido a la escasez de unidades especializadas en el estudio del sueño, es uno de los factores principales que afectan a la baja tasa diagnóstica de esta patología<sup>16,17</sup>.

La prevalencia de SAHOS aumenta con la edad, donde existe mayor flaccidez, peso e incidencia de EPOC, estabilizándose aproximadamente hacia la séptima década de la vida. Un 70% de los SAHOS tienen obesidad, con un índice de masa corporal (IMC) superior al ideal en un 20%. En pacientes con el mismo IMC, la aparición de SAHOS es más precoz y grave en hombres que en mujeres, pero ante un mismo grado de SAHOS, la mujer tiende a ser más obesa. Todo esto es

debido a la distribución grasa (androide o ginoide) producida por las hormonas sexuales. Esta diferencia entre sexos se hace menor conforme ellas alcanzan el climaterio, de manera que la relación hombre/mujer en el SAHOS es de 2-3/1 para edades medias mientras que esta relación tiende a hacerse de 1/1 a partir de la menopausia<sup>4</sup>.

Los antecedentes patológicos del paciente también influyen en la mayor o menor incidencia del síndrome. Las alteraciones craneofaciales como retrognatia, micrognatia o macroglosia presentan con mayor frecuencia trastornos respiratorios del sueño. Igualmente ocurrirá en procesos que favorezcan una obstrucción en la vía aérea, tales como las enfermedades por infiltración o hipertrofia del tejido linfoide. La toma de alcohol o fármacos, que favorecen la hipotonía muscular faríngea, también influyen en la aparición o empeoramiento del SAHOS<sup>18,19</sup>.

Varios estudios demuestran la existencia de agregación familiar. El riesgo de padecer SAHOS en un paciente con familiares afectos es de 1,3 a 1,6 veces el riesgo de pacientes sin antecedentes familiares, y el de un paciente con más de tres familiares afectos, es de 2-4 veces el de un paciente sin antecedentes<sup>20</sup>. Además, debemos añadir la predisposición genética existente para los factores asociados antes mencionados, tales como la obesidad, estructura craneofacial o el control respiratorio<sup>21</sup>.

Encontramos una gran cantidad de comorbilidades asociadas al SAHOS, así como una mayor tasa de accidentes de tráfico<sup>22,23</sup> y un exceso de mortalidad<sup>24,25</sup>. Recientes estudios han demostrado que no diagnosticar y por tanto, no tratar a los pacientes con SAHOS supone un consumo de recursos dos o tres veces mayor que el de la población sin el trastorno<sup>26,27</sup>. Considerando las complicaciones médicas del SAHOS, así como las repercusiones socio-laborales y su negativo impacto en la calidad de vida y supervivencia; se afirma que esta enfermedad es un problema de salud pública que obliga al médico a identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento.

### **7.1.3 FISIOPATOLOGÍA**

La orofaringe –única zona de la vía aérea superior (VAS) que carece de elementos rígidos de sostén- es colapsable para permitir la fonación y la deglución; por eso esta patología es exclusiva de la especie humana<sup>28</sup>.

Las funciones de la faringe se logran por la acción de varios grupos musculares que trabajan coordinadamente. Durante la inspiración, aparece una presión subatmosférica negativa intrafaríngea, la cual deberá ser contrarrestada por los músculos dilatadores y abductores para evitar el colapso. En pacientes normales, durante el sueño se producen modificaciones en el calibre de la VAS debidas a una hipotonía de los músculos dilatadores de la faringe y a una respuesta ventilatoria disminuida ante la hipoxia e hipercapnia, pero sin llegar a producir limitación del flujo.

La fisiopatología del SAHOS es multifactorial y compleja, pues factores anatómicos y funcionales se entrelazan dando como resultado este síndrome.

**FACTORES ANATÓMICOS.** Cualquier alteración estructural que condicione un estrechamiento provocará un aumento de la resistencia de la VAS. Aunque la obesidad supone el factor de riesgo más importante en el desarrollo del SAHOS, el aumento de la circunferencia cervical y el exceso de grasa perifaríngea también favorecen una reducción del área de sección de la vía respiratoria y una mayor colapsabilidad<sup>29,30</sup>. Factores craneofaciales ya comentados favorecerán igualmente la aparición del síndrome.

**FACTORES NEUROMUSCULARES.** Incluyen una actividad dilatadora de la función muscular de la VAS anormal y una alteración en la relación de contracción diafragma- músculos dilatadores<sup>31,32</sup>. Debemos tener en cuenta que los factores anatómicos “per se” son insuficientes para producir el colapso faríngeo durante el sueño. Es posible que el trauma generado en la VAS, secundario al colapso y apertura repetitivos, dé como resultado una alteración muscular y la pérdida de fibras nerviosas<sup>33,34</sup>.

**FACTORES NEUROVENTILATORIOS.** Los mecanismos de control ventilatorio parecen jugar un papel importante en la modulación del colapso faríngeo durante el sueño. El centro de la respiración es influenciado por quimiorreceptores centrales y periféricos en condiciones de hipercapnia e hipoxemia, incrementando el estímulo central dirigido a la vía aérea superior y disminuyendo la colapsabilidad faríngea<sup>35</sup>.

La patogenia del SAHOS podría ser el resultado de una combinación de todos los factores. Así, cuando un sujeto enfermo duerme, existe una mayor predisposición al cierre de sus vías aéreas superiores acompañada de una disminución en la respuesta neuromuscular al colapso.

Es importante tener en cuenta que el colapso se produce tanto en la inspiración debido a las presiones negativas, denominándose colapso dinámico, como en la espiración, dando lugar al colapso estático, generado sobretodo por la hipotonía muscular. El resultado es un estado de hipoxemia e hipercapnia, con estimulación de los quimiorreceptores, y un sobreesfuerzo de los músculos inspiratorios, con la consiguiente activación de los mecanorreceptores. Todo ello conducirá a una excitación del SNC, el cual produce ese microdespertar o arousal como mecanismo de defensa para que se reanude la correcta respiración.

Las alteraciones en los gases (caída de la saturación de O<sub>2</sub> y aumento de los niveles de CO<sub>2</sub>) inducen una excesiva producción de radicales libres, citoquinas proinflamatorias y moléculas de

adhesión endotelial que, mediante el desarrollo de estrés oxidativo e inflamación, favorecerán la aparición de lesión arterial y aterosclerosis<sup>7</sup>.

#### **7.1.4 CLÍNICA**

Los signos y síntomas clásicos del SAHOS incluyen signos de obstrucción de la VAS durante el sueño, insomnio e hipersomnolencia diurna, todos ellos englobados, por norma general, en el marco de la obesidad. Habitualmente, estos síntomas se desarrollan a lo largo de los años y progresan en relación al aumento de peso, edad o desarrollo de la menopausia. El ronquido es el síntoma inicial de la disfunción, siendo común a todos los trastornos respiratorios asociados al sueño. Probablemente suponga la causa mayoritaria de consulta por SAHOS y, habitualmente, es el acompañante y compañero de dormitorio del enfermo quien la realiza (por lo incómodo que resulta). Los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia media del ronquido en la población general se sitúa en torno al 32% en los varones y 21% en las mujeres<sup>36</sup>.

Podemos englobar los hallazgos clínicos más relevantes en dos niveles. Por un lado, las apneas e hipopneas condicionan hipoxia intermitente que puede condicionar la aparición de problemas cardiovasculares y por el otro, una distorsión en la arquitectura del sueño que conduce a hipersomnolencia diurna, alteraciones cognitivas y psiquiátricas.

La apnea es el evento responsable de la sintomatología presente en el paciente con SAHOS. La caída de la saturación de O<sub>2</sub>, los procesos de reoxigenación de los tejidos y el aumento de la concentración de CO<sub>2</sub> conducen a la activación del sistema adrenérgico, mecanismos proinflamatorios, disfunción endotelial, estrés oxidativo vascular, activación de mecanismos procoagulantes y disregulación metabólica<sup>37-39</sup>. En 1997 se reconoce por primera vez la importancia de descartar la apnea del sueño como un factor contribuyente en la hipertensión arterial (HTA) resistente<sup>40</sup>, siendo incluida en 2003 como la primera en la lista de causas identificables de HTA<sup>41</sup>. Asimismo, ante un paciente con un episodio cardiovascular o cerebrovascular agudo debe investigarse en la anamnesis la presencia de apneas y su posible papel como un factor agravante y/o desencadenante del episodio. El SAHOS se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica coronaria. La hipoxia y su principal consecuencia vascular, la hipertensión sistémica, aumentan -a través de un incremento en la disfunción endotelial- el riesgo de enfermedad coronaria en los SAHOS graves. También se ha establecido una relación entre la severidad del trastorno apneico y miocardiopatía dilatada idiopática y la presencia de determinadas bradiarritmias nocturnas<sup>37-39</sup>.

Un síntoma nocturno importante es el microdespertar o "arousal", el cual puede erróneamente hacer pensar a nuestro paciente que padece insomnio. Durante el sueño se repite muchas veces el

mismo ciclo: sueño, apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Los microdespertares repetidos son responsables de la fragmentación del sueño que da lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas, como la somnolencia diurna excesiva, la cual supone el síntoma cardinal del SAHOS en los pacientes adultos. Otras manifestaciones son los trastornos de la conducta y la personalidad, disminución de la memoria, atención y coordinación visual motora. Además, no es infrecuente la aparición de síntomas depresivos en estos pacientes. En los casos más severos pueden aparecer lentitud intelectual o dificultad para la concentración, cansancio matutino, cefalea y nicturia. No es infrecuente que estos pacientes hayan sufrido accidentes de tráfico debido a la somnolencia durante la conducción de vehículos.

En la siguiente tabla se enumeran algunos de los síntomas más frecuentes que el paciente con SAHOS puede presentar.

#### Sintomatología asociada al SAHOS

SÍNTOMAS NOCTURNOS	SÍNTOMAS DIURNOS
Ronquidos	Somnolencia diurna excesiva
Apneas observadas	Sueño no reparador
Despertares frecuentes	Cefalea matinal
Nicturia (adultos), enuresis (niños)	Disminución de la capacidad de concentración
Insomnio	Déficit de memoria
Inquietud psicomotora nocturna	Trastorno del ánimo. Irritabilidad
Pesadillas	Depresión
Reflujo gastro-esofágico	Disminución de la libido
Diaforesis	Impotencia

#### 7.1.5 ALTERACIONES CEREBRALES EN EL SAHOS

En el año 2002 se despertó un especial interés en las alteraciones cerebrales en los pacientes afectados de SAHOS. En su editorial de noviembre, la revista *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, recogía las reflexiones de David Gozal<sup>42</sup> sobre la multifactoriedad necesaria para la aparición del síndrome apneico y la posibilidad de una transmisión genética que determinaría la afectación de áreas cerebrales implicadas en el control respiratorio y del sueño. Apoyado en los resultados obtenidos por Macey y cols<sup>43</sup>, en esa misma publicación, donde se



mostraba la pérdida de materia gris en ciertas localizaciones cerebrales implicadas en el control cardiorrespiratorio, Gozal rebatió la idea preconcebida de que la perturbación cerebral encontrada en estos pacientes pudiera ser secundaria al proceso hipóxico, planteando la posibilidad de que ésta precediera al trastorno, apoyándose en la idea de la unilateralidad y focalidad de las áreas alteradas. Trabajos posteriores de Macey<sup>44</sup> demuestran, además, la pérdida de integridad de las fibras nerviosas cerebrales, o en otras palabras, la alteración concomitante de la sustancia blanca a la ya conocida afectación de la sustancia gris, en zonas como el tálamo ventrolateral, la amígdala, la cápsula interna o el pedúnculo cerebral. Otros estudios similares<sup>45-47</sup> apoyan los hallazgos patológicos encontrados en el sistema nervioso central de los pacientes con trastorno por apnea.

Ensayos con RNM espectroscópica han identificado alteraciones en las concentraciones cerebrales de metabolitos en pacientes con apnea del sueño. Éstos suponen un marcador de viabilidad neuronal e integridad funcional. Las localizaciones con mayor tasa de afectación, la sustancia blanca de los lóbulos frontales y el hipocampo, están relacionadas con la función neurocognitiva y la regulación del humor respectivamente<sup>48</sup>, por tanto, y valorando la clínica neuropsiquiátrica que acompaña al SAHOS, es razonable pensar que ambas estructuras pueden sufrir algún tipo de disfunción a lo largo del desarrollo del trastorno respiratorio. Se ha descrito, además, una normalización metabólica a nivel hipocampal, tras el tratamiento con CPAP, lo que coincide con la mejora clínica de los síntomas emocionales de nuestros pacientes una vez instaurado un tratamiento eficaz<sup>49</sup>.

Debemos puntualizar que los estudios de neuroimagen desarrollados hasta la fecha son inconsistentes, debido a la gran variabilidad metodológica y de la muestra seleccionada. Lo mismo ocurre con los que analizan la densidad de la materia gris o los cambios volumétricos<sup>50</sup>. No obstante, la alteración del hipocampo es un hallazgo recurrente. Canessa<sup>49</sup>, en su estudio publicado en el 2010 describe una pérdida de volumen de la materia gris en la corteza entorrinal (hipocampo izquierdo), córtex parietal y gyrus frontal. Y, lo que es más importante, la recuperación parcial de estas áreas tras la adhesión al tratamiento.

Las hipótesis esgrimidas para justificar la etiología de las alteraciones cerebrales son múltiples. Una de las que cobra más fuerza es la disfunción y cambios estructurales en la vascularización cerebral como consecuencia del aumento del tono vasoconstrictor simpático y la disminución de los mecanismos vasculares protectores<sup>51,52</sup> junto con procesos inflamatorios secundarios a la hipoxemia<sup>53,44</sup>.

### PAPILEDEMA Y SAHOS

El SAHOS ha sido identificado como causa de papiledema. Éste aparece cuando la presión intracraneal elevada es transmitida a través de la vaina protectora del NO. Dicha compresión

produce una disrupción mecánica en el flujo axoplásmico, generando un edema axonal con salida de agua, proteínas y otras sustancias al espacio extracelular<sup>54</sup>.

Los primeros casos clínicos informados, resueltos con el tratamiento específico del SAHOS, fueron publicados por Bucci<sup>55</sup> y Wolin<sup>56</sup>.

Purvin y cols<sup>57</sup> analizaron la relación existente entre la hipertensión intracraneal, el papiledema y el SAHOS, proponían como factores etiológicos las hipoxemias e hipercapnias episódicas, que condicionarían un fenómeno de vasodilatación cerebral, suficiente para producir un edema crónico del disco óptico. Parece que las frecuentes alteraciones de la oxigenación en los pacientes con SAHOS podrían inducir problemas en la autorregulación vascular cerebral, produciendo vasodilatación y aumento del contenido acuoso del cerebro<sup>58</sup>. Asimismo, Lee y cols<sup>59</sup> valoraron la relación existente entre SAHOS e hipertensión intracraneal idiopática, observando una mejoría de esta última al instaurar tratamiento nocturno de oxigenación.

Sugita y cols<sup>60</sup> propusieron tres mecanismos posibles para la aparición de hipertensión intracraneal en los pacientes con SAHOS: (I) el aumento de la presión venosa central, (II) la elevación de la presión de perfusión cerebral secundaria al aumento de presión arterial sistémica, y (III) el incremento del volumen sanguíneo intracraneal secundario a la vasodilatación generada por la hipoxia e hipercapnia cerebrales durante el sueño. O'Donoghue y cols<sup>61</sup>, estiman una disminución de un 4% del volumen cerebral total tras el tratamiento nocturno con presión positiva de oxígeno.

### **7.1.6 ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS EN EL SAHOS**

Diversas alteraciones oftalmológicas han sido relacionadas con el SAHOS. Este vínculo no es sorprendente, dadas las consecuencias vasculares sistémicas del trastorno obstructivo. Sin embargo, no todas las alteraciones oftalmológicas pueden ser directamente asociadas a los mecanismos fisiopatológicos del SAHOS.

#### SÍNDROME DEL PÁRPADO LAXO O FLOPPY EYELID SYNDROME

Este síndrome se caracteriza por un párpado superior fácilmente evertible, con exposición de la mucosa conjuntival subtarsal y desarrollo de una conjuntivitis papilar crónica. Su clínica incluye visión borrosa, epifora y disconfort entre otros, que empeoran tras el descanso nocturno y mejoran a lo largo del día. No es infrecuente la afectación corneal, con queratitis, ulceración, cicatrización o incluso presencia de queratocono<sup>62</sup>. El primer caso de *floppy eyelid syndrome* fue descrito por Culbertson y Ostler en 1981<sup>63</sup>, y desde esta descripción inicial ha sido asociado a numerosos desórdenes sistémicos como la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio o psoriasis<sup>64,65</sup>. Sin embargo, la relación más establecida es con el SAHOS, hasta tal punto

que se recomienda la exploración del desorden del sueño en los pacientes afectados de síndrome del párpado laxo<sup>64,66-68</sup>.

Los mecanismos implicados en la aparición de este trastorno son inciertos, se ha sugerido que episodios recurrentes de isquemia-reperfusión desencadenarían fenómenos de inflamación tisular<sup>69</sup>, con pérdida de fibras de elastina<sup>70</sup> y aumento de metaloproteasas de la matriz extracelular<sup>71</sup>. Los niveles de leptina también han sido relacionados con el desarrollo de esta alteración<sup>72</sup>.

Recientemente se ha propuesto el síndrome de párpado laxo como un marcador de glaucoma en los pacientes con SAHOS<sup>73</sup>.

#### NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUEMICA ANTERIOR NO ARTERÍICA (NOIA-NA)

Definida por una pérdida repentina de visión, unilateral e indolora. La NOIA-NA se ha relacionado con factores de riesgo cardiovascular como edad superior a 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia o aterosclerosis. Y a otros factores “locales” como una proporción copa-disco del NO pequeña.

La obstrucción vascular de pequeño calibre que origina un infarto local es la patogénesis más aceptada de este proceso. Sin embargo, otras causas posibles como la hipotensión e hipoxemia nocturnas o el síndrome compartimental del NO también han sido sugeridas<sup>74-76</sup>.

Varios autores han publicado la alta prevalencia de SAHOS existente en pacientes que han sufrido una NOIA-NA<sup>77-79</sup>, no existen, por el contrario, estudios que establezcan la prevalencia de NOIA-NA en pacientes SAHOS. Los mecanismos propuestos para la aparición de la neuropatía en el SAHOS son múltiples: alteración del flujo sanguíneo de la cabeza del NO, variaciones en la tensión arterial nocturna o desbalance entre el óxido nítrico y la endotelina.

#### PAPILEDEMA

La asociación papiledema-SAHOS ha sido ampliamente descrita en el apartado anterior “7.1.5 Alteraciones cerebrales en el SAHOS”. No incidiremos de nuevo en la información ya expuesta.

#### GLAUCOMA

La neuropatía glaucomatosa ya sea normo o hipertensiva ha sido relacionada en los últimos años con el SAHOS. Remitimos al lector al apartado 7.7 “Estado actual de la cuestión”, donde encontrará detalladamente la información publicada al respecto hasta la fecha.

### **7.1.7 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN**

El diagnóstico del SAHOS se basa en tres pilares fundamentales, una anamnesis completa, la exploración física, tanto general como de la vía aérea superior, y la realización de pruebas complementarias. La derivación de los pacientes al especialista para la realización de un estudio exhaustivo del sueño comienza con el establecimiento de un diagnóstico de sospecha, habitualmente por parte de medicina primaria, mediante la realización de una historia clínica y exploración adecuadas.

El motivo de consulta más común será el ronquido, habitualmente molesto para el acompañante, sin embargo, el síntoma más importante y frecuente, aunque poco específico y sensible, es la excesiva somnolencia diurna. Diversos sistemas, objetivos o subjetivos han sido desarrollados para cuantificarla. Una de las formas más sencilla como primera aproximación es la escala de Epworth, método subjetivo donde se realiza un cuestionario de ocho preguntas al paciente y se puntúa de 0 a 24, considerando una puntuación mayor a 12 como anormal. Es importante matizar que no siempre encontraremos los síntomas típicos, y deberemos adoptar una actitud cuidadosa ante manifestaciones clínicas menos usuales, que en ocasiones serán la únicas en presentarse en casos avanzados con afectación cardiovascular, neurológica o metabólica.

El morfotipo habitual de los pacientes con SAHOS es muy característico: varón de mediana edad (50 años) con exceso ponderal, cuya pareja se queja de un ronquido estruendoso y de la facilidad con que se duerme durante el día. Suelen tener sobrepeso, el cual debe ser cuantificado con el IMC siempre acompañado de la medida de la circunferencia cervical, puesto que existen casos en los que el IMC es bajo pero la grasa se localiza a nivel del espacio cervical, favoreciendo el SAHOS. El cuello no sólo suele ser ancho, sino corto, para lo que se utiliza la distancia hioides-mandíbula. Se debe evaluar la calidad de la mordida, la posible retromicrognatia, el paladar blando y las amígdalas, el grado de Friedman<sup>80</sup> y la posible insuficiencia respiratoria nasal.

Por consenso, se recomienda solicitar un perfil analítico metabólico que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil lipídico. La radiografía de tórax, electrocardiograma, niveles de hormonas tiroideas y espirometría forzada se solicitarán sólo en caso de sospecha de enfermedad concomitante.

La derivación otorrinolaringológica para exploración mediante fibroscopia de fosas nasales, rinofaringe, región velopalatina, orofaringe, base de lengua, laringe e hipofaringe es un escalón importante en la valoración del paciente SAHOS, alteraciones septales, polipos e hipertrofias adenoideas pueden ser hallazgos frecuentes que es necesario descartar antes del inicio del tratamiento<sup>81</sup>. La exploración endoscópica de la vía aérea superior mediante endoscopio flexible también sería deseable, si bien estará condicionada por la disponibilidad de cada centro.

La polisomnografía (PSG) es la técnica “gold estándar” en el diagnóstico del paciente con sospecha de SAHOS. Se trata de una prueba realizada durante el sueño nocturno del paciente en la que se monitorizan múltiples señales fisiológicas que nos permiten evaluar la cantidad y calidad del sueño, así como identificar las posibles alteraciones respiratorias y su repercusión cardiorespiratoria y neurofisiológica. Dividimos en tres grandes grupos las señales registradas:

- a). aquellas relacionadas con el sueño (electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma)
- b). señales de monitorización cardíaca (electrocardiograma)
- c). señales relacionadas con la respiración (esfuerzo toracoabdominal, flujo aéreo y oximetría)

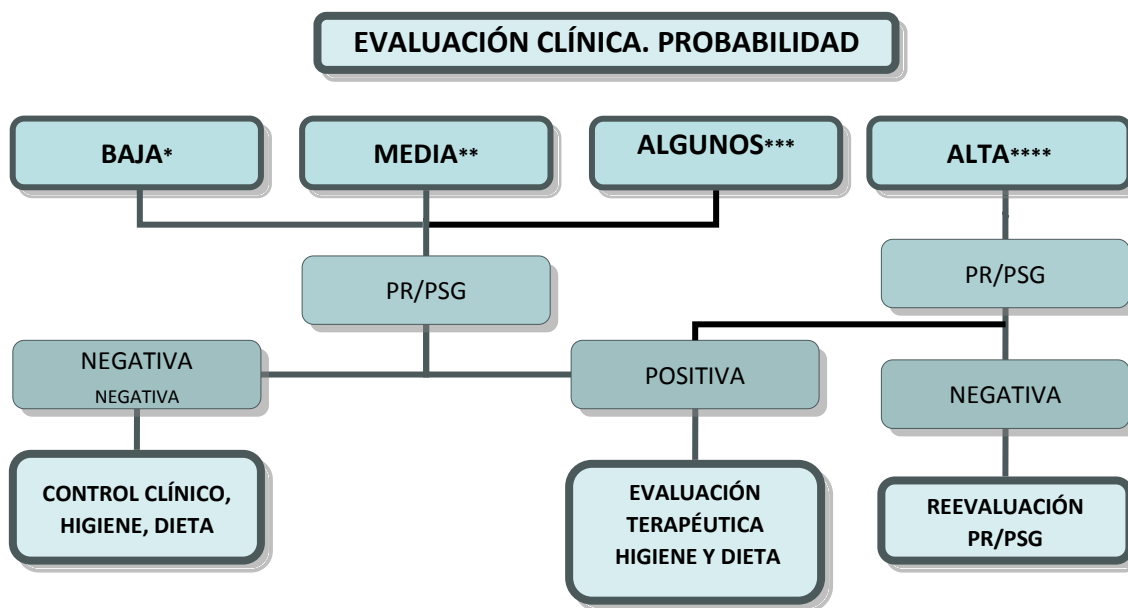
La PSG debe realizarse en horario nocturno o en el habitual sueño del sujeto con un registro no menor de 6,5 horas y que incluya, al menos, 180 minutos de sueño<sup>82</sup>.

La PSG es una técnica cara y compleja que no se encuentra disponible en todos los centros, por lo que otros métodos más simples, como la poligrafía respiratoria (PR) o los estudios domiciliarios, a pesar de su menor sensibilidad y especificidad, también han demostrado ser útiles para el diagnóstico del SAHOS. La PR consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin valorar parámetros neurofisiológicos; por tanto, no podremos evaluar la cantidad y calidad del sueño de nuestros pacientes, tendiendo a infraestimar la gravedad del SAHOS. No obstante, la validez de esta técnica ha sido totalmente probada<sup>2</sup>.

El Índice de Apnea-Hipopnea (IAH) es el índice más comúnmente utilizado para determinar la gravedad del trastorno, se obtiene al dividir el número de apneas e hipopneas que presenta el paciente entre el número de horas de sueño registradas. De esta manera, el SAHOS es severo cuando el IAH es igual o mayor a 30; moderado cuando es igual o mayor a 15, y leve cuando es igual o mayor a 5. Los criterios actuales establecidos en el adulto consideran diagnóstico un IAH  $\geq 15$ /hora o un IAH  $\geq 5$ /hora con evidencia de hipersomnias diurnas, alteraciones cognitivas, cambios de humor o insomnio, o hipertensión arterial documentada, isquemia cardíaca o cerebral. La presencia de alguno de estos criterios indicaría la necesidad de tratamiento<sup>33</sup>.

El documento de consenso nacional sobre el SAHOS<sup>2</sup> propone el siguiente algoritmo diagnóstico:

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SAHOS propuesto por el consenso Nacional sobre el SAHOS



PR: poligrafía respiratoria. PSG: polisomnografía

\* **Baja.** Roncadores y apneas observadas, y escala clínica de somnolencia de Epworth <12, y no comorbilidad cardiovascular.

\*\***Media.** Roncadores y apneas observadas y/o escala clínica de somnolencia de Epworth 12-15 y/o IMC > 30Kg/m<sup>2</sup> y no comorbilidad cardiovascular.

\*\*\***Algunos.** Síndrome ansioso-depresivo. Insomnio o comorbilidad severa. Sospecha o concurrencia de otros trastornos del sueño.

\*\*\*\***Alta.** Roncadores y apneas observadas y/o escala clínica de somnolencia de Epworth >15 y/o IMC > 30Kg/m<sup>2</sup> y/o comorbilidad cardiovascular.

## 7.2 *LA RETINA*

La retina, que puede considerarse una prolongación del SNC, tiene su origen embriológico en el tubo neural. En otras palabras, es una parte del encéfalo que consta de los mismos componentes que éste, además de las estructuras especializadas requeridas por los fotorreceptores.

La retina de los vertebrados constituye una fina lámina que tapiza la parte posterior del ojo, limitando con el epitelio pigmentario de la retina y la coroides en su parte más externa, y la hialoides posterior y vítreo en su vertiente más interna. A grandes rasgos, podemos decir que consta de la retina sensorial, que se ocupa de la fototransducción mediante bastones y conos, y de la retina neural, formada por neuronas que realizan los primeros pasos del procesamiento de la información visual<sup>83</sup>.

### 7.2.1 *ESTRUCTURA DE LA RETINA*

Existen tres capas de neuronas retinianas, la capa nuclear externa que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores, bastones y conos; la capa nuclear interna, que alberga los cuerpos celulares de las células horizontales, las células bipolares, las células amacrinas y las células de Müller; y la capa de células ganglionares, que contiene células amacrinas desplazadas y células ganglionares que proceden de la retina y llegan al encéfalo a través del nervio óptico. Estas tres capas están separadas por otras dos capas sinápticas o plexiformes que albergan la mayoría de dendritas y sinapsis. La capa plexiforme externa, que se sitúa entre las capas nucleares externa e interna; y la capa plexiforme interna, que separa la capa nuclear interna de la capa ganglionar.

Existen varias clases de células neuronales en la retina. Así, los fotorreceptores, subdivididos en conos y bastones; las células bipolares, encargadas de trasladar las señales de los fotorreceptores desde la zona externa de la retina hasta la zona interna; las células horizontales y las células amacrinas, que son interneuronas que extienden la señal en sentido lateral en las zonas externa e interna de la retina, respectivamente. Las células ganglionares, que forman la señal que emerge de la retina. Las células interplexiformes, que comparten muchas propiedades con las células amacrinas, pero se proyectan hacia la zona externa de la retina.; y las células de Müller, que orientadas de forma radial, son las células gliales predominantes.

El circuito retiniano más simple es una cadena de tres neuronas, del cono a la célula bipolar y de ella a la célula ganglionar. Conocida como vía vertical, los tres elementos usan el glutamato como neurotransmisor. Los axones de las células ganglionares convergen en el

nervio óptico, que lleva toda la información visual a los centros visuales superiores. Además de la vía vertical, existen dos clases de interneuronas laterales: las células horizontales y las células amacrinas. Mientras las primeras proporcionan una retroalimentación negativa a los conos y se conectan mediante uniones intercelulares laxas, las amacrinas proporcionan retroalimentación a las células bipolares. En general, las células laterales modulan la respuesta de los elementos verticales de la retina.

### **7.2.2 FOTORRECEPTORES**

La retina contiene dos clases de fotorreceptores: los conos y los bastones.

Los conos constituyen el 5% de los fotorreceptores (cinco millones en la retina humana), son de mayor tamaño, presentan una disminución gradual de sus segmentos externos y proporcionan una agudeza visual alta y la visión en color con la luz del día, cuando los fotones son abundantes. Estos no se distribuyen de manera uniforme en la retina, encontrándose la mayoría en la fovea donde existen unos 200.000 por  $\text{mm}^2$ . En la zona en que se unen los axones de las células ganglionares, para constituir el NO no hay fotorreceptores y dicha área se conoce como punto ciego.

Los conos pueden ser de tres clases: rojos, verdes y azules. Tienen una sensibilidad máxima de 561 nm, 530 nm y 430 nm de luz, respectivamente.

Los bastones representan más del 95% de los fotorreceptores existentes en la retina humana. Ésta contiene unos 100 millones de bastones que acumulan las señales para proporcionar una sensibilidad alta en la visión escotópica. No hay bastones en los 350  $\mu\text{m}$  que rodean a la fovea. Dependiendo de la especie animal, convergen aproximadamente de 20 a 100 bastones en una sola célula bipolar de bastón, mientras que 100 células bipolares de bastón convergen en una sola célula ganglionar. Esta alta convergencia proporciona una mayor sensibilidad en la vía de los bastones, determinando el umbral absoluto de la visión.

### **7.2.3 CÉLULAS GANGLIONARES**

Las células ganglionares son las neuronas que emiten las señales de salida de la retina tras recibir la información de las células bipolares. Los axones de las células ganglionares discurren a través de la superficie interna de la retina, en contacto con el gel vítreo, y se unen para formar el nervio óptico.



A diferencia de otras neuronas retinianas, éstas producen potenciales de acción convencionales adecuados para la transmisión de la señal a larga distancia hasta el encéfalo. La cantidad de células ganglionares en la retina humana es de aproximadamente 1,5 millones, número que coincide con el de axones del nervio óptico, y la mayoría usan el glutamato como neurotransmisor para comunicarse con los centros visuales superiores. Todo lo que vemos del mundo exterior pasa a través de las respuestas de las células ganglionares.

Existen aproximadamente 20 tipos de células ganglionares diferentes en morfología y función, además de en la profundidad de su estratificación en la capa plexiforme interna. Este dato resulta importante ya que según esta profundidad, reciben distintas señales fisiológicas excitatorias o inhibitorias, o respuestas transitorias o constantes. Se cree que cada tipo de célula ganglionar representa un canal específico de información visual. Estos canales participan en la visión espacial, movimientos oculares, seguimiento de la imagen, control pupilar y reajuste del reloj circadiano.

La células ganglionares pueden clasificarse mediante criterios fisiológicos y anatómicos, como el tamaño, la respuesta, el campo receptivo, el color, el ancho de banda, el ON o el OFF, la velocidad de conducción, la forma y el patrón de ramificación, entre otros.

Un estudio morfológico de la retina de los primates divide las células ganglionares en: células P, que son pequeñas células que conectan con la división parvocelular del cuerpo geniculado lateral (cuatro capas superiores); células M, o también llamadas parasol, que son células grandes que conectan con la división magnocelular del cuerpo geniculado lateral (dos capas inferiores); y un grupo de células parecidas a las células W de la retina del gato, que constituyen solo el 10%, que probablemente terminen en el tubérculo cuadrigémino superior y son una clase heterogénea de células ganglionares cuyas propiedades no han recibido mucha atención<sup>83</sup>.

#### **7.2.4 SOPORTE VASCULAR DE LA RETINA**

Existen dos sistemas de circulación sanguínea que dan soporte nutricional a la retina, uno de los tejidos con más actividad metabólica del organismo humano<sup>84</sup>.

Los dos tercios internos reciben un aporte sanguíneo directo u “holangiótico”, a través de la arteria central de la retina, cuyas divisiones penetrarán en la retina hasta alcanzar la capa nuclear interna.

La arteria central de la retina es la primera rama de la arteria oftálmica, después de que ésta surja de la carótida interna. Penetra en el NO retrobulbar a través de su cara ventromedial a, aproximadamente, 12 mm del globo ocular. Al emerger de la cabeza del NO, la arteria se divide en sus cuatro ramificaciones principales: arteria temporal superior, temporal inferior, nasal superior y nasal inferior. Éstas permanecen en la CFNR mientras que sus divisiones, las arteriolas, penetrarán hacia capas más profundas, formando dos redes microvasculares fundamentales: 1) la red superficial de la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas, y 2) la red profunda de capilares que alcanzan la nuclear interna. En las regiones perifoveales y periféricas de la retina, estas redes se unen formando una trama única. Por el contrario, los capilares alrededor de la cabeza del NO constituirán hasta cuatro niveles distintos.

Las arterias ciliarretinianas, variables en su presencia y derivadas de pequeñas anastomosis procedentes de las arterias ciliares posteriores, surgen del borde temporal de la cabeza del NO hacia la mácula.

Este primer sistema de irrigación posee un sistema de autorregulación del flujo sanguíneo para evitar las posibles fluctuaciones debidas a la variación de presión sistémica o intraocular. Se establece por tanto como un sistema de bajo flujo y velocidad constante, que responde a la variable concentración sanguínea de oxígeno, con un procedimiento de reclutamiento y exclusión capilar que facilita el suministro constante de oxígeno.

A grandes rasgos, los elementos que intervienen en la autorregulación de este sistema nutricional retiniano son:

- Endotelio, que constituye un componente fundamental de la barrera hemato-retiniana interna.
- Pericitos y células musculares lisas, que conforman el soporte mecánico de la pared vascular y cuyas funciones serán la producción de matriz extracelular, la regulación de la proliferación de las células endoteliales y permitir el tono vascular retiniano.
  - Responden con constricción ante estímulos como la endotelina I, angiotensina II, hiperoxia y ATP. Por el contrario, se relajan cuando están expuestos al CO<sub>2</sub>, óxido nítrico y adenosina.
- Matriz extracelular, que interactuará con las células endoteliales, pudiendo generar variaciones fenotípicas en ellas.
- Moléculas vasoactivas:
  - Óxido nítrico derivado del endotelio, que producirá vasodilatación mediante la relajación de los pericitos y del tono arteriolar. Se considera beneficioso en niveles bajos, ya que inhibe la agregación y secreción plaquetarias, la adhesión

leucocitaria y la proliferación de células musculares lisas. En exceso, en cambio, tendrá un efecto vascular y retiniano deletéreo.

- Endotelinas, que constituyen los agentes vasoconstrictores más potentes conocidos en la actualidad. Presentan receptores para su acción en las células endoteliales, musculares lisas y pericitos.
- Aniones superóxido, que secretados de forma basal por el endotelio vascular, inhiben la acción del óxido nítrico, impidiendo por tanto su capacidad vasodilatadora. En condiciones de producción aumentada pueden desencadenar fenómenos protrombóticos.
- Sistema renina-angiotensina. La angiotensina II producida localmente en los tejidos oculares, estimula la vasoconstricción retiniana mediante su acción sobre los pericitos y células musculares lisas.

El segundo sistema de soporte nutricional es el integrado por la vascularización coroidea. Formado por dos arterias ciliares posteriores largas, nasal y temporal, que irrigan la coroides anterior, y de 10 a 20 ramas ciliares posteriores que formarán una red denominada coriocapilar, con un endotelio fenestrado único sin uniones estrechas para nutrir el tercio externo de la retina. La barrera hematorretiniana externa estará formada por la membrana basal coriocapilar, la membrana de Bruch y las uniones intercelulares del epitelio pigmentado de la retina.

La circulación coroidea es un sistema de flujo intenso y baja extracción de oxígeno, que podría proteger al ojo frente a una disminución en la vascularización retiniana. El sistema nervioso autónomo simpático controla la resistencia vascular de la coroides mediante la vasoconstricción. La autorregulación del flujo sanguíneo corioideo es mínima durante los cambios de presión de perfusión.

## 7.3 VÍA ÓPTICA

La vía óptica es el conjunto de estructuras nerviosas encargadas de producir el impulso eléctrico hasta las áreas del córtex visual donde éste es interpretado. Las estructuras que forman la vía óptica son: la capa de fibras nerviosas retinianas, el nervio óptico, las cintillas ópticas, el cuerpo geniculado, las radiaciones ópticas y las áreas visuales del córtex cerebral.

### 7.3.1 CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA (CFNR)

Teniendo en cuenta las variaciones individuales, e incluso entre los ojos de una misma persona, el número de axones que constituyen el NO humano oscila de 770.000 a 1.700.000, siendo en esta región amielínicos.

Además de los axones de las células ganglionares, la CFNR está formada por astrocitos cuya misión es compartimentar estas fibras nerviosas y aislar el nervio óptico de los tejidos circundantes. Las células astrogiales separan, en esta región, el tejido nervioso de aquel de naturaleza mesodérmica, constituyendo la denominada membrana limitante interna (MLI) de Elschnig.

La CFNR es irrigada por ramas de las arteriolas retinianas principales y por vasos derivados del sistema ciliar de la región prelaminar<sup>85</sup>.

### 7.3.2 EL NERVIO ÓPTICO

El NO es una proyección de la sustancia blanca del cerebro, por lo que se le considera parte del SNC y no un nervio periférico. Sus fibras, al igual que las del cerebro y la médula espinal, están mielinizadas por oligodendrocitos y no por células de Schwann, y se encuentra rodeado de tres vainas que son continuación directa de las meninges del cerebro: duramadre, aracnoides y piamadre. Es el único tracto nervioso que abandona la cavidad craneal cuya porción más anterior puede ser visualizada y explorada directamente de forma incruenta y sencilla, mediante oftalmoscopia.

El NO se origina directamente a partir de los axones de las células ganglionares, los cuales se distribuyen formando un patrón ordenado desde sus somas hasta el cuerpo geniculado lateral, en donde la mayor parte de las fibras realizan las sinapsis.

El NO, que comienza en el agujero escleral posterior y termina en el quiasma óptico, tiene una longitud que varía entre 35 y 55 mm, con un diámetro que se incrementa desde 1,5 mm (en la zona más próxima a la retina) hasta 3-4 mm (pasada la lámina cribosa)<sup>86</sup>. Está constituido por fibras nerviosas, los axones de las células ganglionares retinianas; células gliales, tales como astrocitos,

oligodendrocitos y microglia; vasos sanguíneos, pertenecientes a dos sistemas (los dependientes de la arteria central de la retina y los derivados del sistema ciliar); y tejido conectivo, el cual constituye la lámina cribosa y los septos o tabiques que compartimentan el NO en fascículos.

El NO se divide en cuatro porciones bien delimitadas:

- . Intraocular o intraescleral (0,5-1 mm). Constituye la papila óptica.
- . Intraorbitaria u orbitaria (2,5 mm). Tiene forma de S itálica para favorecer la motilidad ocular.
- . Intracanalicular (6-7,5 mm). Se extiende a lo largo del agujero óptico.
- . Intracraneal (10-12 mm). Se sitúa en la fosa craneal media y termina en el quiasma óptico.

La porción intraocular y parte de la intraorbitaria comprenden la denominada cabeza del nervio óptico. Ésta está constituida por la capa superficial de fibras nerviosas, así como las regiones prelaminar, laminar y retrolaminar. Las tres primeras pertenecen a la porción intraocular del NO, mientras que la retrolaminar forma parte de la región intraorbitaria.

#### REGIÓN PRELAMINAR

Es la parte coroidea o anterior de la lámina cribosa. Aquí se produce el cambio de trayectoria de 90 grados de los axones de las células ganglionares al introducirse en el canal escleral.

#### REGIÓN LAMINAR

Constituye la parte escleral de la lámina cribosa. Esta estructura está constituida por expansiones esclerales de densas fibras colágenas de 600 Å de diámetro, constituidas por colágeno tipo I, III, VI, proteoglicanos y tejido elástico, que dejan orificios a través de los cuales los axones de las células ganglionares atraviesan este sector. Algunos de estos axones comienzan a mielinizarse en la parte final de la lámina.

El número de poros u orificios varía en el ser humano de unos 230-540, y su diámetro oscila entre 10-220 µm.

#### REGIÓN RETROLAMINAR

Comprendida entre el final de la lámina cribosa y el punto de entrada de la Arteria Central de la Retina en el NO. Está constituida por los axones de las células ganglionares fasciculados en haces por las prolongaciones astrogiales. Los oligodendrocitos aparecen dispuestos en columnas y rodeando a las fibras nerviosas como una vaina de mielina. Esta mielinización de las fibras provoca el aumento del diámetro del nervio óptico a más del doble, pasando de 1,5 a 3 mm, siendo necesaria dicha mielinización para la conducción saltatoria del impulso nervioso.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.

Los axones de las células ganglionares siguen una estructura rectilínea y, al dirigirse hacia el disco óptico, forman la novena capa de la retina o capa de fibras nerviosas del nervio óptico<sup>87</sup>.

Los axones de las células ganglionares convergen en el disco óptico siguiendo un patrón bastante irregular, de tal forma que los axones de las células ganglionares de los lados nasal superior e inferior de la retina llevan una trayectoria recta con respecto al disco óptico (haces nasales); mientras que los axones de las regiones más distales de la retina temporal se arquean rodeando la región perimacular (haces arciformes)<sup>88,89</sup>. Dicha distribución también determinará la configuración propia del grosor del anillo neuroretiniano (ANR) "ISNT", siendo de mayor grosor el sector inferior respecto al superior y el nasal respecto del temporal<sup>90,91</sup>.

Las fibras nerviosas que se originan nasalmente respecto a la fóvea, al dirigirse al disco óptico presentan una trayectoria rectilínea formando el llamado haz papilomacular.

Temporal a la fóvea nos encontramos el rafe medio, que consiste en una banda estrecha situada en el meridiano horizontal en la cual los axones de ambos lados se entrecruzan. Así, los axones que derivan de las células ganglionares situadas en una zona ligeramente superior al rafe realizan una curva dirigiéndose a la zona inferior del disco, mientras que los originados en la zona inferior van hacia la zona superior del disco óptico.

Los axones de la capa de fibras nerviosas no se entremezclan irregularmente en el espesor del NO, sino que guardan el orden correspondiente al que tienen las neuronas de origen en la retina, por lo que cada cuadrante retiniano coincide en posición con los cuadrantes de la sección del NO.

Las arterias y las venas que se originan a partir de los vasos centrales de la retina discurren superficialmente en la capa de fibras nerviosas retinianas estando parcialmente cubiertas por ellas.

En la papila óptica todos los haces de axones giran para salir del globo ocular a través del agujero escleral posterior.

La papila óptica suele estar ligeramente inclinada, de forma que los axones temporales siguen un ángulo obtuso, mientras que los axones de la retina nasal giran en ángulo agudo al entrar en dicho agujero. El área de apertura interna del agujero escleral, que se encuentra rodeado por el anillo escleral peripapilar de Elschnig, varía desde 0,68 mm<sup>2</sup> hasta 4,42 mm<sup>2</sup> de unos individuos a otros. Esta variación de tamaño influye directamente en la variabilidad interindividual del tamaño de la papila, que oscila entre 1,15 y 4,94 mm<sup>2</sup>.

Los haces de fibras ocupan la porción más externa de la papila y constituyen el ANR. El centro de la papila óptica, que no contiene axones y está ocupado por los vasos centrales de la retina y su tejido conectivo, se define clínicamente como la excavación del disco óptico.

Mientras la papila óptica suele ser ligeramente oval con disposición vertical y un diámetro horizontal alrededor de un 9 % menor que el vertical, su excavación fisiológica es también levemente oval pero con disposición horizontal y un diámetro horizontal aproximadamente un 8% mayor que el vertical.

El área de la excavación de la papila óptica puede variar desde 0 hasta 3,07 mm<sup>2</sup>, viéndose directamente influida por el tamaño de la papila.

### **7.3.3 QUIASMA ÓPTICO**

Es la estructura nerviosa que se origina por la decusación de las fibras nerviosas que comprenden el nervio óptico y se continúa posteriormente con las cintillas ópticas. Mide aproximadamente 8 mm de longitud, 12 mm de ancho y 4 mm de altura.

En esta estructura se produce el entrecruzamiento de las fibras provenientes de las hemirretinas nasales de ambos ojos; por lo que las fibras procedentes de la retina nasal del ojo izquierdo pasan a formar parte de la cintilla óptica derecha, y las que vienen de la retina nasal del ojo derecho forman parte de la cintilla óptica izquierda. Las fibras originarias de las hemirretinas temporales de ambos ojos no se entrecruzan y continúan homolaterales.

### **7.3.4 CINTILLAS ÓPTICAS**

Los fascículos o cintillas ópticas se originan en la zona inmediatamente posterior al quiasma. Cada cintilla óptica contiene las fibras nerviosas procedentes de la retina temporal ipsilateral y las de la retina nasal contralateral.

En la cintilla óptica se produce un nuevo ordenamiento de las fibras nerviosas, por lo que las que provienen de la mácula se hacen internas viajando por el centro de la cintilla.

La mayoría de las fibras de la cintilla óptica acaban en el cuerpo geniculado lateral ipsilateral; parte de las fibras se dirigen al núcleo paraventricular del hipotálamo para intervenir en el control de los ritmos circadianos y otra parte se dirige al cuerpo geniculado medial y, a través de los tubérculos cuadrigéminos anteriores, acaban en el núcleo pretectal del mesencéfalo constituyendo la rama aferente del reflejo pupilomotor.

### **7.3.5 CUERPO GENICULADO EXTERNO**

Este núcleo forma parte del tálamo y es el núcleo visual primario más grande y, probablemente, el más importante del ser humano.

Contiene seis capas neuronales y cada una de ellas recibe información procedente de tan sólo un ojo. La capa 1 recibe proyecciones de la retina contralateral mientras que la capa 2 recibe proyecciones retinianas ipsilaterales. Estas dos capas están formadas por neuronas de gran tamaño por lo que recibe el nombre de magnocelular. Las capas 3, 4, 5 y 6 se denominan parvocelulares, por estar formadas por neuronas de pequeño tamaño. En las capas 1, 4 y 6 sinaptan fibras cruzadas y en las capas 2, 3 y 5 lo hacen las fibras directas.

### **7.3.6 RADIACIONES ÓPTICAS**

Las radiaciones ópticas o fascículos genícalcarinos se inician en el cuerpo geniculado lateral y constituyen la vía óptica posterior que se va a proyectar sobre el área visual primaria o área 17 de Brodmann.

Son fibras mielínicas que parten de la cara dorsal del cuerpo geniculado lateral y discurren de manera lateral e inferior a través del istmo temporal, desde donde se abren en abanico rodeando la punta del asta temporal del ventrículo lateral.

### **7.3.7 ÁREAS VISUALES**

El córtex visual está formado por las clásicas áreas 17, 18 y 19 de Brodmann.

El área 17 de Brodmann o área visual principal se encuentra situada a nivel de la hendidura interhemisférica y superficie posterior de la corteza occipital. Se divide en dos porciones por la cisura calcarina, por lo que a la región del córtex próxima a esta zona se le denomina corteza calcarina. Dicha área se caracteriza por una marcada estratificación orientada paralelamente a la superficie cortical, siendo más delgada que otras áreas corticales, pues aunque hay una mayor población celular, el espacio intercelular es más reducido.

Las áreas 18 y 19 de Brodmann son áreas de asociación cerebral y conexiones interhemisféricas donde la información visual aferente es analizada, identificada e interpretada.

El área 18 de Brodmann integra las dos mitades del campo visual por medio de una vía comisural interhemisférica principal que atraviesa el rodete del cuerpo calloso en su porción más posterior. Probablemente participa también en la coordinación ocular sensoriomotora por medio de las vías fronto-occipitales, y quizás es el lugar de origen de las vías oculomotoras corticomesencefálicas implicadas en los movimientos de seguimiento ocular lento.

El área 19 de Brodmann o corteza visual periestriada es un área de asociación que comprende la extensión lateral del lóbulo occipital en su mayor parte y ocupa una porción posterior de los lóbulos parietal y temporal<sup>92</sup>.

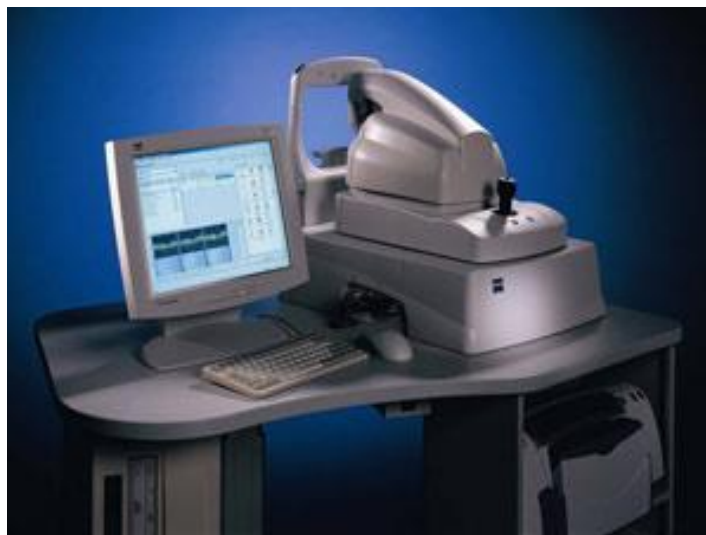


## 7.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

### 7.4.1 INTRODUCCIÓN

La tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés Optical Coherence Tomography) es una herramienta objetiva, incruenta y versátil que nos permite evaluar el segmento posterior del globo ocular, mediante la realización de cortes transversales cuantificables en dos dimensiones. De esta forma, podemos recrear con fidelidad la morfología tisular como si de un corte histológico se tratara, in situ y en tiempo real<sup>93</sup>. En cierto modo podríamos compararla con los ultrasonidos modo B, aunque la fuente utilizada es luz en vez de ondas sonoras y no va a necesitar contacto con el tejido examinado. Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia, que mide el tiempo de regreso de una luz reflejada a diferentes profundidades de un tejido.

**Figura 2.** OCT Stratus modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec) empleado en el estudio.



### 7.4.2 BASES FÍSICAS

#### 7.4.2.1 COHERENCIA ÓPTICA: CONCEPTO

La materia está constituida por átomos, los cuales se componen de un núcleo formado por protones y neutrones y una región periférica donde los electrones conforman distintos niveles de energía llamados órbitas. Cuando un electrón se excita, “salta” de su nivel de energía básico o fundamental hacia niveles de energía superiores. En el estado excitado, los electrones son inestables, y vuelven rápidamente a su nivel fundamental, liberando una cantidad de energía denominada fotón, la cual es igual a la diferencia de energía que hay entre el estado excitado y el estado fundamental.

Cuando inducimos de forma ordenada esta transferencia de electrones con su consecuente liberación de energía conseguimos luz **coherente**, es decir, monocromática o con una determinada longitud de onda. La luz coherente está compuesta por ondas paralelas entre sí, con poca tendencia a la divergencia y es la que produce el fenómeno denominado como interferencia. Cuando dos ondas de luz se sitúan en una misma región del espacio produciendo un patrón perfecto de interferencia entre ellas hablamos de ondas totalmente coherentes. Sin embargo, cuando la interferencia no es perfecta hablamos de coherencia parcial.

#### **7.4.2.2 TECNOLOGÍA DEL INSTRUMENTO. OCT STRATUS**

Debido a la alta velocidad de la luz la medición de un “eco óptico” es imposible, por tanto los sistemas de OCT utilizan técnicas de interferometría con pulsos de luz ultracortos o luz parcialmente coherente para medir las distancias a niveles micrométricos, con resoluciones inferiores a 5-10 micras<sup>94,95</sup>.

Como esquema general del funcionamiento de un sistema OCT de dominio temporal podemos decir que un haz de luz infrarroja (con una longitud de onda de 820 nm) es dividida en dos haces, uno se dirige hacia un espejo referencia (situado a una distancia conocida) y el otro hacia el objeto a estudio donde será reflejado por los elementos estructurales que lo componen. La onda de luz que es reflejada desde el objeto está compuesta de una superposición de ondas que llegan con diferentes retrasos. Éstas serán comparadas con las ondas provenientes del espejo de referencia produciéndose un fenómeno de interferencia que es captado y medido por un receptor, hecho que permite determinar la distancia a la que está el tejido que ha generado el reflejo. Basándose en las diferentes distancias recibidas por la interferencia del espesor retiniano se obtiene un gráfico que da una imagen en sentido axial (A-SCAN).

En cada barrido de escáner, se capturan entre 128 y 768 barridos A, y cada barrido se compone de 1024 puntos de datos adquiridos a una profundidad de 2 mm. Así, el Stratus OCT integra de 131.072 a 786.432 puntos para generar la imagen retiniana. Es decir, podemos reconstruir cortes transversales bidimensionales de la retina con una resolución longitudinal/axial igual o inferior a 10  $\mu\text{m}$  y una resolución transversal de 20  $\mu\text{m}$  en tejido, respectivamente. La velocidad de obtención de las imágenes está condicionada por la velocidad de oscilación del espejo de referencia, y se limita a unos 400 barridos por segundo en la tecnología OCT de dominio temporal<sup>96</sup>.

#### **7.4.2.3 PROPIEDADES ÓPTICAS DE LOS TEJIDOS**

Existen tres fenómenos físicos, de absorción, de dispersión y de transmisión que ocurrirán cuando una onda lumínica incida sobre un determinado objeto, en este caso los tejidos retinianos.

La absorción ocurre en los objetos opacos, las ondas absorbidas son convertidas en calor, lo que oscurece el objeto.

La luz puede atravesar por completo un material. En ese caso decimos que ha sido "transmitida". Es decir, continúa su trayectoria inicial para interactuar con tejidos más profundos.

Cabe la posibilidad de que la materia absorba la luz o la disperse. Hablamos de dispersión cuando las ondas penetran en la superficie externa del material, se desvían y vuelven a salir. La reflejada es aquella que es dispersada en dirección opuesta a la emitida<sup>97</sup>.

La tomografía se registra en tiempo real usando una falsa escala de colores que representan la cantidad de luz que es reflejada a partir de las diferentes estructuras que componen el tejido estudiado. Los tejidos con reflexiones altas (-50 decibelios, dB) están representados por los colores rojo y blanco, y apenas transmiten la luz. El epitelio pigmentario de la retina y la capa de fibras nerviosas son ejemplos de alta reflectividad. Mientras que los de reflexión baja (-100 dB) se representan con colores azul y negro. Por tanto, los diferentes colores representan diferentes propiedades ópticas y no necesariamente una morfología tisular diferente.

### **7.4.3 CORRELACIÓN ANATOMÍA-OCT**

#### **7.4.3.1 RETINA**

La retina, como ya hemos comentado previamente, se compone de un tejido neuronal altamente especializado que consta de cuatro capas celulares y dos capas de interconexiones entre ellas. Cuando la exploramos mediante tomografía de coherencia óptica, la distancia total entre la primera línea hiperreflectante, correspondiente anatómicamente a la membrana limitante interna y la última, correspondiente a la unión entre segmentos internos y externos de fotorreceptores nos mide el grosor total de la retina.

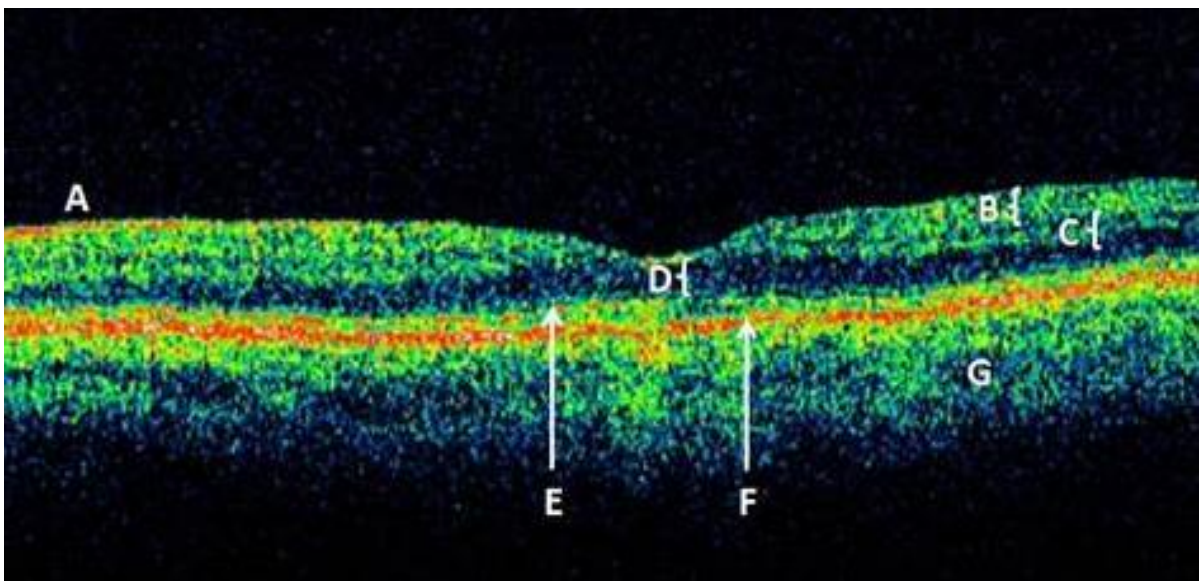
La **membrana limitante interna (MLI)**, la capa más interna de todas las que forman la retina, está formada por componentes de las células de Müller y en ella se insertan las fibras procedentes de la hialoides posterior. Subyacente a ésta encontramos la **CFNR** que supone la primera capa de alta reflectividad, representada en color rojo en el corte tomográfico. Esta capa coalesce en la papila, donde aumenta su grosor, de aproximadamente unas 200 micras<sup>98</sup> y forma el ANR. Los vasos retinianos que circulan por ésta producen un bloqueo de la luz generada por la OCT dando lugar a un fenómeno de sombra posterior.

Profundizando a la siguiente estructura encontramos la **capa de células ganglionares**, la cual contiene además células amacrinas, astrocitos, células endoteliales y pericitos, es indistinguible de la capa **plexiforme interna** en la OCT de dominio tiempo. Ambas las veremos con color verde, como corresponde a su reflectividad media.

Las siguientes bandas son la capa **nuclear interna**, constituida por los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y de Müller, con baja reflectividad, e interconectada a las capas suprayacentes mediante la plexiforme interna. Y la **plexiforme externa**, de reflectividad media y conteniendo las sinapsis entre las células bipolares y horizontales con los fotorreceptores. Todas las estructuras descritas hasta el momento, no tienen representación a nivel foveal, a excepción de la limitante interna, y será la próxima banda, la **nuclear externa**, de reflectividad baja la que esté en contacto con la depresión foveal. Ésta se sigue de la **membrana limitante externa (MLE)**, de composición igual a la limitante interna y reflectividad media.

Para finalizar y en la porción retiniana más externa encontramos la siguiente banda de reflectividad alta del corte tomográfico, que se compone de dos partes: una interna, la capa de **fotorreceptores** (donde se encuentra la unión entre los segmentos externos e internos), que en el centro de la fóvea adquieren configuración ligeramente arqueada y se compone exclusivamente de conos, con tal apelonamiento que se estrechan y elongan para permitir una mayor densidad celular. Y otra externa de mayor grosor, que corresponde al **epitelio pigmentario de la retina** en su zona más interna y al complejo **membrana de Bruch-coriocapilar** en su parte más externa<sup>99</sup>.

**Figura 3.** Corte tomográfico lineal macular.



**A:** capa de axones de células ganglionares. **B:** capa de células ganglionares, plexiforme interna. **C:** capa nuclear interna, plexiforme externa. **D:** nuclear externa. **E:** unión de segmentos internos y externos de los fotorreceptores. **F:** epitelio pigmentario retiniano. **G:** coriocapilar y coroides.

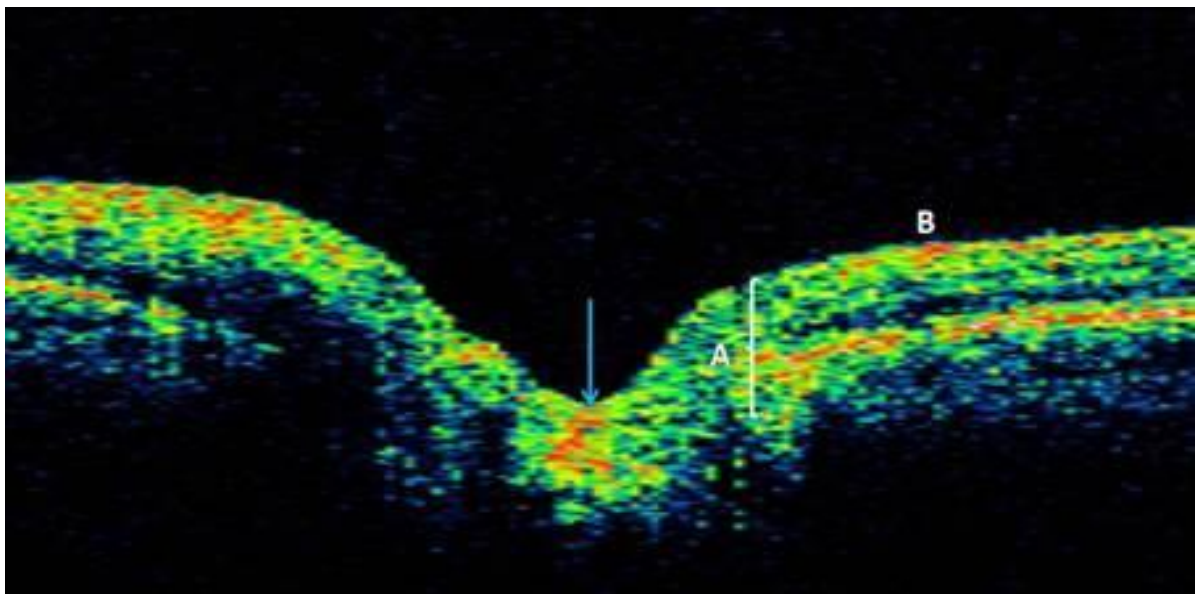
### 7.4.3.2 NERVIÓ ÓPTICO (PAPILA) Y CFNR

Denominamos papila óptica, disco óptico o cabeza del nervio óptico, al segmento intraocular del II par craneal. Su tamaño es de 1 mm de profundidad y 1,5 mm de diámetro vertical, y mediante tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo podemos evaluar la fracción prelaminar, es decir, la localizada anteriormente a la lámina cribosa.

Las capas de la retina encuentran su límite al llegar al anillo escleral de Elschnig, considerado como el límite perimetral externo de la papila óptica. Por el contrario, la capa más interna, constituida por los axones de las células ganglionares, sobrepasará dicha estructura para converger en la papila con un patrón organizado.

La lámina cribosa supondría el límite inferior en la depresión formada por el encurvamiento de la capa de fibras nerviosas a nivel de la papila. Esta estructura está desprovista de tejido neural, y la observamos como una región hiperreflectante. Los axones de las células ganglionares que componen la CFNR, y que como ya hemos comentado se representan mediante el color rojo (hiperreflectancia), se incurvarán hacia esta estructura, sobrepasándola para constituir la porción postlaminar.

**Figura 4.** Corte tomográfico lineal papilar.



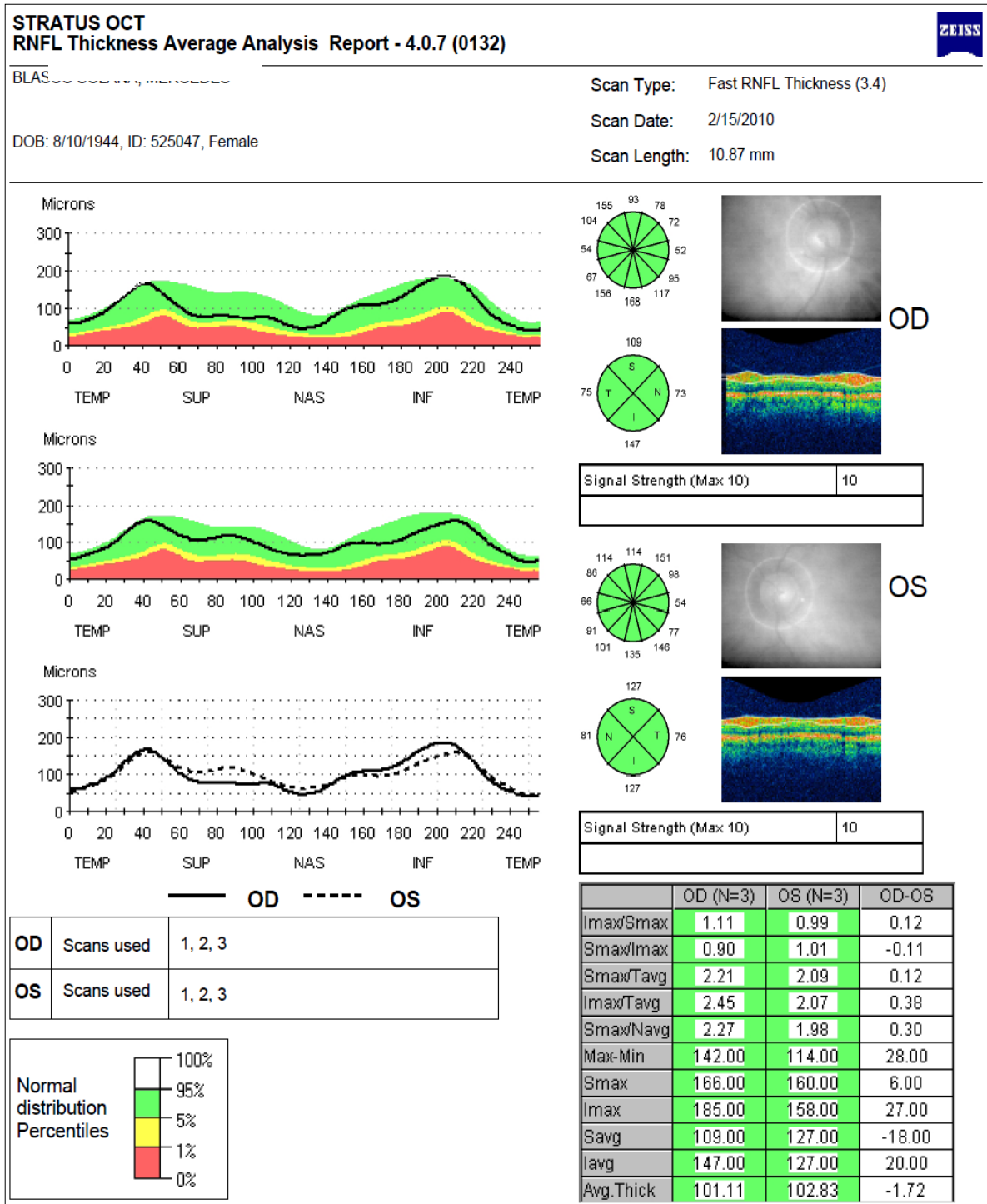
*A: anillo escleral de Elschnig. Flecha azul: lámina cribosa. B: CFNR.*

### 7.4.4 OCT DE DOMINIO TIEMPO EN LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

Para medir el espesor de la CFNR peripapilar se cuantifica la anchura de la capa de alta reflectividad situada por debajo de la interfase vitreoretiniana<sup>96</sup>. La estrategia “Fast RNFL”, la más

común y utilizada en nuestro estudio, permite mediciones a partir de barridos circulares concéntricos a la papila, siendo el diámetro de 3,46 mm el más adecuado y reproducible<sup>100, 101</sup>. Se realizan tres escaneos de 256 puntos sobre la cabeza del nervio óptico que es alineado de forma manual, ofreciendo múltiples mediciones en micras del espesor de la CFNR, espesor medio, por cuadrantes y en doce sectores horarios.

**Figura 5.** Protocolo de análisis de espesor de peripapilar de la CFNR en la OCT: “RNFL Thickness average both eyes”.



En el protocolo de análisis “RNFL thickness average analysis” los resultados se promedian y comparan con la base de datos normativa del modelo Stratus OCT del tomógrafo de coherencia óptica de Zeiss (pacientes de 18 a 80 años), y nos proporciona valores numéricos y/ o representaciones esquemáticas, por sectores o cuadrantes, mediante una escala de color, donde:

- El color verde representa los valores normales, e incluye el 90% de las exploraciones.
- El color blanco engloba los valores por encima del grosor normal, que suponen un 5%.
- El color amarillo representa los valores con una disminución del grosor límite o dudosa, y supone un 5%.
- El color rojo incluye valores patológicos de disminución de grosor, fuera de los límites normales. Suponen el 1% de las mediciones.

#### **7.4.5 OCT DE DOMINIO TIEMPO EN EL NERVIÓ ÓPTICO**

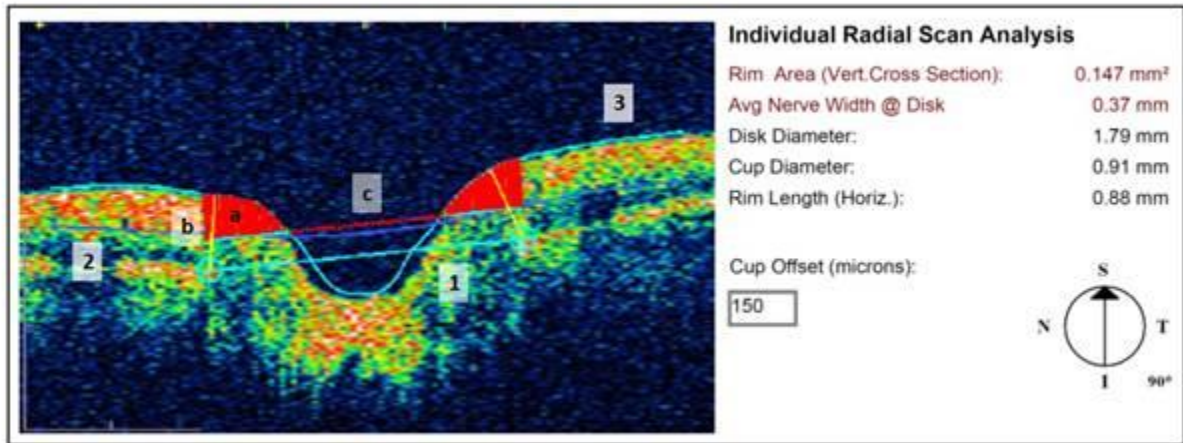
En el estudio de la papila, el equipo determina los límites del NO a través de la identificación de los bordes del complejo epitelio pigmentario de retina/coriocapilar y la superficie anterior de la CFNR en cada uno de los barridos incluidos en el protocolo de adquisición. Estas estructuras se consideran puntos de referencia a partir de las cuales se estimarán el resto de los parámetros anatómicos.

El protocolo de adquisición más frecuentemente utilizado en oftalmología y que realizamos en el presente estudio es el “Fast Optic Disc” que realiza seis barridos tomográficos radiales de 4 mm de longitud y equidistantes entre sí con una duración de 1,92 segundos.

Entre los distintos protocolos de análisis posibles, en nuestro estudio analizamos los resultados obtenidos mediante el “*Optic Nerve Head*”, en el cual obtenemos dos apartados bien diferenciados, un análisis individual del radio de sección papilar escogido (habitualmente el inferior-superior (90°) (figura 6). Y un análisis compuesto en el que se obtendrán parámetros a partir de las mediciones realizadas por seis cortes radiales sobre la papila, y que nos da información más valiosa acerca de las características morfológicas del nervio óptico del sujeto a estudio (figura 7).

### Análisis individual, "Individual Radial Scan Analysis"

**Figura 6.** "Individual Radial Scan Analysis" incluido dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano



Los Círculos azules establecen los límites del EPR, siendo la línea que los une la línea de disco (**1**), que delimita el diámetro del disco. Otra línea de color azul se establece automáticamente 150 µm por encima de la anterior y separa las zonas de la excavación y del ANR (**2**). Una tercera línea separa el límite vítreo-retina (**3**).

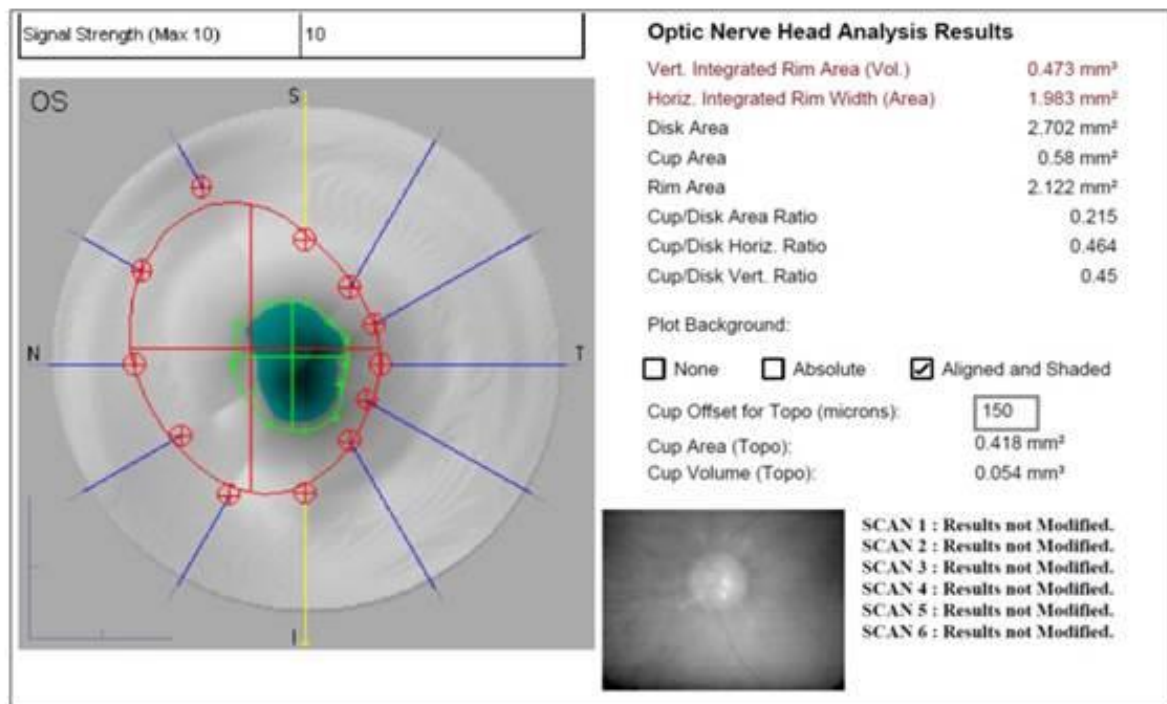
Los parámetros obtenidos en esta exploración comprenden:

- **Rim Area:** Área del anillo, es de color rojo y está situada por encima de la línea roja discontinua de la excavación hasta la superficie anterior del disco (**a**, en figura 6).
- **Average Nerve Width Disc:** Promedio del ancho del fascículo nervioso a cada lado del disco óptico. Representado por una línea amarilla recta que une los puntos que establecen los límites del EPR con el punto más próximo en superficie anterior (**b**, en figura 6).
- **Disc Diameter:** Diámetro del disco, representado por la línea recta azul clara entre los dos puntos de referencia del disco (**1**, en figura 6).
- **Cup Diameter:** Diámetro de la excavación o copa, representado por una línea roja discontinua (**c**, en figura 6).
- **Rim length (horizontal):** longitud horizontal del ANR, diferencia entre el diámetro del disco y el de la excavación.



## Análisis compuesto, "Optic Nerve Head Analysis Results"

**Figura 7.** "Optic Nerve Head Analysis Results" incluido dentro del "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano.



El perímetro delimitado en rojo es el borde de la papila óptica, mientras que el limitado en verde es el de la excavación. Cada barrido se encuentra representado en azul con sus correspondientes puntos de intersección con el límite de la papila (**crucos rojas**) y de la excavación (**crucos verdes**).

Obtenemos los siguientes valores:

- **Vertical Integrated Rim Area (volumen):** área vertical integrada del borde o volumen del ANR. Se trata de una estimación del volumen total que ocupan las fibras nerviosas retinianas cuando constituyen el ANR. El valor medio normal es de  $0,36 \pm 0,08 \text{ mm}^3$ .
- **Horizontal Integrated Rim Width (área):** anchura horizontal integrada del ANR. Es un cálculo del área total del ANR
- **Disc area:** área de la papila. Es el área delimitada por el contorno rojo del disco en la imagen compuesta (figura 7).
- **Cup area:** área de la excavación. Es el área delimitada por el contorno verde de la copa en la imagen compuesta (figura 7).
- **Rim area:** área del ANR, es decir, la diferencia entre el área del disco y el área de la excavación. Este parámetro cuantifica el área ocupada por los axones contenidos en el nervio óptico sin tener en cuenta el tamaño del disco. Presenta menos variabilidad entre

personas sanas que el área de la papila o el área de la excavación aisladas, podemos, por tanto, darle mayor fiabilidad para la comparación intersujetos<sup>102</sup>.

- **Cup/Disc Horizontal Ratio:** cociente excavación/disco horizontal. Proporción entre la línea horizontal más larga de un lado a otro de la excavación y la equivalente línea horizontal de un lado a otro del disco.
- **Cup/Disc Vertical Ratio:** cociente excavación/disco vertical. Proporción entre la línea vertical más larga de un lado a otro de la excavación y la equivalente línea vertical de un lado a otro del disco.
- **Cup/Disc Area ratio:** cociente área excavación/disco.

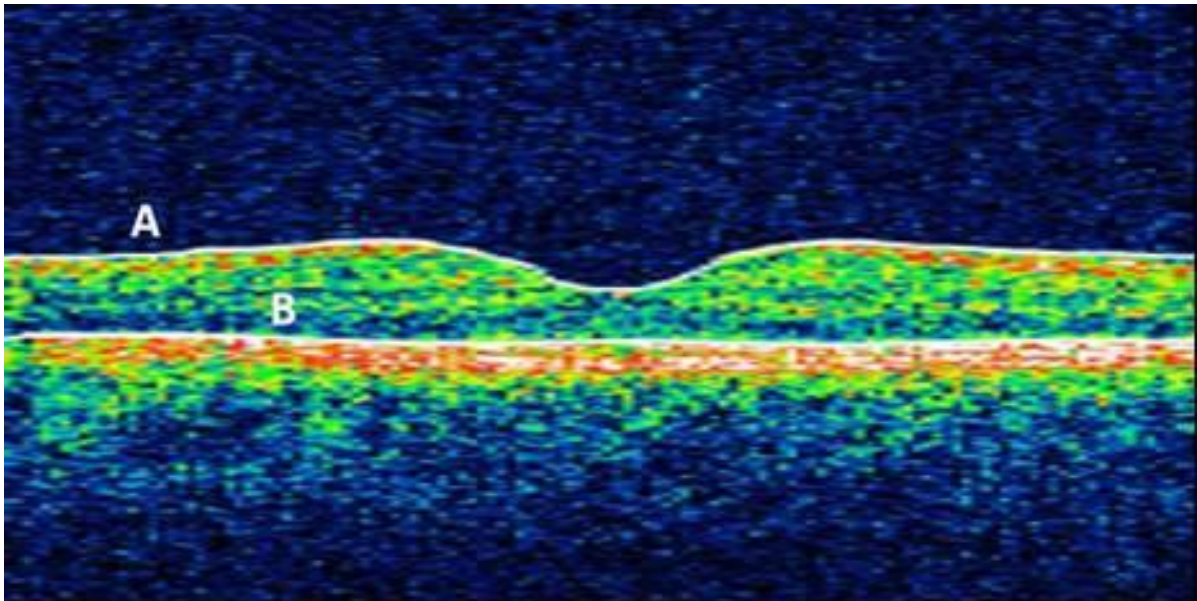
Estos parámetros han demostrado una buena reproducibilidad intrasesión, intersesión, intervisita e interoperador, tanto en ojos sanos como en ojos con neuropatía glaucomatosa<sup>103</sup>. No obstante, el tomógrafo Stratus® no nos proporciona rangos de normalidad en los parámetros e índices obtenidos. Esto no supone un problema en nuestro estudio, en el cual pretendemos comparar los datos obtenidos en dos poblaciones independientes, sin establecer diagnósticos de normalidad o patología. Además, en papilas pequeñas no excavadas el software del instrumento puede cometer un error asignando un valor de cero al ANR y de uno al área de la excavación, considera por tanto que la excavación es total.

En el caso de la neuropatía por glaucoma, se ha comprobado que el grosor de la CFNR puede ser mejor indicador de daño que las medidas obtenidas en el NO. Sin embargo, la combinación de ambos parámetros mejora la capacidad discriminativa de este instrumento<sup>104, 105</sup>. Podemos extrapolar estos resultados y asumir que la combinación de ambos análisis nos ofrecerá más información y fiabilidad en los resultados obtenidos en el presente trabajo.

#### **7.4.6 OCT DOMINIO TIEMPO EN EL ESTUDIO DE LA MÁCULA**

En el estudio del espesor macular, la OCT realiza un algoritmo de procesamiento automático de los límites interno y externo de la retina que ha de evaluar; dicho proceso es conocido como segmentación. La membrana limitante interna será definida como el límite interno, mientras que la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores será establecida como el límite externo.

**Figura 8.** Corte tomográfico foveal en un sujeto sano.

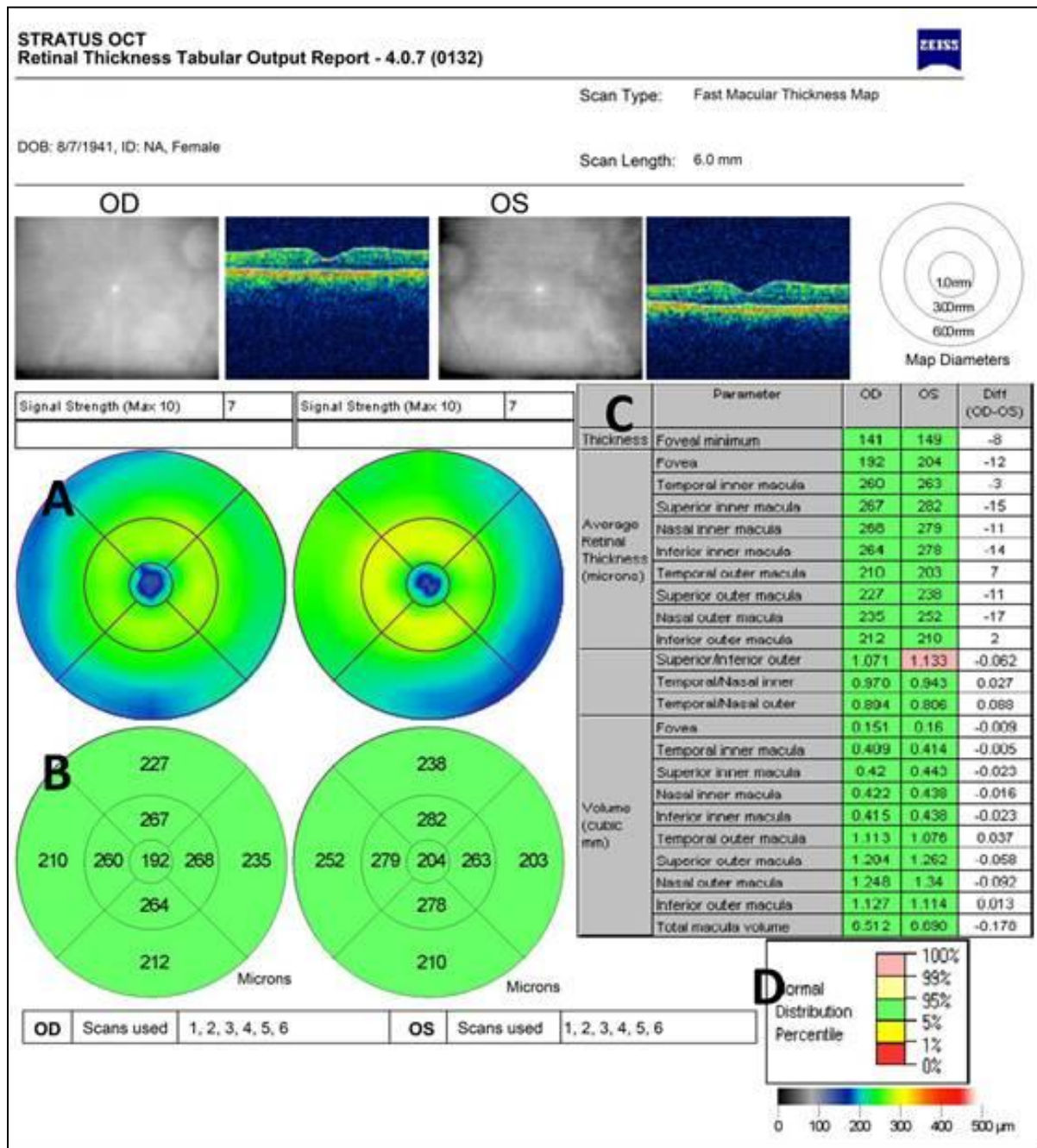


Las líneas blancas son los límites que la OCT establece para cuantificar el espesor macular. **A:** límite interno, a nivel de la limitante interna. **B:** límite externo, a nivel de la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.

En nuestro estudio utilizamos el protocolo rápido de adquisición, en el que de modo análogo al anteriormente explicado, se realizan seis barridos lineales equidistantes, separados 30° entre sí, a través de un eje central común centrado en la fovea en un tiempo aproximado de 1,92 segundos. Cada uno de los barridos se compone de 128 capturas. El diámetro del círculo objetivo, que se corresponde con la longitud de cada una de las líneas es de 6 mm.

El software del aparato, mediante el protocolo de análisis “Retinal thickness/volumen tabular”, nos ofrece un mapa grosores retiniano clasificado por colores, dividido según tres círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro. Nos ofrece las cifras de grosor medio calculadas para cada uno de los nueve sectores en los que es dividida la mácula y, así, podemos compararlos con una base de datos normativa. Además, este protocolo también nos informa del volumen retiniano en el área total explorada.

**Figura 9.** Protocolo de análisis de espesor y volumen macular mediante OCT: “Macular Thickness/Volume Tabular”.



**A:** Grosor/Volumen retinianos formato mapa. **B:** Grosos medios en mm (abajo). **C:** Tabla con valores de grosor y volumen. **D:** escala normativa.

### 7.4.7 REPRODUCIBILIDAD

Una de las premisas indispensables para valorar la calidad científica de nuestro trabajo es la capacidad de la tecnología OCT para la cuantificación rigurosa, reproducible y fiable de los parámetros morfológicos a estudio.

Respecto a las mediciones de la capa de fibras nerviosas a nivel peripapilar, múltiples estudios han establecido la validez de la OCT como método de medida de su espesor<sup>106, 107</sup>, gracias a sus altos valores de reproducibilidad y repetibilidad<sup>108-110</sup>. Se estima una desviación estándar comprendida entre 10 a 20  $\mu\text{m}$  en el valor global de la CFNR<sup>111</sup>. Blumenthal y cols<sup>112</sup>, encontraron una variabilidad intersesión, intervisita e interoperador del 1%, 6% y 2% respectivamente, lo que hace de la OCT una técnica adecuada para el seguimiento a largo plazo. Diversas publicaciones han designado como el menos reproducible al cuadrante nasal de la CFNR<sup>112-114</sup>.

El espesor de la CFNR depende de la edad del paciente<sup>115, 116</sup> y de la longitud axial del ojo estudiado<sup>117</sup>, si bien es controvertido en qué proporción varía respecto a esta última variable. Rauscher y cols<sup>118</sup> estiman que el grosor medio de la CFNR disminuye 7  $\mu\text{m}$  por cada mm de longitud axial. Budenz<sup>119</sup>, sin embargo, calcula que el adelgazamiento medio es de 2,2  $\mu\text{m}$  por cada mm aumentado. No se han encontrado diferencias significativas entre géneros<sup>119-121</sup>. Factores como el descentramiento y la calidad de la señal emitida fueron estudiados por Vizzeri y cols<sup>122</sup>, determinando que también son variables influyentes a la hora de evaluar un paciente y clasificarlo como normal o patológico.

Los índices de fiabilidad en la medición del tamaño del disco óptico con OCT fueron estudiados por Neubauer y cols<sup>123</sup>, estableciendo una repetibilidad moderada, con coeficientes de 80 micras para el meridiano horizontal y 168 micras para el vertical. Los coeficientes de correlación intraclase fueron de 0,78 y 0,83 para los valores horizontal y vertical, respectivamente.

En relación a las mediciones del grosor macular, Polito y cols<sup>124</sup> informaron de unos coeficientes de repetibilidad y reproducibilidad inferiores a 8% y 10% respectivamente, así como un coeficiente de correlación intraclase mayor de 0,8. Sugieren, por tanto, que variaciones en el grosor retiniano mayores al 6-10 % en el área macular central (diámetro de 1 mm respecto al centro de la fóvea), estarán provocadas por un cambio real en dicho grosor y no por una inconsistencia en la medición ofrecida por la OCT. Massin y cols<sup>125</sup> informan en su estudio una reproducibilidad del 5% para sujetos sanos, un coeficiente de repetibilidad inferior a 7 micras y un coeficiente de correlación intraclase mayor a 0,89. Finalmente, Browning y cols determinaron un coeficiente de repetibilidad para el volumen macular total de 0,29  $\text{mm}^3$ <sup>126</sup>.

Consideramos que la tecnología de dominio tiempo utilizada en la presente obra cumple sobradamente el principio de reproducibilidad establecido por el método científico. Y, por tanto, arrojará resultados fiables sobre los que podamos establecer unas conclusiones fundadas y coherentes.

## 7.5 PERIMETRÍA

### 7.5.1 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

La perimetría automática es la herramienta que nos permite la evaluación y cuantificación de la función visual fuera de la fóvea. Imprescindible en ciertas patologías como el glaucoma, explora la sensibilidad al contraste mediante estímulos luminosos de color blanco sobre fondo blanco en todo el campo visual (CV).

El objetivo principal es cuantificar las diferencias de sensibilidad en diferentes puntos de la retina respecto a un estímulo lumínico. Dicho estímulo, de color blanco, se mide en apostilb (asb), el cual es una unidad de medida de luminancia en valores absolutos.

Para valorar la sensibilidad retiniana a las distintas intensidades de luz utilizamos la escala logarítmica en decibelios (dB). Así, entre la fuente de luz con intensidad máxima y el paciente, se interpondrán diversos filtros de atenuación graduados en decibelios (décimas partes de unidades logarítmicas), calculándose la sensibilidad para cada punto explorado. A mayor sensibilidad, el paciente verá estímulos más tenues o con valores en decibelios más altos.

Definimos estímulo umbral a aquella luminancia que el paciente es capaz de ver en la mitad de las ocasiones en que éste es presentado, siendo el valor que pretendemos lograr en una perimetría de umbral estándar. Este estímulo umbral no es igual en toda la superficie de la retina, siendo máximo en la fóvea para ir disminuyendo hacia la periferia, constituyendo la comúnmente conocida como "colina de visión".

La extensión del CV se mide en grados y se centra en el punto de fijación que corresponde a la mácula. Un CV normal se extiende 50° hacia el lado nasal, más allá de 90° hacia el lado temporal, 60° superiormente y 70° inferiormente.

### 7.5.2 TIPOS DE PERIMETRÍA

Diferenciamos dos tipos de perimetría, la cinética y la estática. En la primera el estímulo luminoso se presenta en una zona de no visión, para acto seguido irlo moviendo hacia el punto de fijación hasta que el paciente lo ve. Para la determinación de un escotoma, este procedimiento se repite situando el estímulo dentro del escotoma y moviéndolo hacia zonas de visión conservada. En esta campimetría podemos modificar tanto el tamaño del estímulo como la intensidad<sup>127</sup>.

En la perimetría estática, el estímulo sólo se modifica en intensidad, no en tamaño. Se diferencia fundamentalmente de la perimetría cinética en que el estímulo no está en movimiento, se proyecta

en distintos puntos del campo visual con el fin de cuantificar el umbral de sensibilidad al contraste para cada uno de esos puntos, y así delimitar posibles escotomas. Existen dos tipos de perímetros estáticos, el Octopus® y el Humphrey®, siendo este último el utilizado en nuestro estudio, y por ello, al que nos ceñiremos a partir de ahora.

El campímetro Humphrey® consta básicamente de una cúpula blanca con una luminancia de 31,5 asb desde la que se “disparan” estímulos luminosos de diversas intensidades hacia el paciente y un ordenador en cuyo software se define la estrategia de test a desarrollar. Los estímulos luminosos tienen una intensidad que varía desde 0,08 a 10,000 asb y un tamaño fijo que se determinará antes de la realización de la prueba<sup>127.128</sup>.

### **7.5.3 SELECCIÓN DE LA PRUEBA (PERIMETRÍA HUMPHREY®): ESTRATEGIA Y PATRÓN. ESTÍMULO.**

El modo en el cual se presentan los estímulos luminosos y su intensidad es denominado *estrategia*. Existen dos grandes tipos de estrategias, de detección o despistaje y de umbral.

Las estrategias de detección son pruebas de corta duración, que pretenden diferenciar entre puntos patológicos y normales. Nos sirven como pruebas iniciales, para despistaje de posibles defectos en el CV. En caso de resultado patológico, deberemos realizar una estrategia umbral para evaluar la extensión y profundidad del defecto.

Las estrategias de umbral pretenden determinar la sensibilidad luminosa de cada punto concreto. Nos permiten el seguimiento de patologías crónicas aportando mayor cantidad de información que las estrategias de detección pero también exigen más tiempo de exploración y colaboración por parte del paciente. Existen diversos tipos:

- Estrategia umbral completo, partiendo de una sensibilidad dada, se presentan estímulos de sensibilidad decreciente en pequeños pasos hasta que el paciente deja de verlos.
- Fastpac, similar a la anterior pero la disminución de sensibilidad se presenta en pasos más grandes, por tanto se reduce el tiempo de exploración.
- SITA standard, el acrónimo SITA corresponde a *Swedish Interactive Threshold Algorithm*, diseñado por Olsson y cols<sup>129</sup> con el fin de reducir de forma sustancial el tiempo de exploración del paciente. Se analiza la información obtenida durante el transcurso de la prueba y se calcula la sensibilidad probable de los puntos pendientes por explorar. Se consigue una reducción muy importante en el tiempo de exploración debido a que presenta una intensidad en cada estímulo próxima a la prevista para ese punto, logrando una minimización del efecto fatiga por la duración demasiado prolongada de la prueba. Analiza

las respuestas del sujeto a estudio, comprobando la consistencia de la prueba y adaptándose al tiempo de respuesta del paciente.

- SITA fast, similar a la anterior pero requiere menor consistencia en las respuestas del paciente, acortando todavía más la duración de la prueba. Es la estrategia seleccionada para la exploración de los pacientes de nuestra investigación.

En la actualidad existen nuevos modelos de perimetría con el fin de determinar el daño campimétrico de forma más precoz. Se han desarrollado estímulos que provocan respuestas en subpoblaciones de células ganglionares menos abundantes, con el objetivo de detectar tempranamente el daño en ellas. La perimetría azul-amarillo o SWAP, la perimetría de duplicación de frecuencia, o la perimetría flicker son ejemplos de ello. No entraremos en detalle en este tipo de estrategias, ya que se salen del objetivo del presente trabajo.

El patrón es la disposición en la cual se presentan los estímulos luminosos. Dependiendo de la patología a explorar y de si la afectación es central o periférica, elegiremos un patrón determinado. Definimos el patrón mediante dos cifras separadas por un guión, la primera cifra indica el área de campo estudiado, medido en grados desde la fijación. El número posterior al guión describe la disposición de los puntos estudiados.

El patrón seleccionado en nuestro estudio fue 24-2, con 24 grados de extensión desde la fóvea, excepto en el meridiano horizontal nasal en el que se alcanzan 30 grados, con el fin de detectar defectos glaucomatosos de tipo escalón nasal. Se trata de un patrón rápido, que explora 54 puntos dispuestos a partir de dos filas centrales situadas a tres grados del meridiano vertical y horizontal. El estímulo utilizado fue el normalizado para la estrategia SITA-fast (estímulo III, color blanco).

#### **7.5.4 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS (PERIMETRÍA HUMPHREY®)**

##### **7.5.4.1 ÍNDICES DE FIABILIDAD**

Reflejan el grado de fiabilidad del paciente. Mediante tres índices distintos podremos evaluar la confiabilidad de los resultados obtenidos en un determinado paciente.

**Falsos positivos**, cuantifica la tendencia del paciente a responder ante la ausencia de estímulo luminoso. Valores superiores a 15% indican baja fiabilidad de la prueba.

**Falsos negativos**, mide la tendencia del paciente a no responder ante un estímulo superior al estímulo umbral en una localización donde la sensibilidad ya se ha chequeado. Valores superiores al



33% indican baja fiabilidad, probablemente debido a falta de atención. En ciertas patologías puede estar aumentado debido a un fenómeno de fluctuación.

**Pérdidas de fijación**, indican la estabilidad de la mirada durante la prueba. Se proyectan estímulos sobre la mancha ciega que, por tanto, no deberían ser vistos. Si el paciente responde ante éstos se registra como pérdida de fijación. Más de un 20% de pérdidas de fijación indica mala fiabilidad de la prueba.

#### 7.5.4.2 MAPAS

**Mapa absoluto de sensibilidad retiniana**, los números representan la sensibilidad retiniana absoluta para cada punto expresada en dB. El mapa de escala de grises presenta la misma información asignando una tonalidad más o menos oscura en función de la sensibilidad.

**Mapa de desviación total**, compara los valores brutos con una base de datos de campimetrías normales en función de la edad, obteniéndose el valor bruto en dB de la diferencia de los resultados obtenidos en la exploración frente a la base normalizada, así como un mapa de la significación estadística de esta diferencia. Permite estudiar defectos difusos del campo visual.

**Mapa de desviación del patrón o modelo**, realiza una corrección de los valores obtenidos en función del séptimo punto más sensible denominado *General Height Value*, de forma que intenta evitar la disminución campimétrica difusa achacable a fenómenos como la catarata o la miosis. También se presenta como un mapa de diferencias y otro de significación estadística de las mismas. Permite estudiar defectos focales.

#### 7.5.4.1 ÍNDICES GLOBALES DEL CAMPO VISUAL

Son parámetros numéricos que, en una sola cifra, resumen los resultados del CV<sup>130</sup>.

**DESVIACIÓN MEDIA (DM)**, expresa de forma global cuánto se aleja el campo estudiado de la normalidad para una edad determinada. Un campo normal tiene un valor en torno a 0 dB, un empeoramiento del CV se traducirá en una negativización de los valores de DM.

**DESVIACIÓN ESTÁNDAR DEL MODELO (DSM)**, mide la variabilidad dentro de campo, expresando sus irregularidades (ejemplo escotomas) y siendo corregido para la edad. Sus valores aumentan conforme aumentan los defectos hasta una fase relativamente temprana en la que sus valores decaen, a medida que los defectos se van haciendo más extensos. Cuando existe un daño focal muy extenso es interpretado como daño difuso, y por tanto los valores tienden a la normalización.

**ÍNDICE DE FUNCIÓN VISUAL (VFI)**, desarrollado por Bengtsson y Heijl en 2008<sup>131</sup>, es un parámetro lineal y continuo basado en el mapa de desviación frente al patrón. Se obtiene de la

estimación porcentual de la sensibilidad de cada punto del campo visual con respecto a una sensibilidad normal. Se expresa en porcentaje e indica el grado global de deterioro del CV teniendo en cuenta la localización del defecto (mayor alteración si el defecto es central que periférico). El 100% representa una sensibilidad normal y el 0% un escotoma absoluto. Es más resistente que la DM a alteraciones que cursan con depresión generalizada del campo visual, como puede ser la opacidad de medios secundaria a la catarata.

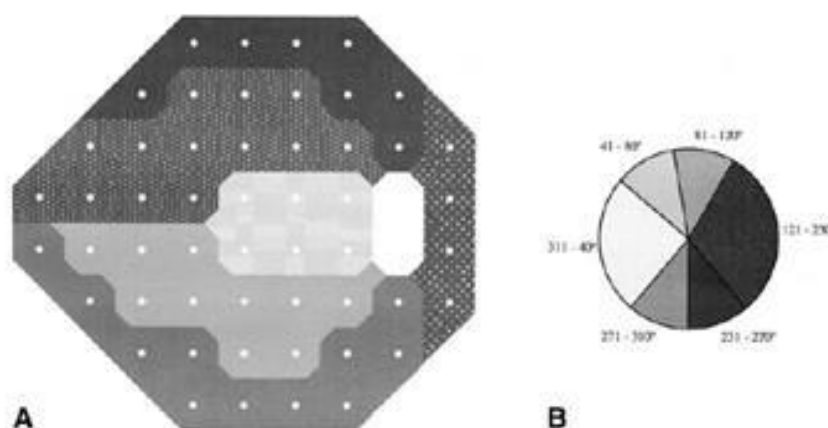


## 7.6 CORRELACIÓN CAMPIMETRÍA-TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

El estudio de la progresión de la neuropatía más común en nuestro medio, la neuropatía óptica glaucomatosa, ha permitido establecer una relación entre el deterioro visual funcional y la alteración estructural del nervio óptico. En las próximas líneas repasaremos lo estudiado hasta la fecha, en un intento de asemejar el deterioro acontecido en los pacientes con glaucoma a lo que hipotéticamente podría suceder en los pacientes afectados de SAHOS.

Garway-Heath<sup>132</sup> desarrolló uno de los primeros mapas topográficos para establecer una relación cualitativa estructura versus función. En ellos relacionaba los puntos del CV obtenidos mediante campimetría Humphrey (SAP test grid) con las regiones de la CFNR dañadas en fotografías monocromáticas, advirtiendo que los polos verticales del NO tienen una mayor representación campimétrica que otras zonas del mismo, los cuales corresponden a las zonas arcuatas del CV (figura 11). Ferreras y cols<sup>133</sup> observan que dichas áreas con mayor representación campimétrica, mínima para el haz papilomacular, son más fuertemente correlacionadas con el grosor de la CFNR que otras menos representadas. Además, podemos esperar correlaciones más fuertes entre sectores de CFNR que son más gruesos en ojos sanos y patológicamente más finos en ojos glaucomatosos.

**Figura 11.** Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Garway-Heath y cols.

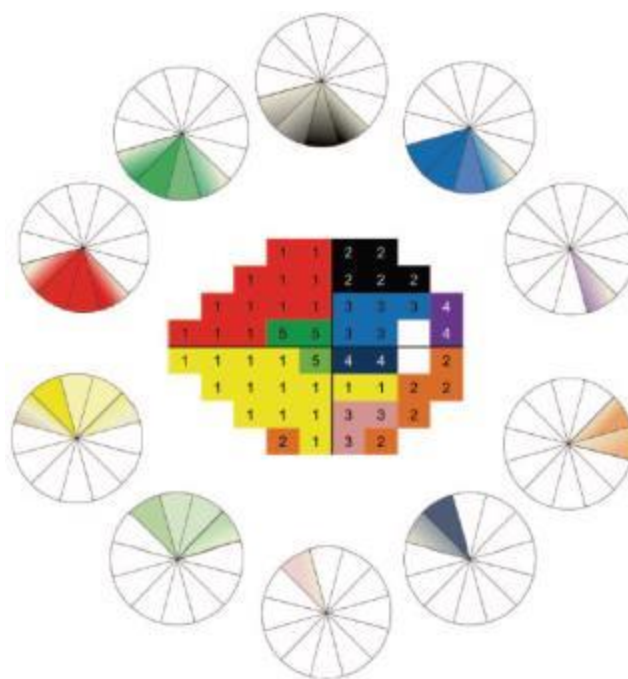


**Extraído de:** Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000 Oct;107:1809-15.

Profundizando más en la publicación de Ferreras<sup>133</sup>, donde construyen un mapa que interrelaciona el campo visual obtenido mediante campimetría Humphrey y el grosor de la CFNR

determinado mediante OCT Stratus, encuentran la mayor correlación estructura-función entre los sectores horarios VI y VII de la CFNR con las zonas 1 y 3 del hemicampo visual superior (figura 12). Las regiones inferiores del CV obtuvieron valores de correlación más bajos, siendo mínima para los sectores horarios de las III y IX; hallazgo coincidente con el de Garway-Heath<sup>132</sup> y ya explicado unas líneas más arriba. Debemos matizar, sin embargo, que la estrategia utilizada en este estudio, SITA estándar, no coincide con la nuestra, aunque sí analiza los mismos puntos. Además las patologías no son coincidentes, y la distribución anatómica de daño en el SAHOS no debe ser forzosamente igual al de la neuropatía glaucomatosa, a pesar de que algunas de las publicaciones aparecidas hasta la fecha si informan de un aumento de glaucoma en este tipo de pacientes<sup>134, 135</sup>.

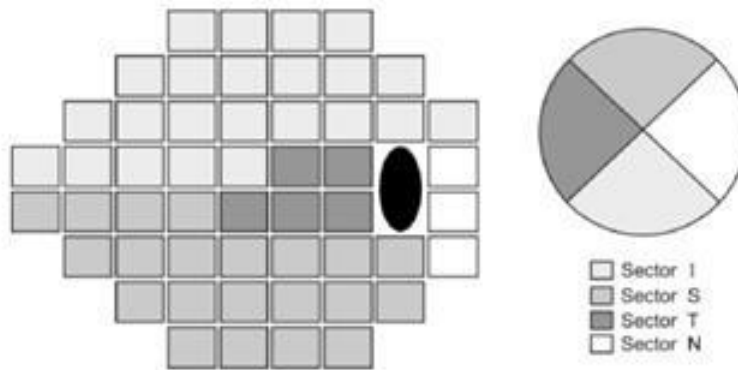
**Figura 12.** Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Tomado de Ferreras y cols



**Extraído de:** Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fagagnolo P, García-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:3018–3025.

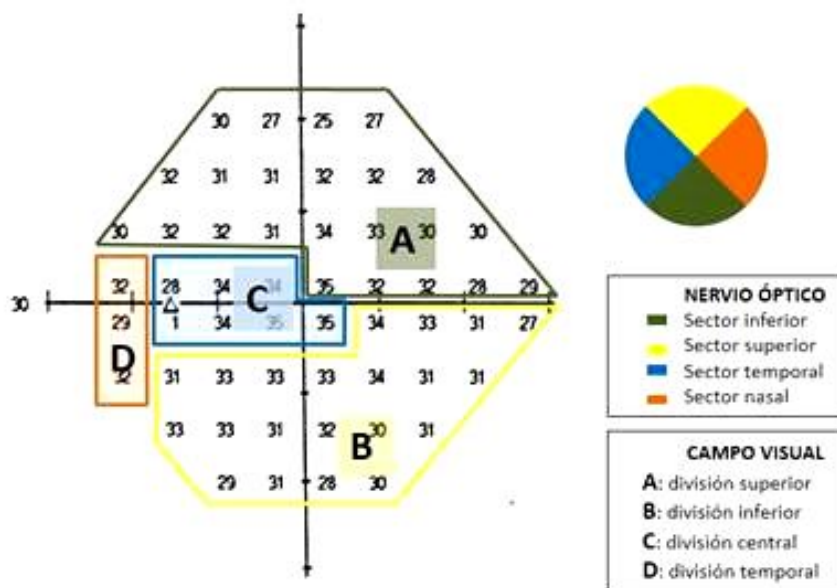
En nuestro estudio, utilizamos una versión algo más simplificada del mapa topográfico obtenido por Garway-Heath y que fue propuesta por Cheng y cols<sup>136</sup> en un estudio de pacientes afectados por esclerosis múltiple para interrelacionar el grosor obtenido mediante OCT Stratus de la capa de fibras peripapilar y la sensibilidad registrada en cada punto del CV (SITA 24-2, figura 13). No obstante, realizamos sutiles variaciones con respecto al mapa de Cheng, como la utilización de todos los puntos del mapa campimétrico, incluidos los correspondientes al punto ciego (figura 14).

**Figura 13.** Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Cheng y cols.



**Extraído de:** Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Dec;48:5798-5805.

**Figura 14.** Áreas correspondientes campimetría-nervio óptico. Casas y cols.



División topográfica sobre mapa de sensibilidad retiniana absoluta utilizada en nuestro estudio, basado en el mapa topográfico propuesto por Cheng y cols. Nótese la inclusión de los puntos correspondientes al punto ciego en los cálculos de la sensibilidad media de la división central.

Debemos puntualizar que la ausencia de una escala común para ambas mediciones, logarítmica por un lado (decibelios) y decimal por otro (micras o porcentajes), dificulta establecer un paralelismo entre ambas exploraciones. Existe controversia respecto al tipo de correlación que las variables estructurales y funcionales poseen. Así, diversas publicaciones asumen una relación lineal cuando ambos parámetros se expresan en una escala lineal, como por ejemplo la relación entre el VFI y las micras del grosor de la CFNR. Y una relación exponencial o curvilínea cuando una de las variables es lineal y la otra se expresa en escala logarítmica, como la relación entre los valores absolutos de sensibilidad del CV y el grosor de la CFNR<sup>137-141</sup>. Contrariamente, Nilforushan<sup>142</sup> apenas encuentra diferencias entre las correlaciones estructura-función cuando estas últimas se expresan en escala logarítmica (dB) o lineal (1/Lambert), y objetiva una correlación prácticamente lineal cuando utiliza las unidades logarítmicas. Bowd y cols<sup>143</sup> no hallan diferencias entre la regresión lineal y no lineal cuando los valores del CV eran expresados en dB.

Ajtony y cols<sup>144</sup> publican una muy buena correlación entre los valores medios de grosor de la CFNR medidos mediante Stratus y los parámetros campimétricos DSM y DM en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, no sucediendo así en pacientes normales ni en estadios precoces de glaucoma. Este hallazgo es explicado mediante dos posibles hipótesis, la primera supondría la existencia de una "reserva funcional del campo visual" en estadios precoces de pérdida de CFNR; la segunda, por el contrario, atribuiría esta diferente correlación estructura vs función al efecto de la utilización de la escala logarítmica para la cuantificación de la sensibilidad visual, la cual tiende a minimizar los cambios de sensibilidad en valores altos de dB, pero tiende a maximizarlos en valores bajos<sup>145</sup>.

Con la introducción en la perimetría Humphrey del VFI, Kim y cols<sup>146</sup> encontraron una relación curvilínea entre el grosor de la CFNR y el VFI, es decir, los cambios a bajos niveles de dB eran acentuados y minimizados a altos niveles. Estos resultados son congruentes con la idea de que los cambios estructurales preceden a los funcionales, se estima que el daño funcional acontecido en los pacientes con neuropatía glaucomatosa y cuantificado mediante perimetría, es precedido en unos cinco años por un adelgazamiento de la CFNR cuantificado mediante fotografías de la CFNR<sup>147</sup>.

## 7.7 *ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN*

La tomografía de coherencia óptica (OCT), que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de diversas patologías oftalmológicas como glaucoma y afecciones maculares, ha sido recientemente utilizada en el estudio del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en múltiples trastornos neurológicos<sup>148,149</sup>. Los procesos desmielinizantes como la esclerosis múltiple<sup>150-161</sup>, u otros procesos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer<sup>162-165</sup>, la enfermedad de Parkinson<sup>166-170</sup> o la esquizofrenia<sup>171</sup>, han mostrado una disminución en el grosor peripapilar de la CFNR en comparación con sujetos sanos y, por lo tanto, la utilidad de la OCT para su estudio.

En 1982 Walsh y Montplaisir describen por primera vez una posible asociación entre SAHOS y glaucoma en cinco pacientes pertenecientes a dos generaciones de la misma familia<sup>172</sup>. Es a partir de entonces cuando surgen una serie de publicaciones confirmando la asociación entre glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma normotensional con el SAHOS<sup>134-135,173,174-179</sup>. Mojon y cols observan una incidencia de neuropatía glaucomatosa que alcanza el 7,2% en los pacientes con trastorno respiratorio obstructivo. Sin embargo, en los últimos años diversos autores sugieren la presencia de una pérdida axonal difusa en pacientes afectados del desorden respiratorio que no cumplen criterios de patología glaucomatosa.

Lin y cols<sup>180</sup> encuentran significativamente reducidos los grosores medio, superior, inferior y temporal del espesor de la CFNR en pacientes con SAHOS moderado-severo en comparación con sujetos clasificados como normales-SAHOS leves. Informan, además, una correlación inversa entre el grosor de la CFNR de los cuadrantes superior y nasal con el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de mayor gravedad. Los autores sugieren la presencia de una pérdida axonal difusa en pacientes afectados del trastorno respiratorio obstructivo, incluso cuando el campo visual no muestra alteración funcional. Respecto a los parámetros referentes al nervio óptico y grosor macular, sólo comunican diferencias estadísticamente significativas en el área del disco, siendo mayor en el grupo de SAHOS moderado-severo. Sagiv y cols<sup>181</sup> publican resultados idénticos respecto al grosor de la CFNR en una población de SAHOS. Establecen mediante un modelo lineal de regresión múltiple ajustado por edad y sexo, que los grosores promedios, y de sectores superiores e inferior de la CFNR están significativamente asociados con el SAHOS. Recientemente, Huseyinoglu y cols<sup>182</sup> también encuentran grosores de la CFNR disminuidos en los pacientes con SAHOS severo respecto a los moderados-leves. Además, realizan un protocolo de segmentación del complejo de células ganglionares mediante la OCT RTVue 4.0, hallando también diferencias en la región macular de los pacientes con SAHOS severo.



Previo a la finalización del presente trabajo, publicamos parte de nuestros resultados en el artículo "*Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)*" (anexo 1) divulgado por la revista científica *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* en su edición impresa de Junio del 2013. Nuestro estudio, a diferencia de los anteriormente descritos mostró diferencias estadísticamente significativas sólo en el sector nasal de la CFNR, obteniendo grosores inferiores en el grupo SAHOS con respecto a los controles. Debido a que se trata de resultados preliminares del presente trabajo, expondremos con más detalle en otras secciones de esta misma obra las conclusiones definitivas.

Por otra parte, han sido comunicados resultados similares obtenidos mediante otras tecnologías. Kargi y cols<sup>183</sup> estudiaron mediante polarimetría láser-Gdx el grosor de la CFNR en 34 pacientes SAHOS y 20 controles, encontrando una disminución significativa de todos los parámetros estudiados en el grupo de SAHOS severo en comparación con los controles. Resultados coincidentes, aunque en menor número de parámetros y sin la exclusión previa de pacientes con glaucoma, han sido publicados recientemente por Moghimi y cols<sup>173</sup>.

El desequilibrio provocado por el SAHOS en la regulación del complejo óxido nítrico (vasodilatador)-endotelina (vasoconstrictor), con la consiguiente alteración en la perfusión, han sido propuestos como posibles factores perturbadores de la vascularización del nervio óptico. Dicha alteración vascular podría ser la responsable de un adelgazamiento en la CFNR de los pacientes con apnea<sup>180, 184</sup>. Karakucuk y cols<sup>134</sup> estudiaron el flujo de la arteria oftálmica en pacientes con SAHOS mediante ultrasonografía doppler, hallando una correlación positiva entre los índices de resistencia de las arterias retiniana y oftálmica y los defectos medios en el campo visual. La prevalencia de glaucoma informada en su muestra fue del 12,9%, estando justificadas dichas alteraciones campimétricas con una insuficiencia en la perfusión del nervio óptico. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el índice de resistencia de arteria central de la retina y de la arteria oftálmica entre casos y controles.

En cuanto a la circulación coroidea se refiere, Tonini y cols<sup>185</sup> no obtuvieron diferencias significativas en la reactividad vascular coroidea ante la hiperoxia y la hipercapnia antes y después del tratamiento con dispositivo de presión continua de las vías respiratorias (CPAP).

Respecto al análisis de la PIO, encontramos diversidad de resultados en los trabajos publicados hasta la fecha. Así, Moghimi y cols<sup>173</sup>, encuentran una media de PIO significativamente mayor en aquellos pacientes con apnea. Además de una correlación directa entre dichas mediciones de presión y la severidad del trastorno respiratorio (establecida según IAH). Dicha diferencia entre grupos, y la correlación encontrada, se mantienen significativas tras ajustar los valores de PIO según el grosor corneal. Mojon y Sergi<sup>174, 175</sup> también publican resultados similares respecto a las

diferencias de presión entre ambos grupos. Por contra, otros estudios no han observado estas diferencias en cuanto a las PIOs medias entre grupos<sup>134</sup> ni tal correlación positiva<sup>186, 187</sup>.

Por contrapartida, encontramos también publicaciones actuales que ponen en tela de juicio el supuesto aumento de incidencia de la neuropatía glaucomatosa en los pacientes SAHOS. En 2003, Geyer y cols<sup>177</sup> estudiaron 228 pacientes con apnea obstructiva encontrando una prevalencia de glaucoma del 2%, no hallando diferencias estadísticamente significativas con respecto a la de la población caucásica sana. Kadian y cols<sup>188</sup> describieron múltiples signos oculares más frecuentes en los individuos SAHOS portadores de tratamiento con CPAP, incluyendo síntomas irritativos, aumento del tiempo de ruptura de la película lagrimal o síndrome de hiperlaxitud palpebral. El glaucoma, con una prevalencia del 3,4%, no superó la tasa esperada para dicha población. Ambos trabajos justifican su falta de hallazgos aludiendo al tratamiento con CPAP que el grupo de casos portaba en el momento del estudio.

Otros estudios<sup>189-191</sup> cuestionan el método estadístico empleado para evaluar la relación entre el glaucoma y el trastorno respiratorio; encontrando una asociación positiva entre ambas patologías cuando se realiza un análisis univariable, que desaparece al emplear un análisis multivariable para descartar otros posibles factores de confusión.

## SAHOS Y FUNCIÓN VISUAL

La pérdida visual funcional de los pacientes con trastorno obstructivo, también ha sido reflejada en distintos estudios. Así, Mojon y cols<sup>135</sup> informan una correlación positiva entre la gravedad de la apnea y la pérdida visual campimétrica, los cambios glaucomatosos en el NO y el diagnóstico de glaucoma. Tsang<sup>192</sup> realizó campimetrías a 66 individuos (36 SAHOS y 30 controles) y encontró un aumento del defecto medio en el CV de los pacientes SAHOS, si bien no halló correlación entre el IAH y el tiempo de evolución con respecto a los defectos del campo. En 2006, Sebastian y cols<sup>193</sup> publican un caso clínico con una mejoría significativa de los defectos del CV tras el tratamiento con CPAP. Recientemente, Huseyinoglu<sup>182</sup> también ha constatado un empeoramiento del DM y DSM en los pacientes con SAHOS, previa exclusión de los individuos con sospecha de neuropatía glaucomatosa. Por el contrario, Lin y cols<sup>180</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la DM.

Gutierrez-Díaz<sup>194-195</sup> comunica una incidencia aumentada de alteraciones subclínicas en los nervios ópticos de pacientes con SAHOS, independientemente de que padezcan o no una neuropatía glaucomatosa, demostradas mediante potenciales evocados visuales multifocales.

# MATERIAL Y MÉTODOS



## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1 *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se trata de un estudio observacional, transversal y analítico. Los sujetos a estudio fueron sometidos a una exploración física de vía aérea superior y poligráfica que confirmase su diagnóstico de SAHOS y la severidad del mismo. Posteriormente, se realizó una exploración oftalmológica no invasiva, incluyendo OCT y CV. Dichos resultados oftalmológicos fueron comparados con los de una población de sujetos sanos, sin trastornos respiratorios, emparejados según edad.

### 8.2 *MATERIAL*

#### 8.2.1 *SUJETOS*

##### 8.2.1.1 GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Desde Septiembre de 2010 hasta Septiembre de 2012, fueron incluidos en el estudio un grupo de 80 pacientes remitidos de forma aleatoria desde la consulta de otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet con el diagnóstico clínico de Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) mediante criterios clínicos y poligráficos de estudio del sueño, establecidos por el Documento de Consenso Nacional<sup>2</sup>.

El criterio de inclusión específico para este subgrupo fue:

- Pacientes diagnosticados de SAHOS leve (IAH: 5-14,9), moderado (IAH: 15-29,9), o severo (IAH  $\geq$  30), sin tratamiento previo que requiriesen del mismo, o con tratamiento ineficaz que precisaran de intervención quirúrgica para su patología.

##### 8.2.1.2 GRUPO CONTROL

Se exploraron cuarenta sujetos sanos, ajustados por edad, sin tener en cuenta el sexo, procedentes de la consulta de oftalmología del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".

El criterio de inclusión específico para este subgrupo fue:

- Pacientes sin historia conocida de trastorno del sueño, apnea nocturna (objetivada por acompañante) ronquido o hipersomnia diurna.

### 8.2.1.3 CRITERIOS GENERALES

Para **todos** los sujetos de la muestra, los criterios de inclusión y exclusión fueron:

#### **Criterios de inclusión (para cada sujeto):**

- Firma y fecha de consentimiento informado del paciente o tutor legal en el caso de los menores de edad (anexo 2).
- Ausencia de déficits cognitivos o mentales que pudiesen interferir con la capacidad de comprender el protocolo realizado.

#### **Criterios de exclusión (para cada sujeto):**

- Medicación habitual con fármacos que puedan producir toxicidad sobre el nervio óptico y la retina (cloroquina, etambutol, antineoplásicos, etc).
- Historia previa de otras enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple, demencia senil, Parkinson o ictus.
- Patología sistémica concomitante sin control adecuado, con posible afectación retiniana o del nervio óptico:
  - HTA mal controlada (cifras > 140 mmHg de TA sistólica, >90 mmHg de TA diastólica a pesar de tratamiento).
  - Diabetes Mellitus con mal control metabólico (con cifras de Hgb A1c > 7,5 %) y/o manifestaciones oftalmológicas de cualquier severidad.

#### **Criterios de exclusión (para cada ojo):**

- Defecto de refracción > 4 dioptrías esféricas y/o > 3 dioptrías de astigmatismo.
- Patología ocular asociada como: glaucoma, uveítis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), neuritis óptica (NO), atrofia retiniana miópica u otras.
- Presión intraocular mayor de 21 mm Hg.
- Criterios campimétricos sugestivos de glaucoma u otra afectación del nervio óptico.

Los criterios para definir un CV anormal fueron:

- Presencia de tres o más puntos contiguos en un mismo hemisferio en el mapa de desviación patrón con una disminución de sensibilidad significativa, al menos uno de los cuales tendrá una significancia de  $p < 1\%$ .
- Clasificación como "Fuera de límites normales" en el test de hemisferio de glaucoma<sup>130</sup>.

- Medios ópticos no transparentes.
- Ambliopía funcional.
- Traumatismo ocular.
- Presencia de atrofia peripapilar que pudiera alterar la medida del espesor de la CFNR en la OCT<sup>196</sup>.
- Presencia de excavación papilar aumentada, verticalizada o sugestiva de neuropatía glaucomatosa.
- Presencia de disminución de grosor severa en alguno de los sectores de la CFNR cuantificados mediante OCT sugestiva de afectación glaucomatosa o neuropatía previa.

## **8.3 MÉTODOS**

### **8.3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico. El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes (anexo 2).

### **8.3.2 PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN**

El estudio clínico de los pacientes seleccionados fue desarrollado en las consultas de oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, con el siguiente protocolo:

- Datos personales: Nombre, edad, fecha de nacimiento, sexo.
- Fecha de inclusión en el estudio.
- Antecedentes patológicos personales y familiares.
- Tratamientos, incluyendo el abuso de sustancias.
- Tabaquismo.
- Exploración Oftalmológica completa (I):
  - Mejor agudeza visual corregida en escala decimal.
  - Presión intraocular (mmHg), registrada mediante tonometría de aplanación de Goldmann.
  - Exploración del segmento anterior mediante biomicroscopía.

- Gonioscopia.
- Campimetría computerizada, con el analizador de campos Humphrey:
  - Estrategia SITA-fast, patrón 24-2.
- Exploración Oftalmológica completa (II), bajo dilatación pupilar con ciclopejía :
- Examen del segmento posterior mediante biomicroscopía.
- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) mediante los siguientes protocolos de análisis:
  1. Fast Macular Thickness.
  2. Fast RNFL thickness 3.4.
  3. Fast Optic Nerve Head.

### **8.3.3 CAMPIMETRÍA**

Utilizamos el analizador de campo Humphrey®, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublín, Calif.

Se realizó estrategia SITA fast, con estímulos de color blanco y tamaño III. El patrón seleccionado fue 24-2.

Todas las pruebas fueron llevadas a cabo por el mismo explorador (P.C.). Defectos en la esfera superiores a 0,50 dioptrías fueron corregidos. Cilindros inferiores a 1,25 dioptrías fueron corregidos con el equivalente esférico, los mayores con el cilindro completo. Los pacientes presbítas fueron explorados con la mejor corrección para cerca.

Los índices de fiabilidad aceptados fueron:

- Falsos positivos: valores inferiores a 15%.
- Falsos negativos: valores inferiores al 33%.
- Pérdidas de fijación: menos de un 20%.

Realizamos mediciones de:

- Índices globales del CV:
  - Índice de función visual (VFI).
  - Desviación media (DM).
  - Desviación estándar del modelo (DSM).
- Sensibilidad absoluta (dB) media total y según el mapa topográfico descrito en la sección *“7.4 Correlación campimetría-tomografía de coherencia óptica”*.
  - Sensibilidad media (SM).
  - División superior (figura 14, A).
  - División inferior (figura 14, B).



- División central (figura 14, C).
- División temporal (figura 14, D).

### **8.3.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA**

Utilizamos el tomógrafo de dominio tiempo *Stratus OCT*<sup>®</sup>, software versión 3.0; Carl Zeiss Meditec Inc, Dublín, Calif.

Llevando a cabo mediciones de:

- Grosor macular medio y por sectores y volumen macular medio mediante estrategia Fast Macular Thickness:
  - Foveal thickness (FOVEA).
  - Temporal Inner Macula (TIM).
  - Superior Inner Macula (SIM).
  - Nasal Inner Macula (NIM).
  - Inferior Inner Macula (IIM).
  - Temporal Outer Macula (TOM).
  - Superior Outer Macula (SOM).
  - Nasal Outer Macula (NOM).
  - Inferior Outer Macula (IOM).
- Espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas a nivel peripapilar mediante exploraciones circulares de 3.4 mm, estrategia Fast RNFL thickness:
  - Media del grosor de la CFNR (CFNR average).
  - CFNR cuadrante superior (CFNR superior).
  - CFNR cuadrante nasal (CFNR nasal).
  - CFNR cuadrante inferior (CFNR inferior).
  - CFNR cuadrante temporal (CFNR temporal).
- Medición de la excavación papilar mediante estrategia Fast Optic Nerve Head:
  - Vertical Integrated Rim Area (VIRA).
  - Horizontal Integrated Rim Width (HIRW).
  - Disc area.
  - Cup area.
  - Rim area.
  - Cup/Disc Horizontal Ratio (C/D horizontal).
  - Cup/Disc Vertical Ratio (C/D vertical).

- Cup/Disc Area ratio (C/D area).

Todas las pruebas fueron realizadas por el mismo explorador (P.C.), en ambos ojos. Los parámetros mínimos de calidad de la imagen establecidos fueron: potencia de señal de al menos 7 sobre 10 y centrado adecuado del haz de luz exploratorio. La exploración del segmento posterior mediante OCT se realizó en midriasis farmacológica tras instilación de una gota de colirio de tropicamida al 1%.

Los individuos cuyo valor de Rim Area tomográfico fuera igual a 0 fueron excluidos del análisis para las variables:

- VIRA.
- HIRW.
- Disc area.
- Cup area.
- Rim area.
- C/D area ratio.
- C/D horizontal ratio.
- C/D vertical ratio.

Cuando la excavación a explorar es muy pequeña, la OCT Stratus genera un sesgo de medición y no mide apropiadamente el tamaño de la copa-disco-ANR, ver sección “7.4.5 OCT de dominio tiempo en el nervio óptico”.

RECOGIDA DE DATOS  
ANÁLISIS ESTADÍSTICO  
TAMAÑO DE LA  
MUESTRA



## 9. RECOGIDA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos previamente detallados fueron registrados en una base de datos diseñada con ese fin.

Dos grandes bloques de análisis fueron llevados a cabo. En el primero, el total de sujetos clasificados como "casos" fueron comparados con los controles seleccionados. En el segundo, el grupo a estudio fue dividido según la gravedad del trastorno respiratorio en SAHOS leve (IAH: 5 - 14,9), moderado (IAH: 15 - 29,9) o severo (IAH  $\geq$  30). Dichos grupos fueron comparados entre sí, así como con el grupo control.

En el muestreo del grupo de pacientes con SAHOS se ha utilizado un diseño no probabilístico llamado muestreo consecutivo, reclutando todos los pacientes accesibles de la población que cumplieren los criterios de selección durante el periodo de reclutamiento. La prolongada duración del periodo de reclutamiento (24 meses), evitó sesgos en la variabilidad estacional de los enfermos visitados. Además, no hubo interrupciones en la selección que podrían, igualmente, haber ocasionado sesgos en la muestra.

Para la selección del grupo control realizamos un "muestreo a criterio" o "muestreo intencional", de manera que fue el propio investigador quien seleccionó a aquellos individuos que consideraba más apropiados para formar la muestra. De este modo, se pudo ajustar la muestra de sujetos control a un grupo previamente reclutado de pacientes afectados de SAHOS. Se seleccionaron sujetos sanos que cumplieran los criterios de inclusión con edades pareadas al grupo de pacientes diagnosticados de SAHOS.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS, versión 22.0 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, IL).

Para el análisis general de las variables se han empleado los métodos descriptivos básicos. Las variables cualitativas obteniendo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente y las variables cuantitativas calculando el máximo, mínimo, media y desviación típica.

La normalidad de las variables fue verificada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las relaciones entre variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrado. Las relaciones entre una variable categórica y una cuantitativa se analizaron mediante la comparación

de medias con la prueba t-Student, si las condiciones de normalidad y de igualdad de varianzas eran satisfechas; en caso de no cumplirse, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney fue realizada.

El test del análisis de la varianza (ANOVA) se ha empleado para la comparación de más de dos grupos una vez comprobado el supuesto de homogeneidad con el test de Levene. En los casos en los que las diferencias han resultado significativas se han realizado las comparaciones dos a dos de Scheffé para contrastar qué grupos de tratamiento son los responsables de las diferencias.

En caso de incumplimiento del supuesto de homogeneidad, se efectuó la prueba no paramétrica de la H de Kruskal-Wallis. En los casos en los que las diferencias han resultado significativas se ha realizado las comparaciones dos a dos mediante el test no paramétrico de la U Mann-Whitney para contrastar qué grupos de tratamiento son los responsables de las diferencias.

Estudiamos la correlación entre variables mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Aplicamos modelos de regresión logarítmica, inversa, cuadrática y cúbica para valorar otros patrones de relación no lineales.

El nivel de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico fue del 95% ( $p < 0,05$ ).

## 10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra de nuestro estudio está formada por 178 ojos y se divide en dos grupos: 107 ojos correspondientes a 63 pacientes afectados de SAHOS y 71 ojos de 38 sujetos sanos que participaron de forma voluntaria. Se trata de una muestra importante si tenemos en cuenta los estrictos criterios de exclusión que se utilizaron en el estudio.

En el cálculo del error muestral de nuestro estudio, tuvimos en cuenta que la prevalencia real de la enfermedad en la población es desconocida<sup>6</sup> y, por tanto, utilizamos la siguiente fórmula para dicho cálculo:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * \pi(1 - \pi)}{e^2}$$

Valor del riesgo  $\alpha = 0.05$  (nivel de confianza del 95%)

Z de un  $\alpha=0.05/2 = 1.96$

e = magnitud de la precisión o error muestral: 3%

$\pi = (1 - \pi) = 0,5$ ; lo usamos en el caso más desfavorable, cuando no conocemos la proporción.

Por tanto, aceptando la máxima indeterminación ( $0.5 * 0.5$ ) y un error muestral del 3%, tenemos:

$$n = \frac{1.96^2 * 0.25}{0.03^2} = 1067$$

El tamaño muestral adecuado para un error muestral del 3% sería de 1067 pacientes.

En nuestro estudio, el tamaño muestral es menor. Por tanto, considerando una población infinita, y aceptando un intervalo de confianza del 95%, el error muestral generado en el presente trabajo, para una muestra de 178 ojos es del 7%.





# RESULTADOS



## 11. RESULTADOS

### 11.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN INICIAL A ESTUDIO

Las características demográficas de la población inicial a estudio, tras la aplicación de los criterios de exclusión por sujeto se resume en la siguiente tabla.

**Tabla 1. Características demográficas de la población inicial, casos y controles**

	<b>N</b>	<b>OJOS</b>	<b>EDAD</b> Media ± desviación estándar (rango)	<b>SEXO</b> Mujeres/varones
<b>CASOS</b>	80	160	52,6 ± 12,4 (14 - 75)	17/63
<b>CONTROLES</b>	40	80	51,2 ± 13,6 (15 - 73)	20/20

De los 80 pacientes del grupo inicial de casos, el 78,7 % de los mismos fueron hombres, con una edad media de 52,6 ± 12,4 y un rango comprendido entre 14 y 75 años.

De los 40 controles, el 50 % de los pacientes fueron hombres, con una edad media de 51,2 ± 13,6 y un rango comprendido entre 15 y 75 años.

### 11.2 CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

#### 11.2.1 CASOS

Tras la exploración otorrinolaringológica y el estudio del sueño, 80 pacientes diagnosticados de SAHOS, sin tratamiento previo o con tratamiento inefectivo, fueron remitidos a nuestro servicio de oftalmología para la realización de la exploración oftalmológica. Finalmente, 107 ojos de 63 pacientes fueron seleccionados. Las causas de exclusión fueron:

- 18 ojos de 16 pacientes fueron excluidos por presentar defecto refractivo superior al establecido en los criterios de selección del presente estudio.

- Tres ojos de dos pacientes fueron excluidos por opacidad cristaliniada que imposibilitaba la adquisición, con calidad suficiente, de las exploraciones tomográficas retinianas.
- Dos ojos del mismo paciente fueron excluidos por presentar antecedente de retinopatía diabética proliferativa tratada con fotocoagulación láser.
- Dos ojos del mismo paciente fueron excluidos por encontrar, como hallazgo casual durante el estudio una retinopatía hipertensiva florida.
- Cuatro ojos de dos pacientes fueron excluidos por haber sido sometidos a cirugía refractiva en el pasado (LASIK en un caso, epiLASIK en otro).
- 15 ojos de nueve pacientes fueron excluidos por presentar defectos en el campo visual compatibles con neuropatía glaucomatosa incipiente.
- Dos ojos del mismo paciente fueron excluidos por presentar defectos en el campo visual y en la OCT compatibles con neuropatía glaucomatosa normotensiva.
- 11 ojos de ocho pacientes fueron excluidos por no alcanzar los índices de fiabilidad mínimos del campo visual requeridos para la inclusión en el estudio.

### **11.2.2 CONTROLES**

Tras la exploración de cuarenta sujetos sanos, sin historia de trastornos del sueño, ronquidos o hipersomnia diurna, 71 ojos pertenecientes a 38 pacientes fueron incluidos en la muestra. Las causas de exclusión fueron:

- Tres ojos de tres pacientes fueron excluidos por presentar defecto refractivo superior al establecido en los criterios de selección del presente estudio.
- Dos ojos de dos pacientes fueron excluidos por ser amblíopes.
- Dos ojos del mismo paciente fueron excluidos por el hallazgo casual de una cuadrantanopsia homónima secundaria a un proceso expansivo intracraneal.
- Dos ojos del mismo paciente fueron excluidos por no alcanzar los índices de fiabilidad mínimos del campo visual requeridos para la inclusión en el estudio.

### 11.3 PRIMER ANÁLISIS : DESCRIPCIÓN DEL GRUPO A ESTUDIO: SAHOS

De los 63 pacientes del grupo SAHOS, el 77,8 % de los pacientes son hombres, un 68,2 % padecen hipertensión arterial y un 9,5 % son diabéticos. Respecto al hábito tabáquico, un 25,4 % afirma ser fumador y un 31,7 % exfumador.

Un 54% padecen el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño de forma severa y un 36.5% de forma moderada.

Tabla 2. Distribución de frecuencias del grupo SAHOS

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>SEXO</b>	<b>Hombre</b>	49	77,8
	<b>Mujer</b>	14	22,2
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>
<b>HTA</b>	<b>Sí</b>	20	32,3
	<b>No</b>	43	67,7
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>
<b>DIABETES</b>	<b>Sí</b>	6	9,7
	<b>No</b>	57	90,3
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100,0</b>
<b>TABACO</b>	<b>Sí</b>	16	25,0
	<b>No</b>	27	43,3
	<b>Exfumador</b>	20	31,7
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>
<b>SEVERIDAD</b>	<b>Leve</b>	6	9,5
	<b>Moderado</b>	23	36,5
	<b>Severo</b>	34	54,0
	<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Los pacientes de este grupo presentaban edades comprendidas entre los 14 y 75 años, siendo la edad media de 51,7 años y la desviación típica (DT) de 12,7 años.

El IMC medio fue de 29,5; con una DT de 4,2 y un rango comprendido entre 23,7 y 41,8.

La saturación de oxígeno mínima (SO<sub>2</sub> min) media fue de 80,3 con una DT de 9,8 y un rango comprendido entre 37 y 92.

El índice de desaturación (I DES) medio fue de 92,5; con una DT de 21,9 y un rango comprendido entre 1 y 95.

El test de Kolmogorov-Smirnov muestra que las variables que no se distribuyen como un normal ( $p < 0,05$ ) son la saturación de oxígeno media (SO2 med; media: 92,5; DT: 2,1; rango 86-96) y el índice de apnea hipopnea (IAH; media: 44,05; DT: 32,02; rango 5 -136).

**Tabla 3. Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en el grupo SAHOS**

Variable	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov		
					Estadístico	Gl	p-valor
<b>EDAD</b>	14	75	51,70	12,71	0,671	63	0,759
<b>IMC</b>	23,66	41,78	29,53	4,20	0,873	63	0,431
<b>SO2 I</b>	90	98	94,63	1,84	1,193	57	0,116
<b>SO2 min</b>	37	92	80,27	9,78	1,180	60	0,124
<b>SO2 med</b>	86	96	92,53	2,09	1,437	57	<b>0,032*</b>
<b>I DES</b>	1	95	28,21	21,98	1,094	56	0,182
<b>IAH</b>	5,0	136,0	44,05	32,02	1,703	63	<b>0,006*</b>

\*p-valor<0,05

**IMC:** Índice de masa corporal. **SO2 I:** saturación de oxígeno inicial o basal. **SO2 min:** saturación de oxígeno mínima. **SO2 med:** saturación de oxígeno media. **I DES:** índice de desaturación. **IAH:** índice de apnea hipopnea.

## 11.4 SEGUNDO ANÁLISIS : DESCRIPCIÓN DEL GRUPO CONTROLES

De los 38 pacientes del grupo control, el 50% son hombres, un 81,6% padecen hipertensión arterial y ninguno padece diabetes. Respecto al hábito de fumar, un 16,2% afirma ser fumador y un 24,3 % exfumador.

**Tabla 4. Distribución de frecuencias en el grupo CONTROLES**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>SEXO</b>	Hombre	19	50,0
	Mujer	19	50,0
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>
<b>HTA</b>	Sí	7	18,4
	No	31	81,6
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>
<b>DIABETES</b>	Sí	0	0
	No	38	100,0
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>
<b>TABACO</b>	Sí	6	16,2
	No	23	59,5
	Exfumador	9	24,3
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100,0</b>

Los pacientes de este grupo presentaban edades comprendidas entre 15 y 69 años, siendo la edad media de 50,6 años y la DT de 13,3 años.

El IMC medio fue de 24,8; con una DT de 3,7 y un rango comprendido entre 18,6 y 32,2.

El test de Kolmogorov-Smirnov muestra que ambas variables se distribuyen como una normal ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 5. Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en el grupo CONTROLES**

Variable	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov		
					Estadístico	gl	p-valor
<b>EDAD</b>	15	69	50,63	13,31	1,265	38	0,082
<b>IMC</b>	18,59	32,18	24,79	3,68	0,755	38	0,618

\*p-valor<0,05

**IMC:** Índice de masa corporal.

## 11.5 TERCER ANÁLISIS : SAHOS VS CONTROLES

### 11.5.1 DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS

#### 11.5.1.1 EDAD

La edad media en el grupo control es de 50,6 años y en el grupo de enfermos 51,7 años, no siendo estadísticamente significativa la diferencia media de edad ( $p = 0,689$ ).

Tabla 6. Comparación edad media entre grupos.

	Grupo	N	Media	ET	Prueba T para la igualdad de medias		
					t	gl	Sig.
Edad	Control	38	50,6	2,16	-0,401	97	0,689
	Casos	63	51,7	1,63			

\*Diferencia significativa  $p < 0.05$

#### 11.5.1.2 SEXO

La prueba Chi-cuadrado evidencia que los resultados son estadísticamente significativos ( $p = 0,004$ ), por tanto las variables son dependientes. Así, podemos afirmar que el porcentaje de enfermos varones (72,1%) es mayor que el de mujeres (42,4%).

Tabla 7. Tabla de Contingencia Sexo vs Grupo

Sexo		Grupo		Total
		Control	Caso	
Hombre	Recuento	19	49	68
	% dentro de SEXO	27.9%	72.1%	100.0%
Mujer	Recuento	19	14	33
	% dentro de SEXO	57.6%	42.4%	100.0%
Total	Recuento	38	63	101
	% dentro de SEXO	37.6%	62.4%	100.0%

Chi-cuadrado de Pearson: Valor = 8,314; gl = 1;  $p = 0,004$ .



**Tabla 8. Estimación de riesgo respecto a SEXO**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para SEXO del paciente (varón / mujer)	0,286	0,120	0,682
Para la cohorte GRUPO = Control	0,485	0,300	0,785
Para la cohorte GRUPO = Caso	1,699	1,111	2,596

La razón de proporción de pacientes SAHOS en el grupo de varones y la correspondiente al grupo de mujeres es 0,286; por lo tanto, el riesgo de sufrir SAHOS entre los varones es 0,286 veces superior al de las mujeres.

El hecho de que ninguno de los intervalos de confianza contenga el valor 1, nos indica que el riesgo de padecer SAHOS entre los varones es significativamente superior al de las mujeres.

### 11.5.1.3 IMC

El IMC del grupo control es inferior (media= 24,8) al del grupo de enfermos (media= 29,5); podemos afirmar con un 95% de confianza que dicha diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 9. Comparación de IMC medio entre grupos.**

	Grupo	N	Media	ET	Prueba T para la igualdad de medias		
					t	gl	Sig.
Edad	Control	38	24,80	0,53	5,739	99	<0,001*
	Casos	63	29,54	0,60			

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

### 11.5.1.4 HTA

La prueba de Chi-cuadrado evidencia que el porcentaje de pacientes con HTA es igual entre el grupo control y el grupo de enfermos ( $p = 0,130$ ).

Tabla 10. Tabla de Contingencia HTA vs Grupo

Grupo		HTA		Total
		Sí	No	
<b>Control</b>	Recuento	7	31	38
	% dentro de Grupo	<b>18.4%</b>	81.6%	100.0%
<b>Caso</b>	Recuento	20	42	62
	% dentro de HTA	<b>32.3%</b>	67.7%	100.0%
<b>Total</b>	Recuento	27	73	100
	% dentro de HTA	27.0%	73.0%	100.0%

Chi-cuadrado de Pearson: Valor = 2,289; gl = 1; p = 0,130

#### 11.5.1.5 DIABETES

La proporción de diabéticos es igual entre el grupo control y el grupo de enfermos (p= 0,08).

Tabla 11. Tabla de Contingencia Diabetes vs Grupo

Grupo		Diabetes		Total
		Sí	No	
<b>Control</b>	Recuento	0	38	38
	% dentro de Grupo	<b>0%</b>	100.0%	100.0%
<b>Caso</b>	Recuento	6	56	62
	% dentro de Grupo	<b>9.7%</b>	90.3%	100.0%
<b>Total</b>	Recuento	6	94	100
	% dentro de Grupo	6.0%	94.0%	100.0%

Chi-cuadrado de Pearson: Valor = 2,384; gl = 1; p = 0,080

**11.5.1.6 TABACO**

La proporción de fumadores es igual entre el grupo control y el grupo de enfermos ( $p=0,294$ ).

**Tabla 12. Tabla de Contingencia tabaquismo vs Grupo**

Grupo		Hábito fumar			Total
		Sí	No	Exfumador	
<b>Control</b>	Recuento	6	22	9	37
	% dentro de Grupo	<b>16.2%</b>	59.5%	24.3%	100.0%
<b>Caso</b>	Recuento	15	26	19	60
	% dentro de Grupo	<b>25.0%</b>	43.3%	31.7%	100.0%
<b>Total</b>	Recuento	21	48	28	97
	% dentro de Grupo	21.6%	49.5%	28.9%	100.0%

**Chi-cuadrado de Pearson: Valor = 2,446; gl = 1; p = 0,294**

### 11.5.2 ANÁLISIS DE PRESIÓN INTRAOCULAR Y PARÁMETROS MACULARES.

Describimos las variables correspondientes a PIO y parámetros maculares en la siguiente tabla. Comprobamos además el supuesto de normalidad de todas las variables.

**Tabla 13. Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para PIO y parámetros maculares.**

Grupo	Variable	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov		
						Estadístico	gl	p-valor
Control n=71	PIO (mmHg)	10,0	19,0	15,1	2,1	1,244	71	0,090
	ANILLO INTERNO	244,3	312,3	274,0	13,8	0,777	71	0,581
	ANILLO EXTERNO	199,0	272,5	237,3	13,4	0,564	71	0,908
	FOVEA (μm)	161,0	247,0	205,6	18,1	0,805	71	0,536
	TIM (μm)	232,0	296,0	263,3	13,8	0,603	71	0,861
	SIM (μm)	240,0	317,0	278,1	13,8	0,788	71	0,563
	NIM (μm)	248,0	323,0	278,6	14,9	0,794	71	0,554
	IIM (μm)	203,0	313,0	276,0	17,2	0,597	71	0,869
	TOM (μm)	181,0	254,0	218,7	14,4	0,567	71	0,905
	SOM (μm)	194,0	282,0	239,9	15,7	0,520	71	0,950
	NOM (μm)	221,0	305,0	259,7	15,9	0,776	71	0,584
	IOM (μm)	198,0	254,0	230,9	12,7	0,734	71	0,654
	MACULAR vol (mm <sup>3</sup> )	5,9	7,9	6,9	0,4	0,898	71	0,395
Caso n=107	PIO (mmHg)	10,0	22,0	15,7	2,8	1,045	107	0,225
	ANILLO INTERNO(μm)	235,0	312,7	275,9	15,0	0,660	105	0,777
	ANILLO EXTERNO(μm)	211,7	265,2	239,1	12,2	0,460	105	0,984
	FOVEA (μm)	163,0	274,0	208,5	23,6	1,460	105	<b>0,028*</b>
	TIM (μm)	227,0	299,0	265,9	13,8	0,703	105	0,706
	SIM (μm)	242,0	316,0	279,9	15,0	0,511	105	0,957
	NIM (μm)	234,0	326,0	279,7	17,5	0,585	105	0,884
	IIM (μm)	231,0	329,0	278,0	17,1	0,971	105	0,302
	TOM (μm)	192,0	253,0	221,3	12,4	0,678	105	0,747
	SOM (μm)	213,0	268,0	241,2	12,2	0,878	105	0,424
	NOM (μm)	228,0	300,0	260,2	15,9	0,582	105	0,888
	IOM (μm)	202,0	278,0	233,6	15,4	0,802	105	0,540
	MACULAR vol (mm <sup>3</sup> )	6,220	7,774	7,0	,4	0,906	105	0,384

\*p-valor<0,05

PIO: presión intraocular; TIM: Temporal inner macula; SIM: Superior inner macula; NIM: Nasal inner macula; IIM Inferior inner macula; TOM: Temporal outer macula; SOM: Superior outer macula; NOM: Nasal outer macula; IOM: Inferior outer macula. MACULAR vol: volumen macular.

Todas las variables, a excepción de la variable *Fovea* se ajustan a una distribución normal.

No existen diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre casos y controles en ninguna de las variables correspondientes a PIO y parámetros maculares.

**Tabla 14. Comparación de medias Inter-Grupos para PIO y parámetros maculares.**

Variable	Prueba T muestras independientes		
	T	GI	p-valor
<b>PIO</b>	1,62**	174,25	0,107
<b>ANILLO INTERNO</b>	0,83	174	0,405
<b>ANILLO EXTERNO</b>	0,93	174	0,355
<b>FOVEA</b>	0,92**	171,13	0,357
<b>TIM</b>	1,21	174	0,230
<b>SIM</b>	0,81	174	0,419
<b>NIM</b>	0,42	174	0,676
<b>IIM</b>	0,76	174	0,447
<b>TOM</b>	1,28	174	0,202
<b>SOM</b>	0,65	174	0,515
<b>NOM</b>	0,22	174	0,830
<b>IOM</b>	1,24	174	0,218
<b>MACULAR vol</b>	0,68	174	0,496

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

\*\*No se han asumido varianzas iguales

**PIO:** presión intraocular; **TIM:** Temporal inner macula; **SIM:** Superior inner macula; **NIM:** Nasal inner macula; **IIM:** Inferior inner macula; **TOM:** Temporal outer macula; **SOM:** Superior outer macula; **NOM:** Nasal outer macula; **IOM:** Inferior outer macula. **MACULAR vol:** volumen macular.

### 11.5.3 ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DEL NERVIÓ ÓPTICO (NO)

Describimos las variables correspondientes al NO en la siguiente tabla. Comprobamos además el supuesto de normalidad de todas las variables.

Tabla 15. Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para parámetros del NO.

Grupo	Variable	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov		
						Estadístico	gl	p-valor
<b>Control</b> n=71	CFNR average	68,86	120,27	98,50	11,08	0,434	71	0,992
	CFNR cuadrante superior	69,00	159,00	121,20	17,69	0,460	71	0,984
	CFNR cuadrante nasal	47,00	126,00	79,49	16,12	1,103	71	0,175
	CFNR cuadrante inferior	93,00	175,00	124,55	15,89	0,402	71	0,997
	CFNR cuadrante temporal	45,00	100,00	69,15	13,71	0,597	71	0,869
<b>n=69</b>	VIRA	0,20	1,32	0,59	0,31	1,201	69	0,112
	HIRW	1,38	2,46	1,82	0,25	0,582	69	0,887
	Disc área	1,79	3,55	2,52	0,42	0,811	69	0,526
	Cup área	0,01	1,47	0,50	0,30	0,885	69	0,414
	Rim área	1,29	3,20	2,02	0,43	0,611	69	0,849
	C/D area ratio	0,01	0,52	0,20	0,11	0,669	69	0,762
	C/D horizontal ratio	0,08	0,79	0,46	0,15	0,507	69	0,959
	C/D vertical ratio	0,06	0,66	0,39	0,13	0,879	69	0,423
<b>Caso</b> n=107	CFNR average	75,50	125,33	98,73	10,35	0,746	107	0,634
	CFNR cuadrante superior	80,00	162,00	125,12	16,79	0,832	107	0,493
	CFNR cuadrante nasal	40,00	117,00	73,79	15,31	1,269	107	0,079
	CFNR cuadrante inferior	84,00	166,00	124,04	16,89	0,568	107	0,904
	CFNR cuadrante temporal	44,00	101,00	72,01	12,44	0,842	107	0,477
<b>n=100</b>	VIRA	0,09	1,88	0,60	0,32	0,814	100	0,522
	HIRW	1,12	2,52	1,85	0,29	0,685	100	0,737
	Disc área	1,74	4,04	2,76	0,57	0,798	100	0,547
	Cup área	0,03	1,96	0,60	0,44	1,471	100	0,026
	Rim área	0,92	3,56	2,16	0,59	0,552	100	0,921
	C/D area ratio	0,01	0,61	0,21	0,15	1,323	100	0,060
	C/D horizontal ratio	0,11	0,88	0,47	0,18	0,755	100	0,618
	C/D vertical ratio	0,08	0,75	0,40	0,15	0,951	100	0,327

\*p-valor<0.05

**CFNR:** capa de fibras nerviosas de la retina. **VIRA:** Vertical integrated rim area; **HIRW:** Horizontal Integrated Rim Area; **C/D:** Cup/Disk (excavación/disco).

Todas las variables han seguido una distribución normal.

Al realizar una comparación de medias mediante el test de la T-Student, detectamos diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre casos y controles en el sector nasal de la CFNR y en el área de disco (disc area). Por tanto, podemos afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que:

- El grosor medio de la capa de fibras nerviosas en el sector nasal de los pacientes con SAHOS es significativamente menor que el del grupo Control.
- El área de disco de los pacientes con SAHOS es significativamente mayor que el del grupo Control.

Tabla 16. Comparación de medias Inter-Grupos para parámetros del NO.

Variable	Prueba T muestras independientes		
	T	gl	p-valor
CFNR average	0,14	176	0,887
CFNR cuadrante superior	1,49	176	0,137
CFNR cuadrante nasal	-2,38	176	<b>0,018*</b>
CFNR cuadrante inferior	-0,20	176	0,840
CFNR cuadrante temporal	1,44	176	0,152
VIRA	0,370	167	0,712
HIRW	0,851	167	0,396
Disc area	3,107**	166,429	<b>0,002*</b>
Cup area	1,637**	166,982	0,103
Rim area	1,825**	166,591	0,070
C/D area ratio	0,816**	165,760	0,416
C/D horizontal ratio	0,342	167	0,732
C/D vertical ratio	0,468**	161,528	0,640

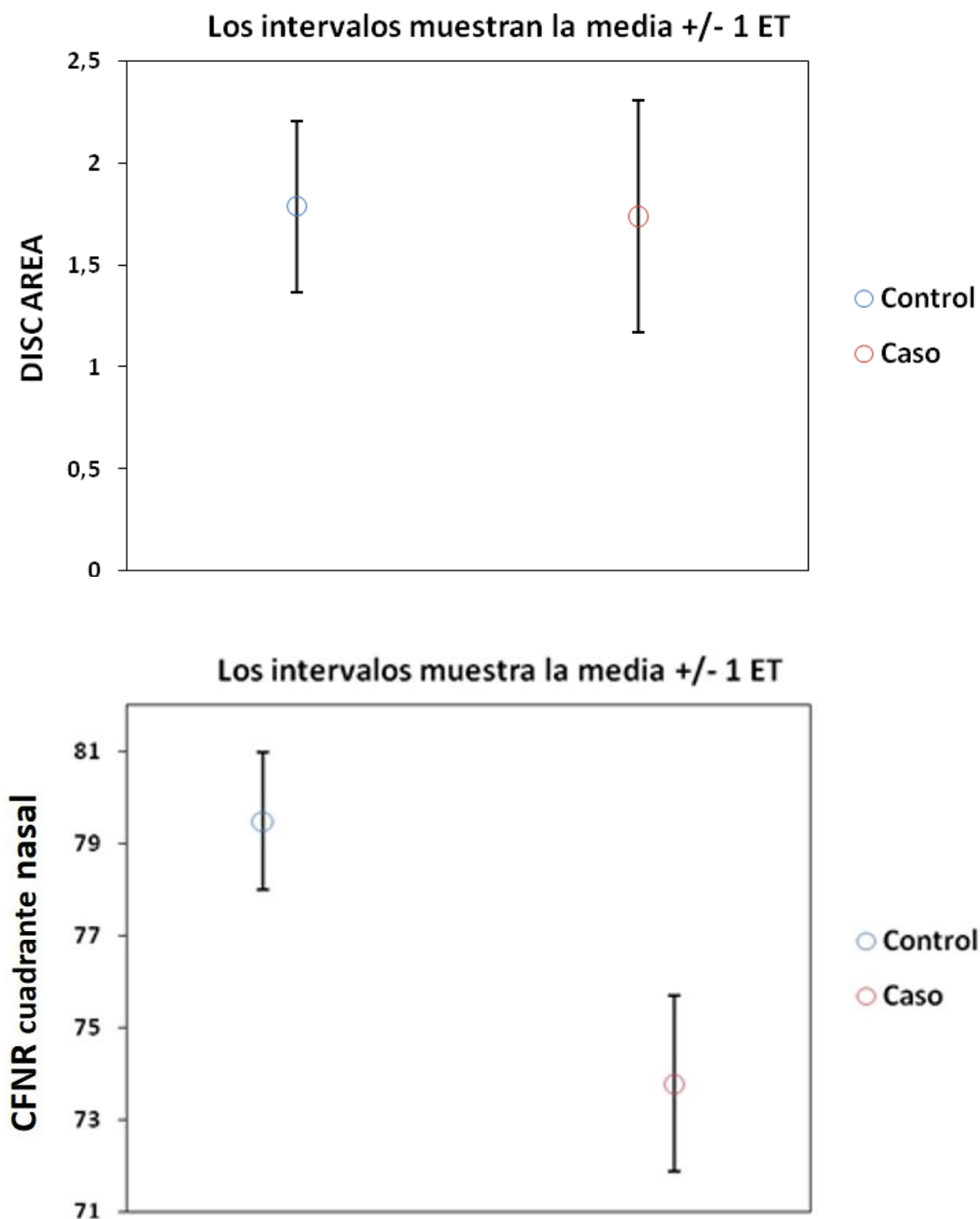
\*Diferencia significativa  $p < 0.05$

\*\* No se han asumido varianzas iguales

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina. VIRA: Vertical integrated rim area; HIRW: Horizontal Integrated Rim Area; C/D: Cup/Disc (excavación/disco).

En los siguientes gráficos se representan las medias  $\pm$  un error estándar de la CFNR cuadrante nasal y Disc área de ambos grupos.

Figura 15. Diferencia de medias significativas CFNR cuadrante nasal y Disc área



**11.5.4 ANÁLISIS DE PARÁMETROS DEL CAMPO VISUAL**

Describimos las variables correspondientes al CV en la siguiente tabla. Comprobamos, además, el supuesto de normalidad de todas las variables.



Tabla 17. Estadísticos descriptivos y prueba de normalidad en ambos grupos para parámetros de CV.

Grupo	Variable	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov		
						Estadístico	gl	p-valor
<b>Control</b> n=71	<b>SM</b>	26,59	32,33	29,82	1,23	0,088	71	0,2
	<b>CV división superior</b>	27,04	32,91	30,08	1,46	0,931	71	0,352
	<b>CV división inferior</b>	27,29	33,33	31,12	1,28	0,804	71	0,537
	<b>CV división central</b>	23,29	33,43	27,69	1,48	0,753	71	0,623
	<b>CV división temporal</b>	25,67	33,67	30,40	1,85	1,001	71	0,269
	<b>VFI</b>	97,00	100,00	99,28	0,78	2,180	71	<b>0,000*</b>
	<b>DM</b>	-2,78	2,16	0,04	1,05	0,623	69	0,832
	<b>DSM</b>	0,96	2,64	1,47	0,30	0,998	71	0,272
<b>Caso</b> n=107	<b>SM</b>	23,9	32,03	29,3	1,48	0,101	107	<b>0,009*</b>
	<b>CV división superior</b>	24,52	32,30	29,37	1,60	0,777	107	0,582
	<b>CV división inferior</b>	26,33	33,66	30,87	1,39	0,979	107	0,293
	<b>CV división central</b>	21,71	32,14	27,31	1,84	0,753	107	0,622
	<b>CV división temporal</b>	13,00	33,00	29,67	2,56	1,499	107	0,022
	<b>VFI</b>	94,00	100,00	99,04	1,10	2,905	107	<b>0,000*</b>
	<b>DM</b>	-3,75	1,65	-0,41	1,20	0,671	107	0,759
	<b>DSM</b>	0,90	169,00	3,12	16,20	5,053	107	<b>0,000*</b>

\*p-valor&lt;0,05

**SM:** sensibilidad media; **VFI:** Visual Field Index; **DM:** desviación media; **DSM:** desviación estándar de la media.

Todas las variables, a excepción de las variables *VFI* de ambos grupos y *SM* y *DSM* del grupo SAHOS se han ajustado a una distribución normal.

Detectamos diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre casos y controles en las variables *SM*, *CV* división superior, *CV* división temporal y *DM*.

Al realizar una comparación de medias mediante el test de la T-Student, detectamos diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre casos y controles para las variables *SM*, *CV* división superior, *CV* división temporal y *DM*. Por tanto, podemos afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que:

- La sensibilidad media del CV de los pacientes con SAHOS es significativamente menor que la del grupo Control.
- La sensibilidad de la división superior del CV de los pacientes con SAHOS es significativamente menor que la del grupo Control.
- La sensibilidad de la división temporal del CV de los pacientes con SAHOS es significativamente menor que la del grupo Control.
- La desviación media del CV de los pacientes con SAHOS es significativamente mayor que la del grupo Control.

Tabla 18. Comparación de medias Inter-Grupos

Variable	Prueba T muestras independientes		
	T	gl	p-valor
SM	-2,462	176	0,015*
CV división superior	-3,02	176	0,003*
CV división inferior	-1,24	176	0,218
CV división central	-1,47	176	0,142
CV división temporal	-2,08	176	0,039*
VFI	-1,62	176	0,106
DM	-2,61	176	0,010*
DSM	0,86	176	0,394

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

\*\*Se han asumido varianzas iguales

**SM:** sensibilidad media; **VFI:** Visual Field Index; **DM:** desviación media; **DSM:** desviación estándar de la media.

En los siguientes gráficos se representan las medias  $\pm$  un error estándar de la SM, CV división superior, CV división temporal y DM de ambos grupos.

Figura 16. Diferencias de medias significativas en el parámetro SM del CV

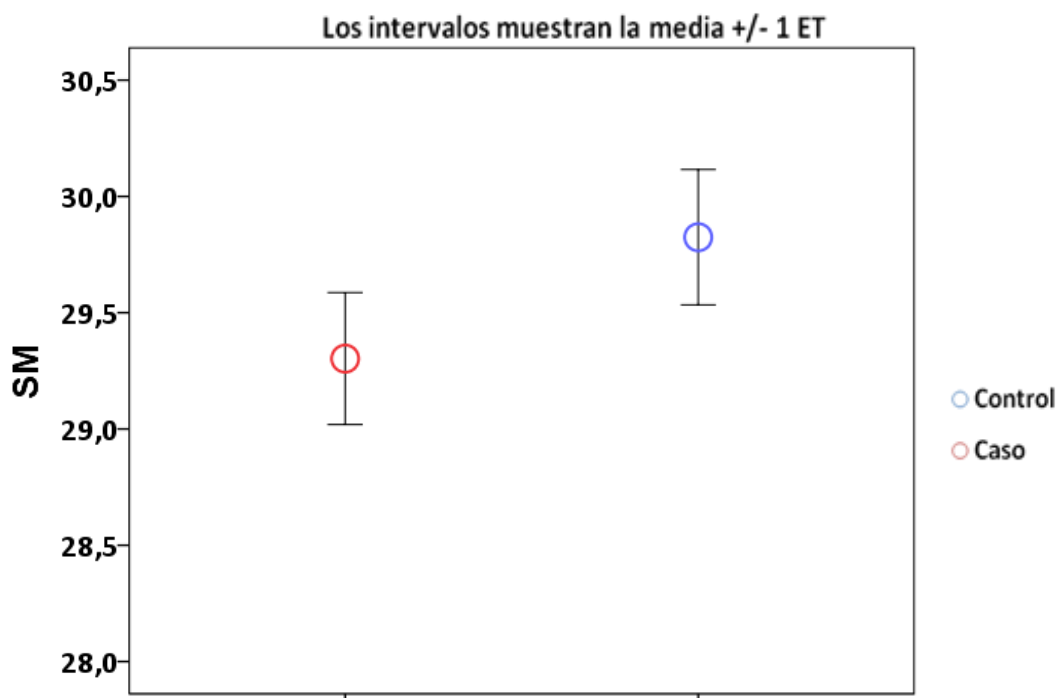


Figura 17. Diferencias de medias significativas en las divisiones del CV

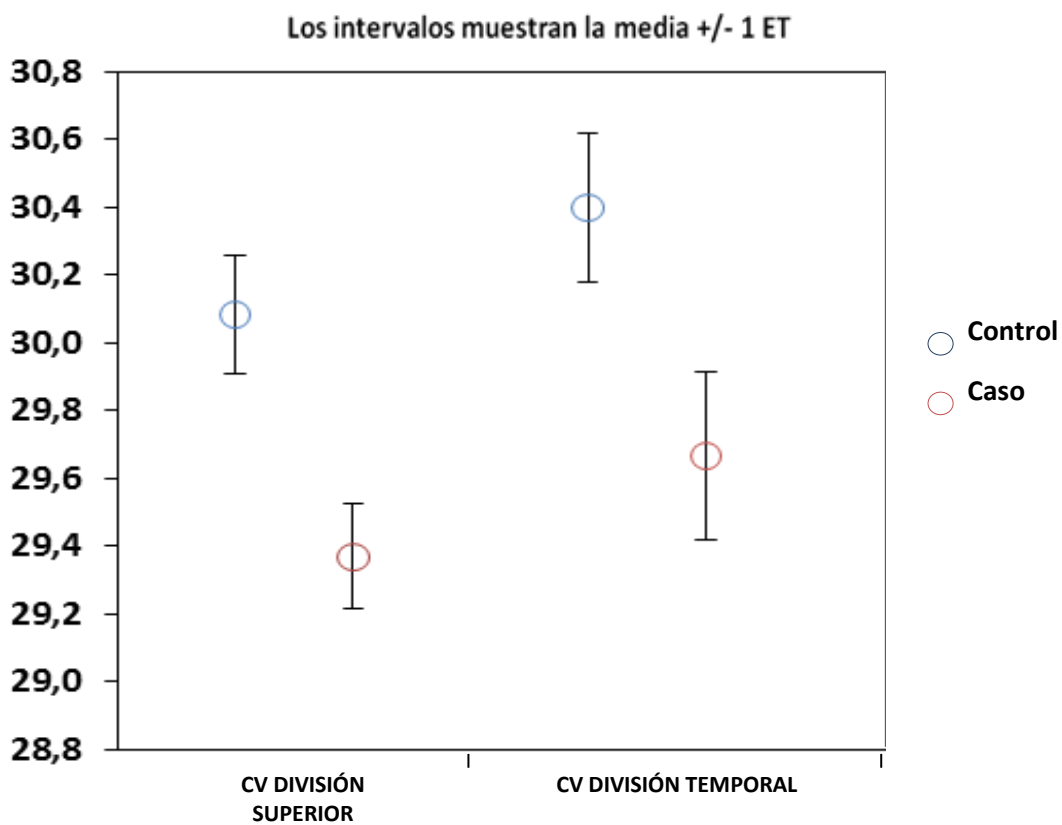
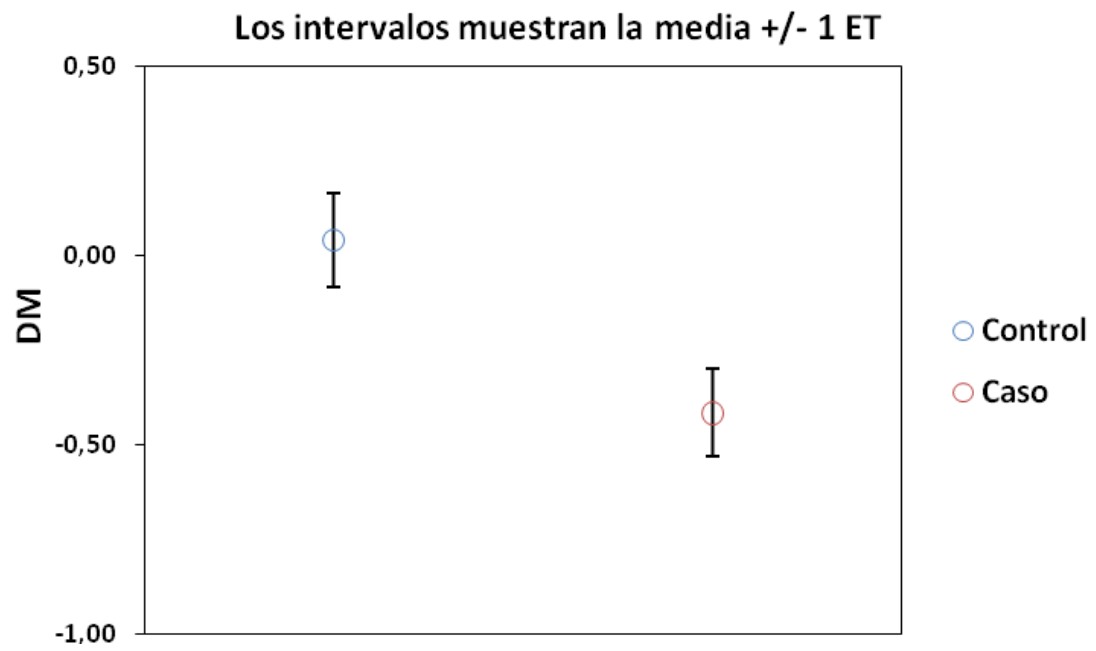


Figura 18. Diferencia de medias significativas en DM del campo visual



## 11.6 CUARTO ANÁLISIS: DIVISIÓN SEGÚN GRAVEDAD DEL GRUPO SAHOS

### 11.6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL IAH SEGÚN GRAVEDAD.

Subdividimos el grupo SAHOS según la gravedad del trastorno, determinado por el IAH. En la siguiente tabla mostramos el número de pacientes y ojos clasificados por severidad, así como los valores mínimo, máximo y medio de IAH por grupo.

Tabla 19. Estadísticos descriptivos por grupos de severidad del SAHOS.

	Severidad	N pacientes	N ojos	IAH Mín.	IAH Máx.	IAH Media	DT
IAH	Leve	6	9	5	12	7,2	2,6
	Moderada	23	41	14	29	23,7	5,3
	Severa	34	57	30	136	64,3	30,8

### 11.6.2 EDAD

Cuando dividimos el grupo de pacientes con SAHOS según la severidad del trastorno respiratorio, **NO** encontramos diferencias estadísticamente significativas para la variable edad entre estos subgrupos y el grupo control.

Tabla 20. Comparación edad media entre grupos divididos según severidad.

	Severidad	N pacientes	Rango promedio	Chi cuadrado	p- valor
EDAD	Control	38	50,68	2,190	0,534
	Leve	6	52,50		
	Moderada	23	57,23		
	Severa	34	45,59		

### 11.6.3 ANÁLISIS DE PRESIÓN INTRAOCULAR Y PARÁMETROS MACULARES

Describimos las variables correspondientes a PIO y parámetros maculares para los grupos divididos según el estadio de gravedad en la siguiente tabla. Comprobamos, además, el supuesto de normalidad de todas las variables.

**Tabla 21. Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros maculares.**

								Normalidad K-S	Homogeneidad Test Levene
	Severidad	N	Mín.	Máx.	Media	DT	ET	p-valor	p-valor
<b>PIO</b>	<b>Control</b>	71	10	19	15,1	2,1	0,2	0,090	0,080
	<b>Leve</b>	9	14	19	16,7	1,7	0,6	0,872	
	<b>Moderada</b>	41	11	22	15,4	2,8	0,4	0,237	
	<b>Severa</b>	55	10	21	15,8	3,0	0,4	0,313	
<b>ANILLO INTERNO</b>	<b>Control</b>	71	244,3	312,3	274,0	13,8	1,6	0,581	0,296
	<b>Leve</b>	9	258,3	285,5	272,4	8,5	2,8	0,845	
	<b>Moderada</b>	41	252,5	312,8	282,3	13,1	2,1	0,898	
	<b>Severa</b>	55	235	311	271,7	15,6	2,1	0,703	
<b>ANILLO EXTERNO</b>	<b>Control</b>	71	199	272,5	237,3	13,4	1,6	0,908	0,211
	<b>Leve</b>	9	221,3	247	232,4	8,1	2,7	0,808	
	<b>Moderada</b>	41	223,5	265,3	244,0	10,0	1,6	0,752	
	<b>Severa</b>	55	211,8	264	236,5	13,1	1,8	0,943	
<b>FOVEA</b>	<b>Control</b>	71	161	247	205,6	18,1	2,1	0,536	0,112
	<b>Leve</b>	9	187	241	213,7	17,8	5,9	1,000	
	<b>Moderada</b>	41	180	265	214,5	22,4	3,5	0,779	
	<b>Severa</b>	55	163	274	203,2	24,4	3,3	0,034	
<b>TIM</b>	<b>Control</b>	71	232	296	263,3	13,8	1,6	0,861	0,179
	<b>Leve</b>	9	254	271	263,0	5,5	1,8	0,997	
	<b>Moderada</b>	41	243	299	271,8	12,9	2,0	0,998	
	<b>Severa</b>	55	227	296	261,9	14,0	1,9	0,870	
<b>SIM</b>	<b>Control</b>	71	240	317	278,1	13,8	1,6	0,563	0,437
	<b>Leve</b>	9	262	291	276,1	9,1	3,0	0,880	
	<b>Moderada</b>	41	254	316	286,0	14,2	2,2	0,982	
	<b>Severa</b>	55	242	311	276,0	15,0	2,0	0,951	
<b>NIM</b>	<b>Control</b>	71	248	323	278,6	14,9	1,8	0,554	0,076
	<b>Leve</b>	9	256	301	276,7	12,4	4,1	0,852	
	<b>Moderada</b>	41	258	323	286,7	13,8	2,2	0,920	
	<b>Severa</b>	55	234	326	275,0	19,2	2,6	0,923	

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

Tabla 20 (continuación): Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros maculares.

	Severidad	N	Mín.	Máx.	Media	DT	ET	Normalidad	Homogeneidad
								K-S	Test Levene
								p-valor	p-valor
<b>IIM</b>	<b>Control</b>	71	203	313	276,0	17,2	2,0	0,869	0,428
	<b>Leve</b>	9	260	288	274,0	9,1	3,0	0,919	
	<b>Moderada</b>	41	254	323	284,7	15,4	2,4	0,798	
	<b>Severa</b>	55	231	329	273,8	18,0	2,4	0,612	
<b>TOM</b>	<b>Control</b>	71	181	254	218,7	14,4	1,7	0,905	0,091
	<b>Leve</b>	9	204	228	217,4	7,9	2,6	0,971	
	<b>Moderada</b>	41	198	248	224,9	10,2	1,6	0,934	
	<b>Severa</b>	55	192	253	219,3	13,8	1,9	0,284	
<b>SOM</b>	<b>Control</b>	71	194	282	239,9	15,7	1,9	0,950	0,067
	<b>Leve</b>	9	230	253	236,6	7,3	2,4	0,876	
	<b>Moderada</b>	41	223	266	246,8	10,3	1,6	0,994	
	<b>Severa</b>	55	213	268	237,9	12,7	1,7	0,322	
<b>NOM</b>	<b>Control</b>	71	221	305	259,7	15,9	1,9	0,584	0,123
	<b>Leve</b>	9	236	267	250,1	10,1	3,4	0,858	
	<b>Moderada</b>	41	241	292	265,9	12,8	2,0	0,981	
	<b>Severa</b>	55	228	300	257,7	17,4	2,3	0,985	
<b>IOM</b>	<b>Control</b>	71	198	254	230,9	12,7	1,5	0,654	0,856
	<b>Leve</b>	9	206	251	225,7	14,1	4,7	0,998	
	<b>Moderada</b>	41	216	268	238,6	14,1	2,2	0,866	
	<b>Severa</b>	55	202	278	231,3	15,7	2,1	0,393	
<b>MACULAR</b>	<b>Control</b>	71	5,925	7,921	6,9	0,4	0,0	0,395	0,256
<b>Vol</b>	<b>Leve</b>	9	6,555	7,225	6,8	0,2	0,1	0,836	
	<b>Moderada</b>	41	6,476	7,696	7,1	0,3	0,0	0,946	
	<b>Severa</b>	55	6,22	7,774	6,9	0,4	0,1	0,506	

\*Diferencia significativa  $p < 0.05$ 

**PIO:** presión intraocular; **TIM:** Temporal inner macula; **SIM:** Superior inner macula; **NIM:** Nasal inner macula; **IIM:** Inferior inner macula; **TOM:** Temporal outer macula; **SOM:** Superior outer macula; **NOM:** Nasal outer macula; **IOM:** Inferior outer macula. **MACULAR vol:** volumen macular.

Todas las variables han seguido una distribución normal y han cumplido los supuestos de homogeneidad.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos estudiados para las variables Anillo interno, Anillo externo, Fóvea, TIM, SIM, NIM, IIM, SOM, NOM, IOM y Macular Volumen (ANOVA,  $p < 0.05$ ).

**Tabla 22. Comparación nivel medio entre grupos de severidad para variables maculares.**

				ANOVA	
	Severidad	Media	ET	F	p-valor
PIO	Control (A)	15,1	0,2	1,454	0,229
	Leve (B)	16,7	0,6		
	Moderada (C)	15,4	0,4		
	Severa (D)	15,8	0,4		
ANILLO INTERNO	Control (A)	274,0	1,6	4,937	0,003*
	Leve (B)	272,4	2,8		
	Moderada (C)	282,3	2,1		
	Severa (D)	271,7	2,1		
ANILLO EXTERNO	Control (A)	237,3	1,6	4,123	0,007*
	Leve (B)	232,4	2,7		
	Moderada (C)	244,0	1,6		
	Severa (D)	236,5	1,8		
FOVEA	Control (A)	205,6	2,1	2,682	0,048*
	Leve (B)	213,7	5,9		
	Moderada (C)	214,5	3,5		
	Severa (D)	203,2	3,3		
TIM	Control (A)	263,3	1,6	4,941	0,003*
	Leve (B)	263,0	1,8		
	Moderada (C)	271,8	2,0		
	Severa (D)	261,9	1,9		
SIM	Control (A)	278,1	1,6	4,430	0,005*
	Leve (B)	276,1	3,0		
	Moderada (C)	286,0	2,2		
	Severa (D)	276,0	2,0		
NIM	Control (A)	278,6	1,8	4,317	0,006*
	Leve (B)	276,7	4,1		
	Moderada (C)	286,7	2,2		
	Severa (D)	275,0	2,6		

\*Diferencia significativa  $p < 0.05$



Tabla 21 (continuación): Comparación nivel medio entre grupos de severidad para variables maculares.

				ANOVA	
	Severidad	Media	ET	F	p-valor
<b>IIM</b>	Control (A)	276,0	2,0	3,694	<b>0,013*</b>
	Leve (B)	274,0	3,0		
	Moderada (C)	284,7	2,4		
	Severa (D)	273,8	2,4		
<b>TOM</b>	Control (A)	218,7	1,7	2,232	0,086
	Leve (B)	217,4	2,6		
	Moderada (C)	224,9	1,6		
	Severa (D)	219,3	1,9		
<b>SOM</b>	Control (A)	239,9	1,9	4,061	<b>0,008*</b>
	Leve (B)	236,6	2,4		
	Moderada (C)	246,8	1,6		
	Severa (D)	237,9	1,7		
<b>NOM</b>	Control (A)	259,7	1,9	3,593	<b>0,015*</b>
	Leve (B)	250,1	3,4		
	Moderada (C)	265,9	2,0		
	Severa (D)	257,7	2,3		
<b>IOM</b>	Control (A)	230,9	1,5	3,675	<b>0,013*</b>
	Leve (B)	225,7	4,7		
	Moderada (C)	238,6	2,2		
	Severa (D)	231,3	2,1		
<b>MACULAR Vol</b>	Control (A)	6,9	0,0	4,379	<b>0,005*</b>
	Leve (B)	6,8	0,1		
	Moderada (C)	7,1	0,0		
	Severa (D)	6,9	0,1		

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

**PIO:** presión intraocular; **TIM:** Temporal inner macula; **SIM:** Superior inner macula; **NIM:** Nasal inner macula; **IIM** Inferior inner macula; **TOM:** Temporal outer macula; **SOM:** Superior outer macula; **NOM:** Nasal outer macula; **IOM:** Inferior outer macula. **MACULAR vol:** volumen macular.

Las diferencias encontradas entre los cuatro grupos respecto a los parámetros maculares (Comparaciones múltiples SCHEFFÉ, p-valor < 0,05) son:

- El grosor medio del anillo interno es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $282,3 \pm 13,1 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los controles (media =  $274 \pm 13,8 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del anillo interno es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $282,3 \pm 13,1 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $271,7 \pm 15,6 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del anillo externo es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $244,0 \pm 10 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $236,5 \pm 13,1 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del TIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $271,8 \pm 12,9 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los controles (media =  $263,3 \pm 13,8 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del TIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $271,8 \pm 12,9 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $261,9 \pm 14 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del SIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $286,0 \pm 14,2 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los controles (media =  $278,1 \pm 13,8 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del SIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $286,0 \pm 14,2 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $276,0 \pm 15 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del NIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $286,7 \pm 13,8 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $275,0 \pm 19,2 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del IIM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $284,7 \pm 15,4 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $273,8 \pm 18 \mu\text{m}$ ).
- El grosor medio del SOM es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $246,8 \pm 10,3 \mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $237,9 \pm 12,7 \mu\text{m}$ ).
- El volumen macular medio es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media =  $7,1 \pm 0,3 \text{ mm}^3$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media =  $6,9 \pm 0,4 \text{ mm}^3$ ).

Tabla 23. Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.

Parámetro	P <sub>A/B</sub>	P <sub>A/C</sub>	P <sub>A/D</sub>	P <sub>B/C</sub>	P <sub>B/D</sub>	P <sub>C/D</sub>
ANILLO INTERNO	0,992	<b>0,032*</b>	0,832	0,307	0,999	<b>0,005*</b>
ANILLO EXTERNO	0,745	0,057	0,990	0,095	0,837	<b>0,038*</b>
FOVEA	0,766	0,210	0,940	1,000	0,600	0,087
TIM	1,000	<b>0,017*</b>	0,953	0,363	0,997	<b>0,006*</b>
SIM	0,984	<b>0,046*</b>	0,873	0,307	1,000	<b>0,009*</b>
NIM	0,989	0,093	0,662	0,415	0,994	<b>0,007*</b>
IIM	0,990	0,080	0,904	0,398	1,000	<b>0,022*</b>
SOM	0,920	0,075	0,874	0,230	0,995	<b>0,017*</b>
NOM	0,384	0,255	0,913	0,058	0,604	0,093
IOM	0,777	0,057	0,999	0,108	0,748	0,103
MACULAR vol	0,721	0,066	0,927	0,093	0,888	<b>0,021*</b>

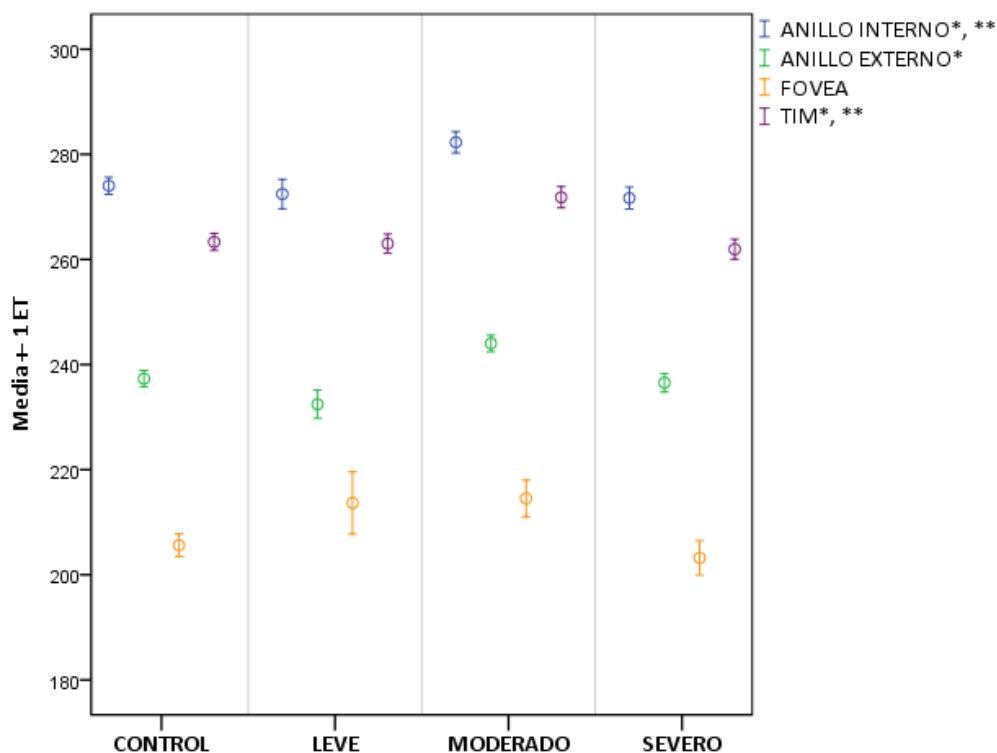
\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

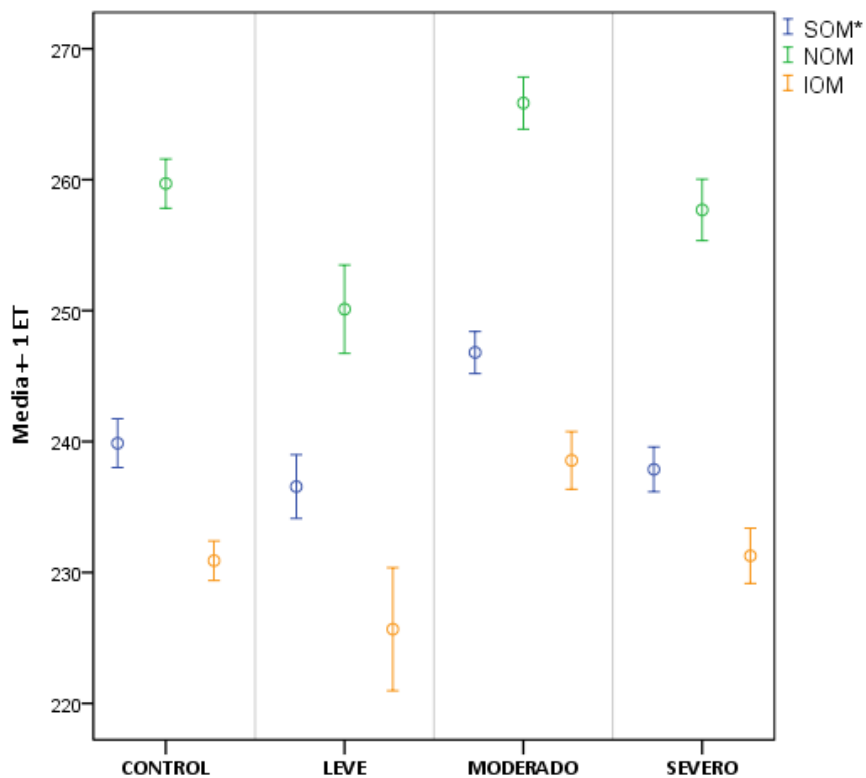
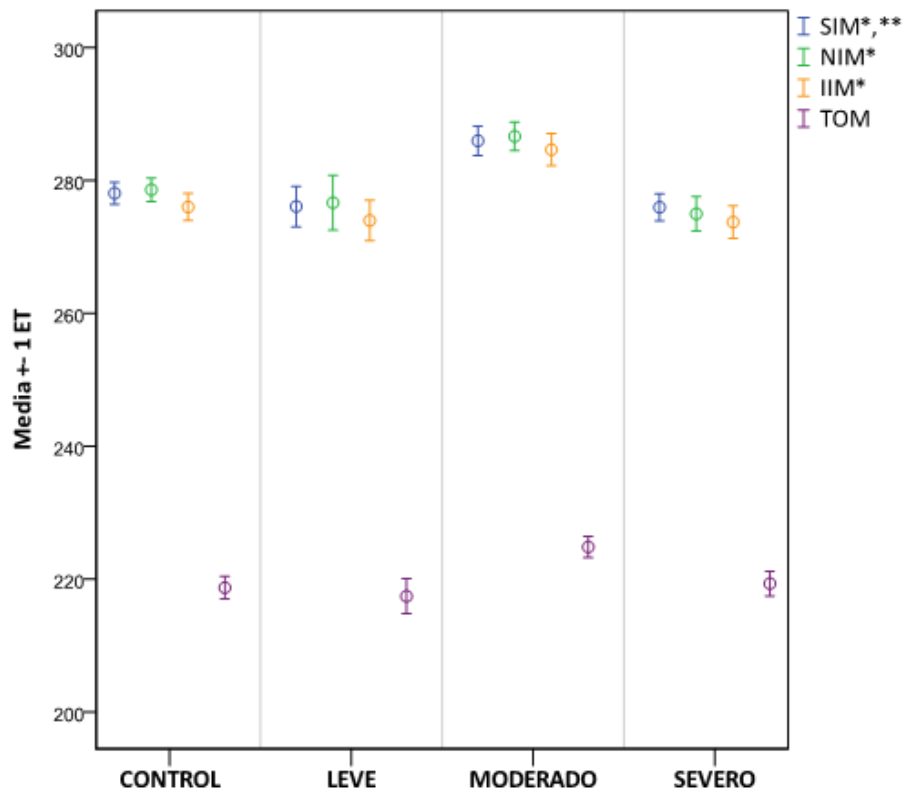
Control (A), Leve (B), Moderada (C), Severa (D)

**PIO:** presión intraocular; **TIM:** Temporal inner macula; **SIM:** Superior inner macula; **NIM:** Nasal inner macula; **IIM:** Inferior inner macula; **TOM:** Temporal outer macula; **SOM:** Superior outer macula; **NOM:** Nasal outer macula; **IOM:** Inferior outer macula. **MACULAR vol:** volumen macular.

En los siguientes gráficos se representan las medias  $\pm 1$  error estándar de los parámetros maculares de todos los grupos.

Figura 19. Representación gráfica de los parámetros maculares, media  $\pm 1$  error típico.





\*Variables significativamente diferentes entre el grupo SAHOS moderado y SAHOS severo.

\*\* Variables significativamente diferentes entre el grupo SAHOS moderado y controles.

### 11.6.4 PARÁMETROS DEL NERVIÓ ÓPTICO

Describimos las variables correspondientes a la CFNR para los grupos divididos según gravedad en la siguiente tabla. Comprobamos además el supuesto de normalidad y de homogeneidad de todas las variables.

**Tabla 24. Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros del NO.**

		N	Mín.	Máx.	Media	DT	ET	Normalidad K-S p-valor	Homogeneidad Test Levene p-valor
<b>CFNR promedio</b>	<b>Control</b>	71	68,9	120,3	98,5	11,1	1,3	0,992	
	<b>Leve</b>	9	84,6	107,4	98,0	8,9	3,0	0,824	
	<b>Moderada</b>	41	75,5	125,3	102,2	10,2	1,6	0,537	0,456
	<b>Severa</b>	55	76,0	118,0	96,3	10,1	1,3	0,879	
<b>CFNR cuadrante superior</b>	<b>Control</b>	71	69,0	159,0	121,2	17,7	2,1	0,984	
	<b>Leve</b>	9	108,0	136,0	123,2	11,9	4,0	0,665	
	<b>Moderada</b>	41	85,0	160,0	127,8	14,5	2,3	0,745	0,127
	<b>Severa</b>	55	80,0	162,0	123,5	18,8	2,5	0,817	
<b>CFNR cuadrante nasal</b>	<b>Control</b>	71	47,0	126,0	79,5	16,1	1,9	0,175	
	<b>Leve</b>	9	47,0	96,0	75,8	14,4	4,8	0,923	
	<b>Moderada</b>	41	40,0	117,0	77,0	17,4	2,7	0,482	0,163
	<b>Severa</b>	55	45,0	115,0	71,2	13,5	1,8	0,523	
<b>CFNR cuadrante inferior</b>	<b>Control</b>	71	93,0	175,0	124,5	15,9	1,9	0,997	
	<b>Leve</b>	9	91,0	150,0	125,2	20,6	6,9	0,965	
	<b>Moderada</b>	41	84,0	166,0	128,4	18,5	2,9	0,758	0,448
	<b>Severa</b>	55	88,0	163,0	120,7	14,5	1,9	0,965	
<b>CFNR cuadrante temporal</b>	<b>Control</b>	71	45,0	100,0	69,2	13,7	1,6	0,869	
	<b>Leve</b>	9	51,0	88,0	68,0	11,6	3,9	0,997	
	<b>Moderada</b>	41	54,0	101,0	75,7	11,0	1,7	0,677	0,224
	<b>Severa</b>	55	44,0	100,0	70,0	13,1	1,7	0,696	

\*Diferencia significativa  $p < 0.05$

Todas las variables han seguido una distribución de normalidad y han cumplido los supuestos de homogeneidad.

Existen diferencias estadísticamente significativas en las variables CFNR promedio y CFNR cuadrante nasal entre los cuatro grupos estudiados (ANOVA,  $p < 0,05$ ).

**Tabla 25. Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (CFNR Thickness Analysis, ANOVA).**

				ANOVA	
	Severidad	Media	ET	F	p-valor
CFNR promedio	Control (A)	98,5	1,3	1,454	0,057*
	Leve (B)	98,0	3,0		
	Moderada (C)	102,2	1,6		
	Severa (D)	96,3	1,3		
CFNR cuadrante superior	Control (A)	121,2	2,1	4,937	0,288
	Leve (B)	123,2	4,0		
	Moderada (C)	127,8	2,3		
	Severa (D)	123,5	2,5		
CFNR cuadrante nasal	Control (A)	79,5	1,9	4,123	0,029*
	Leve (B)	75,8	4,8		
	Moderada (C)	77,0	2,7		
	Severa (D)	71,2	1,8		
CFNR cuadrante inferior	Control (A)	124,5	1,9	2,682	0,156
	Leve (B)	125,2	6,9		
	Moderada (C)	128,4	2,9		
	Severa (D)	120,7	1,9		
CFNR cuadrante temporal	Control (A)	69,2	1,6	4,941	0,112
	Leve (B)	68,0	3,9		
	Moderada (C)	75,7	1,7		
	Severa (D)	70,0	1,7		

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

Las diferencias encontradas entre los cuatro grupos en relación a los parámetros del NO (CFNR Thickness Analysis, Comparaciones múltiples SCHEFFÉ,  $p$ -valor  $< 0,05$ ) son:

- La media del espesor promedio de la CFNR es significativamente mayor en el grupo de los SAHOS moderados (media = 102,2  $\mu\text{m}$ ) que en el grupo de los SAHOS severos (media = 96,3  $\mu\text{m}$ ).

- El grosor medio del CFNR cuadrante nasal es significativamente mayor en los controles (media = 79,5  $\mu\text{m}$ ) que en el grupo de SAHOS severos (media = 71,2  $\mu\text{m}$ ).

Tabla 26. Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.

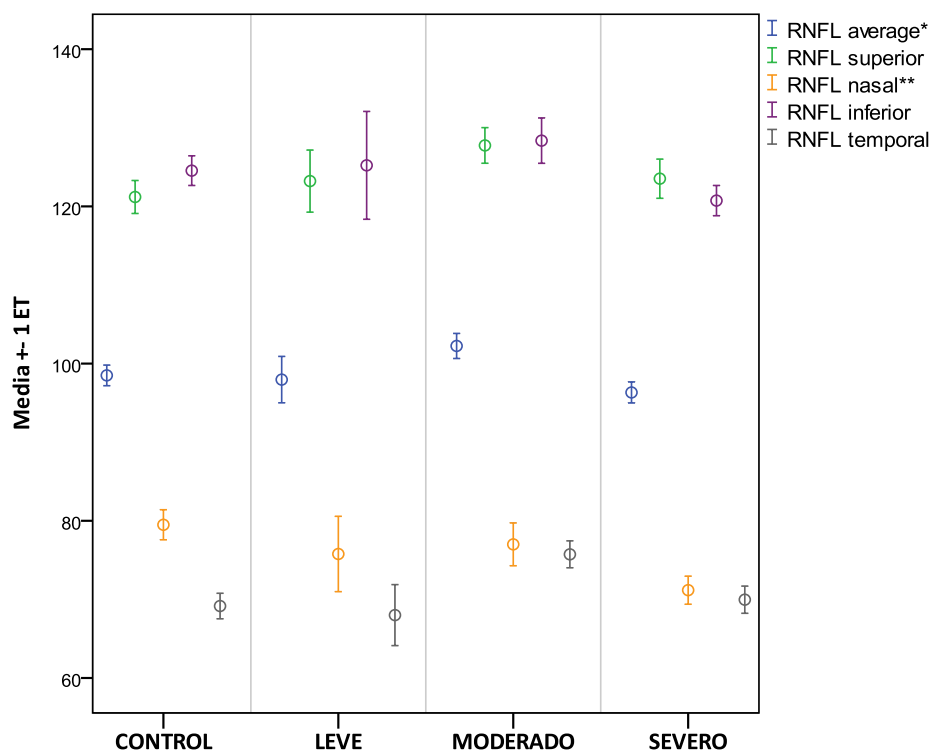
Parámetro	P <sub>A/B</sub>	P <sub>A/C</sub>	P <sub>A/D</sub>	P <sub>B/C</sub>	P <sub>B/D</sub>	P <sub>C/D</sub>
CFNR promedio	0,999	0,348	0,715	0,745	0,979	<b>0,048*</b>
CFNR cuadrante nasal	0,929	0,881	<b>0,032*</b>	0,997	0,878	0,346

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

Control (A), Leve (B), Moderada (C), Severa (D)

En el siguiente gráfico se representan las medias  $\pm 1$  error estándar de los parámetros del NO de todos los grupos.

Figura 20. Representación gráfica de los parámetros del NO (CFNR Thickness Analysis), media  $\pm 1$  error típico.



\*Variable significativamente diferente entre el grupo SAHOS moderados y SAHOS severo.

\*\* Variable significativamente diferente entre el grupo SAHOS severos y controles.

Describimos las variables correspondientes a la morfología de la cabeza del NO para los grupos divididos según gravedad en la siguiente tabla. Comprobamos además el supuesto de normalidad de todas las variables.

Tabla 27. Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis).

								Normalidad K-S	Homogeneidad Test Levene
	Severidad	N	Mín.	Máx.	Media	DT	ET	p-valor	p-valor
VIRA	Control	69	0,20	1,32	0,59	0,31	0,04	0,112	0,793
	Leve	9	0,14	1,20	0,54	0,36	0,12	0,933	
	Moderada	36	0,16	1,88	0,64	0,33	0,06	0,188	
	Severa	55	0,09	1,54	0,59	0,31	0,04	0,587	
HIRW	Control	69	1,38	2,46	1,82	0,25	0,03	0,887	0,327
	Leve	9	1,31	2,19	1,80	0,35	0,12	0,938	
	Moderada	36	1,36	2,52	1,93	0,27	0,05	1,000	
	Severa	55	1,12	2,46	1,81	0,29	0,04	0,722	
DISC area	Control	69	1,79	3,55	2,52	0,42	0,05	0,526	0,036*
	Leve	9	2,00	4,04	2,82	0,65	0,22	0,831	
	Moderada	36	1,74	3,99	2,73	0,61	0,10	0,831	
	Severa	55	1,80	3,91	2,77	0,55	0,07	0,732	
CUP area	Control	69	0,01	1,47	0,50	0,30	0,04	0,414	0,003*
	Leve	9	0,04	1,96	0,76	0,65	0,22	0,783	
	Moderada	36	0,05	1,76	0,58	0,44	0,07	0,130	
	Severa	55	0,03	1,51	0,59	0,41	0,06	0,101	
RIM area	Control	69	1,29	3,20	2,02	0,43	0,05	0,849	0,004*
	Leve	9	1,15	2,76	2,06	0,55	0,18	0,960	
	Moderada	36	1,26	3,56	2,16	0,53	0,09	0,988	
	Severa	55	0,92	3,32	2,18	0,65	0,09	0,653	
C/D area ratio	Control	69	0,01	0,52	0,20	0,11	0,01	0,762	0,027*
	Leve	9	0,01	0,54	0,25	0,19	0,06	0,932	
	Moderada	36	0,02	0,50	0,20	0,13	0,02	0,279	
	Severa	55	0,01	0,61	0,21	0,15	0,02	0,185	
C/D horizontal	Control	69	0,08	0,79	0,46	0,15	0,02	0,959	0,306
	Leve	9	0,11	0,77	0,50	0,23	0,08	0,972	
	Moderada	36	0,14	0,76	0,46	0,17	0,03	0,847	
	Severa	55	0,13	0,88	0,47	0,18	0,02	0,468	
C/D vertical	Control	69	0,06	0,66	0,39	0,13	0,02	0,423	0,037*
	Leve	9	0,11	0,71	0,43	0,21	0,07	0,931	
	Moderada	36	0,13	0,70	0,40	0,14	0,02	0,487	
	Severa	55	0,08	0,75	0,41	0,15	0,02	0,780	

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$ 

VIRA: Vertical integrated rim area; HIRW: Horizontal Integrated Rim Area; C/D: Cup/Disk (excavación/disco).

Todas las variables han seguido una distribución de normalidad. La variables *DISC área*, *CUP área*, *RIM área*, *C/D area ratio* y *C/D vertical ratio* NO han cumplido los supuestos de homogeneidad.



No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos respecto a los parámetros de análisis de la cabeza del NO.

**Tabla 28. Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis, ANOVA).**

				ANOVA	
	Severidad	Media	ET	F	p-valor
<b>VIRA</b>	<b>Control (A)</b>	0,6	0,6	0,295	0,829
	<b>Leve (B)</b>	0,5	0,5		
	<b>Moderada (C)</b>	0,6	0,6		
	<b>Severa (D)</b>	0,6	0,6		
<b>HIRW</b>	<b>Control (A)</b>	7,4	7,4	1,707	0,168
	<b>Leve (B)</b>	1,8	1,8		
	<b>Moderada (C)</b>	1,8	1,8		
	<b>Severa (D)</b>	1,9	1,9		
<b>C/D horizontal ratio</b>	<b>Control (A)</b>	0,9	0,9	0,148	0,931
	<b>Leve (B)</b>	0,2	0,2		
	<b>Moderada (C)</b>	0,3	0,3		
	<b>Severa (D)</b>	0,2	0,2		

**\*Diferencia significativa  $p < 0.05$**

**VIRA:** Vertical integrated rim area; **HIRW:** Horizontal Integrated Rim Area; **C/D:** Cup/Disk (excavación/disco).

**Tabla 29. Comparación nivel medio entre grupos de severidad para parámetros del NO (Optic Nerve Head Analysis, Kruskal-Wallis).**

				Kruskal-Wallis	
	Severidad	N	Mediana $\pm$ RI	Chi-cuadrado	p-valor
DISC area	Control	69	2,5 $\pm$ 0,6	6,823	0,078
	Leve	9	2,6 $\pm$ 0,9		
	Moderada	36	2,6 $\pm$ 0,9		
	Severa	55	2,8 $\pm$ 0,8		
CUP area	Control	69	10,2 $\pm$ 6	0,799	0,850
	Leve	9	2,4 $\pm$ 1,1		
	Moderada	36	2,7 $\pm$ 2		
	Severa	55	2,5 $\pm$ 1,3		
RIM área	Control	69	2,6 $\pm$ 1,7	2,612	0,455
	Leve	9	0,8 $\pm$ 0,9		
	Moderada	36	0,2 $\pm$ 0,2		
	Severa	55	0,3 $\pm$ 0,3		
C/D area ratio	Control	69	0,2 $\pm$ 0,2	0,409	0,938
	Leve	9	0,2 $\pm$ 0,2		
	Moderada	36	1,6 $\pm$ 1		
	Severa	55	0,4 $\pm$ 0,2		
C/D vertical ratio	Control	69	0,5 $\pm$ 0,4	0,391	0,942
	Leve	9	0,4 $\pm$ 0,2		
	Moderada	36	0,4 $\pm$ 0,2		
	Severa	55	2,5 $\pm$ 0,6		

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

C/D: Cup/Disc (excavación/disco).

### **11.6.5 PARÁMETROS DEL CAMPO VISUAL**

Describimos las variables correspondientes al campo visual para los grupos divididos según gravedad en la siguiente tabla. Comprobamos, además, el supuesto de normalidad de todas las variables.

Tabla 30. Estadísticos descriptivos, prueba de normalidad y de homogeneidad por grupos de severidad para parámetros de CV.

								Normalidad K-S	Homogeneidad Test Levene
								p-valor	p-valor
<b>SM</b>	<b>Control</b>	71	26,6	32,3	29,8	1,2	0,1	0,2	0,624
	<b>Leve</b>	9	27,7	31,1	29,4	1,3	0,4	0,2	
	<b>Moderada</b>	41	23,9	31,2	29,1	1,6	0,2	0,07	
	<b>Severa</b>	57	24,3	32,0	29,4	1,5	0,2	0,2	
<b>CV división superior</b>	<b>Control</b>	71	27,0	32,9	30,1	1,5	0,2	0,352	0,965
	<b>Leve</b>	9	27,2	32,0	29,4	1,5	0,5	0,999	
	<b>Moderada</b>	41	26,1	32,2	29,3	1,5	0,2	0,930	
	<b>Severa</b>	57	24,5	32,3	29,4	1,7	0,2	0,557	
<b>CV división inferior</b>	<b>Control</b>	71	27,3	33,3	31,1	1,3	0,2	0,537	0,655
	<b>Leve</b>	9	30,0	33,0	31,5	1,0	0,3	0,991	
	<b>Moderada</b>	41	26,6	33,2	30,8	1,4	0,2	0,855	
	<b>Severa</b>	57	26,3	33,7	30,8	1,5	0,2	0,662	
<b>CV división central</b>	<b>Control</b>	71	23,3	33,4	27,7	1,5	0,2	0,623	0,344
	<b>Leve</b>	9	25,3	29,4	27,5	1,5	0,5	0,999	
	<b>Moderada</b>	41	21,7	31,4	26,9	1,8	0,3	0,788	
	<b>Severa</b>	57	23,0	32,1	27,6	1,9	0,2	0,569	
<b>CV división temporal</b>	<b>Control</b>	71	25,7	33,7	30,4	1,8	0,2	0,269	0,104
	<b>Leve</b>	9	26,3	31,7	29,1	2,0	0,7	0,741	
	<b>Moderada</b>	41	13,0	33,0	29,4	3,3	0,5	0,118	
	<b>Severa</b>	57	22,6	33,0	29,9	1,9	0,3	0,645	
<b>VFI</b>	<b>Control</b>	71	97,0	100,0	99,3	0,8	0,1	<b>&lt;0,001*</b>	0,329
	<b>Leve</b>	9	98,0	100,0	99,2	0,7	0,2	0,404	
	<b>Moderada</b>	41	95,0	100,0	98,9	1,2	0,2	<b>0,003*</b>	
	<b>Severa</b>	57	94,0	100,0	99,1	1,1	0,1	<b>&lt;0,001*</b>	
<b>DM</b>	<b>Control</b>	71	-2,8	2,2	0,0	1,0	0,1	0,832	0,248
	<b>Leve</b>	9	-1,4	0,8	-0,1	0,8	0,3	0,933	
	<b>Moderada</b>	41	-3,0	1,6	-0,5	1,2	0,2	0,768	
	<b>Severa</b>	57	-3,8	1,7	-0,4	1,2	0,2	0,768	
<b>DSM</b>	<b>Control</b>	71	1,0	2,6	1,5	0,3	0,0	0,272	0,344
	<b>Leve</b>	9	1,2	2,8	1,6	0,5	0,2	0,320	
	<b>Moderada</b>	41	1,0	169,0	5,7	26,2	4,1	<b>0,003*</b>	
	<b>Severa</b>	57	0,9	2,8	1,5	0,4	0,1	0,095	

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$ 

SM: sensibilidad media. VFI: Visual field index; DM: desviación media; DSM: desviación estándar de la media.

Existen diferencias estadísticamente significativas en la variable CV división superior entre los cuatro grupos estudiados (ANOVA,  $p < 0,05$ ).

Tabla 31. Comparación nivel medio por grupos de severidad para parámetros de CV (ANOVA).

					ANOVA	
	Severidad	N	Media	ET	F	p-valor
SM	Control (A)	71	29,8	0,1	2,456	0,065
	Leve (B)	9	29,4	0,4		
	Moderada (C)	41	29,1	0,2		
	Severa (D)	57	29,4	0,2		
CV división superior	Control (A)	71	30,1	0,2	3,070	0,029*
	Leve (B)	9	29,4	0,5		
	Moderada (C)	41	29,3	0,2		
	Severa (D)	57	29,4	0,2		
CV división inferior	Control (A)	71	31,1	0,2	1,302	0,276
	Leve (B)	9	31,5	0,3		
	Moderada (C)	41	30,8	0,2		
	Severa (D)	57	30,8	0,2		
CV división central	Control (A)	71	27,7	0,2	1,936	0,125
	Leve (B)	9	27,5	0,5		
	Moderada (C)	41	26,9	0,3		
	Severa (D)	57	27,6	0,2		
CV división temporal	Control (A)	71	30,4	0,2	1,971	0,120
	Leve (B)	9	29,1	0,7		
	Moderada (C)	41	29,4	0,5		
	Severa (D)	57	29,9	0,3		
VFI	Control (A)	71	99,3	0,1	1,403	0,312
	Leve (B)	9	99,2	0,2		
	Moderada (C)	41	98,9	0,2		
	Severa (D)	57	99,1	0,1		
DM	Control (A)	71	0,0	0,1	2,448	0,065
	Leve (B)	9	-0,1	0,3		
	Moderada (C)	41	-0,5	0,2		
	Severa (D)	57	-0,4	0,2		
DSM	Control (A)	71	1,5	0,0	0,685	0,562
	Leve (B)	9	1,6	0,2		
	Moderada (C)	41	5,7	4,1		
	Severa (D)	57	1,5	0,1		

\*Diferencia significativa  $p < 0,05$

SM: sensibilidad media. VFI: Visual field index; DM: desviación media; DSM: desviación estándar de la media

Cuando realizamos un análisis pormenorizado, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos respecto a la división superior del CV (Comparaciones múltiples SCHEFFÉ,  $p$ -valor  $< 0,05$ ). Si distendemos la precisión del análisis y aumentamos el nivel de significación a  $p < 0,1$  encontramos que la sensibilidad media del cuadrante superior es

significativamente mayor en el grupo de los controles (media = 30,1) que en el grupo de los SAHOS moderados (media = 29,3).

**Tabla 32. Comparaciones múltiples SCHEFFÉ.**

<b>Parámetro</b>	<b>P<sub>A/B</sub></b>	<b>P<sub>A/C</sub></b>	<b>P<sub>A/D</sub></b>	<b>P<sub>B/C</sub></b>	<b>P<sub>B/D</sub></b>	<b>P<sub>C/D</sub></b>
<b>CV división superior</b>	0,699	<b>0,082*</b>	0,126	0,996	1,000	0,983

**\*Diferencia significativa  $p < 0.1$**

## 11.7 QUINTO ANÁLISIS: CORRELACIONES ENTRE VARIABLES OFTALMOLÓGICAS-SISTÉMICAS EN EL GRUPO SAHOS

Cuando correlacionamos las variables oftalmológicas más significativas a lo largo de nuestro estudio con la variable definitoria de los pacientes a estudio, el IAH, sólo encontramos una correlación débil y negativa, pero estadísticamente significativa, entre el espesor del sector macular supero-interno (SIM) y el índice apneico.

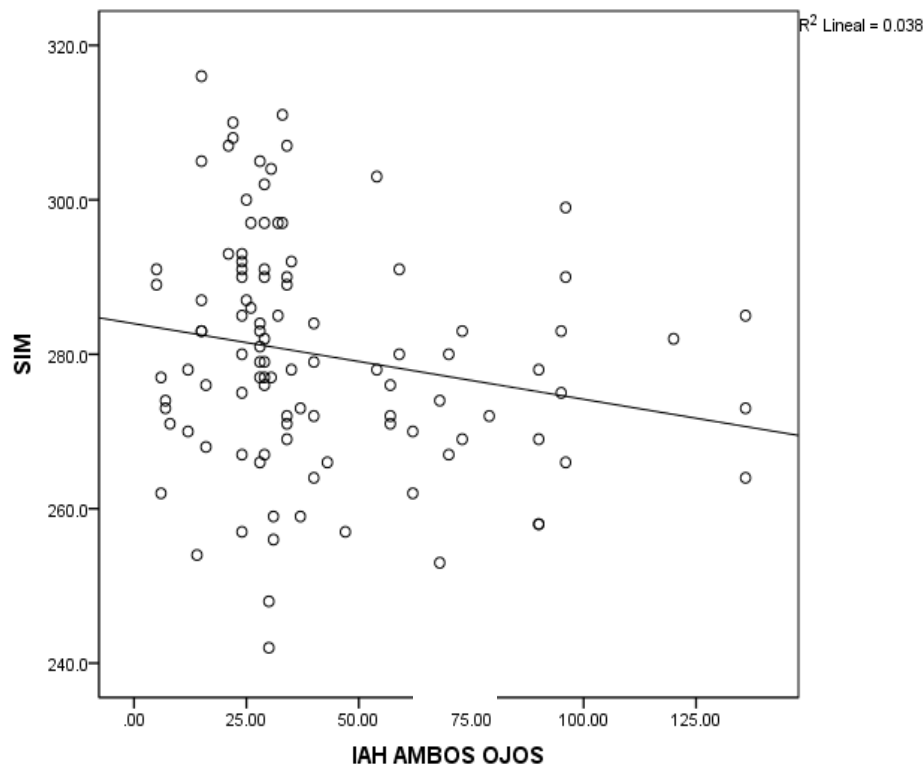
Tabla 33. Correlación lineal de Pearson entre IAH y variables oftalmológicas significativas

		<b>ANILLO INTERNO</b>	<b>ANILLO EXTERNO</b>	<b>FOVEA</b>	<b>TIM</b>
<b>IAH</b>	Correlación de Pearson	-0,155	-0,017	-0,167	-0,149
	Sig. (bilateral)	0,114	0,860	0,089	0,130
		<b>SIM</b>	<b>NIM</b>	<b>IIM</b>	<b>TOM</b>
<b>IAH</b>	Correlación de Pearson	-0,194	-0,173	-0,076	0,009
	Sig. (bilateral)	<b>0,047</b>	0,078	0,443	0,924
		<b>SOM</b>	<b>NOM</b>	<b>IOM</b>	<b>MACULAR volumen</b>
<b>IAH</b>	Correlación de Pearson	-0,163	-0,011	0,078	-0,056
	Sig. (bilateral)	0,096	0,910	0,430	0,574
		<b>CFNR average</b>	<b>CFNR cuadrante NASAL</b>	<b>CFNR cuadrante TEMPORAL</b>	<b>DISC AREA</b>
<b>IAH</b>	Correlación de Pearson	-0,096	-0,114	-0,008	0,080
	Sig. (bilateral)	0,327	0,242	0,934	0,414
		<b>CV división SUPERIOR</b>	<b>CV división LATERAL</b>	<b>DM</b>	
<b>IAH</b>	Correlación de Pearson	0,038	0,079	-0,014	
	Sig. (bilateral)	0,699	0,421	0,883	

**TIM:** Temporal inner macula; **SIM:** Superior inner macula; **NIM:** Nasal inner macula; **IIM** Inferior inner macula; **TOM:** Temporal outer macula; **SOM:** Superior outer macula; **NOM:** Nasal outer macula; **IOM:** Inferior outer macula. **MACULAR vol:** volumen macular. **CV:** campo visual; **DM:** desviación media.

En la siguiente figura representamos la correlación lineal existente entre el sector macular supero-interno y el IAH.

**Figura 21.** Gráfico de correlación entre IAH y SIM.



Debido a la relación no necesariamente lineal entre los parámetros campimétricos expresados en decibelios y otras variables de tipo lineal, ya comentado en apartados anteriores de esta obra, establecemos varios modelos de regresión para averiguar la posible relación existente entre las variables relativas al CV y al IAH. No hallamos ningún modelo que explique una interrelación entre los parámetros a estudio.

**Tabla 34.** Modelos de correlación entre IAH y variables campimétricas expresadas en dB significativas.

Modelo regresión	IAH – CV división superior		IAH – CV división temporal		IAH - DM	
	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)
Lineal	0,001	0,699	0,006	0,421	0,000	0,883
Logarítmica	0,000	0,827	0,016	0,187	0,001	0,709
Inversa	0,000	0,886	0,027	0,093	0,001	0,747
Cuadrática	0,005	0,768	0,011	0,565	0,008	0,674
Cúbica	0,006	0,891	0,019	0,573	0,008	0,839

\*Diferencia significativa p<0.05

## *11.8 SEXTO ANÁLISIS: CORRELACIONES ENTRE VARIABLES OFTALMOLÓGICAS FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES EN EL GRUPO SAHOS*

Realizamos un estudio de correlación lineal de Pearson para intentar establecer una relación de la estructura del nervio óptico versus función campimétrica en los pacientes con SAHOS. No encontramos ningún resultado estadísticamente significativo.

**Tabla 35. Correlación lineal de Pearson entre variables oftalmológicas estructurales y funcionales.**

		<b>VFI</b>
<b>CFNR promedio</b>	Correlación de Pearson	-0,114
	Sig. (bilateral)	0,240
	N	107
		<b>DM</b>
<b>CFNR average</b>	Correlación de Pearson	-0,049
	Sig. (bilateral)	0,614
	N	107
		<b>CV división INFERIOR</b>
<b>CFNR cuadrante SUPERIOR</b>	Correlación de Pearson	0,152
	Sig. (bilateral)	0,119
	N	107
		<b>CV división LATERAL</b>
<b>CFNR cuadrante NASAL</b>	Correlación de Pearson	-0,061
	Sig. (bilateral)	0,533
	N	107
		<b>CV división SUPERIOR</b>
<b>CFNR cuadrante INFERIOR</b>	Correlación de Pearson	0,126
	Sig. (bilateral)	0,195
	N	107
		<b>CV división CENTRAL</b>
<b>CFNR cuadrante TEMPORAL</b>	Correlación de Pearson	0,020
	Sig. (bilateral)	0,839
	N	107

Aunque estudiamos distintos modelos de regresión para intentar vislumbrar alguna relación no lineal entre dichos parámetros, tampoco encontramos correspondencia alguna.



Tabla 36. Modelos de correlación estructura-función del nervio óptico y campo visual.

Modelo regresión	CFNR promedio- DM		CFNR cuadrante superior – CV división inferior		CFNR cuadrante NASAL- CV división temporal	
	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)
Lineal	0,002	0,614	0,023	0,119	0,004	0,533
Logarítmica	0,001	0,707	0,020	0,148	0,002	0,670
Inversa	0,001	0,806	0,016	0,191	0,000	0,834
Cuadrática	0,034	0,165	0,033	0,175	0,019	0,367
Cúbica	0,033	0,173	0,032	0,182	0,023	0,502

Modelo regresión	CFNR cuadrante inferior –CV división superior		CFNR cuadrante temporal - CV división central		CFNR average - sensibilidad media CV	
	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)	R <sup>2</sup>	F Test ( p-valor)
Lineal	0,016	0,195	0,000	0,839	0,002	0,669
Logarítmica	0,020	0,148	0,000	0,857	0,002	0,612
Inversa	0,024	0,113	0,000	0,857	0,003	0,558
Cuadrática	0,040	0,122	0,002	0,919	0,015	0,467
Cúbica	0,040	0,122	0,003	0,867	0,015	0,467



# DISCUSIÓN



## 12. DISCUSIÓN

### 12.1 DISCUSIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS POBLACIONES A ESTUDIO

Los enfermos afectos de SAHOS seleccionados para este estudio responden a la población de pacientes atendidos en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Miguel Servet con diagnóstico “de novo” o con tratamiento conservador inefectivo entre Diciembre de 2010 y Junio de 2012. El reclutamiento, realizado de forma consecutiva, hace que características como la edad, sexo o factores de riesgo cardiovascular de dicho grupo fueran totalmente aleatorias y no seleccionadas premeditadamente.

El hecho de que el sexo masculino sea predominante en la muestra, con una frecuencia tres veces mayor a la del femenino, no es sino el fiel reflejo de la prevalencia de SAHOS observada en la población general para edades medias<sup>4</sup>. En el grupo control, sin embargo, no se cumple esta proporción varón/mujer, siendo la distribución por sexo del 50% para cada grupo. Sabemos, que tanto las variables morfológicas como las funcionales de la retina y el nervio óptico no se ven influenciadas por el género del paciente<sup>119-121</sup> y, por tanto, consideramos desdeñable emparejar por sexo las poblaciones evaluadas.

Por contra, y como uno de los criterios principales para la selección de sujetos sanos, creemos indispensable que ambos grupos estén constituidos por individuos de edad similar, mediante el emparejado de cada dos de los casos con un control. Parámetros como el grosor peripapilar de la CFNR disminuirán de forma fisiológica a lo largo de la vida del paciente<sup>115,116,197</sup>. Por ello, consideramos este aspecto de capital importancia. De no tenerlo en cuenta, podríamos clasificar como significativas y secundarias a la enfermedad hipoventilatoria las diferencias entre ambos grupos, cuando en realidad fueran discrepancias atribuibles a la distinta longevidad de los pacientes. Como hemos expuesto en el apartado de la sección de resultados "*11.5.1 Diferencias demográficas. 11.5.1.1 Edad*"; no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p = 0,689$ ).

El IMC del grupo SAHOS ( $29,5 \pm 0,6$ ) es estadísticamente superior al de los controles ( $24,8 \pm 0,53$ ;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, vemos como otros factores de riesgo cardiovascular, cuya prevalencia puede estar aumentada en el SAHOS, se hallan igualmente distribuidos en ambas muestras. Ejemplos de esto son la hipertensión arterial o la dislipemia<sup>2, 198</sup>, ya sean consecuencia del trastorno respiratorio o de otros factores etiológicos del SAHOS, como el aumento del IMC.

Concluimos, por tanto, que ambas poblaciones poseen atributos similares, permitiéndonos una correcta comparación entre ellas. Las diferencias encontradas en el género y el IMC no suponen un sesgo de selección en el presente estudio.

## 12.2 *DISCUSIÓN SOBRE LA VARIABLE PIO*

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a la PIO cuando comparamos el grupo SAHOS globalmente (sin distinguir estadios de gravedad) con el grupo control.

Uno de los criterios de inclusión primordiales de este trabajo es la ausencia de signos sugestivos de neuropatía óptica glaucomatosa, ya sean presiones intraoculares superiores a 21 mmHg, o criterios estructurales o funcionales del NO. Descartamos así la posibilidad de glaucoma hiper o normotensivo que pudiera alterar el rendimiento del estudio.

Los resultados publicados respecto a la PIO en pacientes con trastorno obstructivo del sueño son dispares, y cuando se analizan en su conjunto no muestran una tendencia común.

Huseyinoglu y cols<sup>182</sup> encuentran PIOs significativamente más altas en los pacientes SAHOS, independientemente de su gravedad, que en los individuos sanos. Lin y cols<sup>180</sup> hallan PIOs diferentes a las de los controles sólo en los casos de SAHOS más graves. Moghimi y Xin<sup>173, 199</sup> también encuentran estas discrepancias entre SAHOS y controles; sin embargo, no eliminan del estudio aquellos pacientes con sospecha de glaucoma hipertensivo. Karakucuk y cols<sup>134</sup> no encuentran diferencias en lo que a PIO se refiere entre controles y SAHOS, aunque sí lo hacen entre SAHOS severos y moderados, siendo la PIO más alta en el grupo de SAHOS severos. Nowak<sup>200</sup> y Lin<sup>201</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con SAHOS y controles.

Hipótesis como la posición supina nocturna<sup>202</sup>, o el aumento de presión venosa episcleral secundaria al incremento de tejido adiposo intraorbitario en los pacientes con SAHOS<sup>203</sup>, han sido sugeridas como mecanismos fisiopatológicos de la elevación de presión intraocular hallado en ciertos estudios.

Respecto al ritmo circadiano fisiológico de la PIO, Pepin y cols<sup>204</sup> demostraron su alteración en un elevado porcentaje de pacientes con apnea del sueño grave. Asimismo, el uso del CPAP, de forma puntual o prolongada, permitía la normalización del ritmo nictameral, con aumento de las presiones nocturnas y descenso de la diurnas.

El criterio de selección previo (que no incluye pacientes con PIO elevada), el ritmo circadiano o el grosor corneal de cada individuo, son variables que influyen en la medición de la PIO y que no

han sido tenidas en cuenta en este estudio. Para la selección o exclusión de pacientes sospechosos de neuropatía glaucomatosa consideramos los criterios tomográficos y campimétricos de mayor importancia que una medición puntual de la tensión intraocular. Nuestros resultados no significativos, unidos a la diversidad de resultados obtenidos en estudios previos, hacen que no consideremos relevante la variable PIO para las conclusiones del presente trabajo.

### ***12.3 DISCUSIÓN SOBRE LOS PARÁMETROS MACULARES***

El grosor peripapilar de la CFNR, cuantificado mediante el protocolo de análisis “Fast RNFL thickness” del OCT Stratus, refleja la presencia de axones neuronales, y permite calcular la pérdida de cilindros de células ganglionares. El volumen y grosor maculares analizados mediante el protocolo “fast macular thickness” nos aporta datos de los cuerpos neuronales de todas las capas retinianas, desde la membrana limitante interna hasta la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Por tanto, el análisis macular evalúa la pérdida neuronal y no exclusivamente axonal<sup>205</sup>.

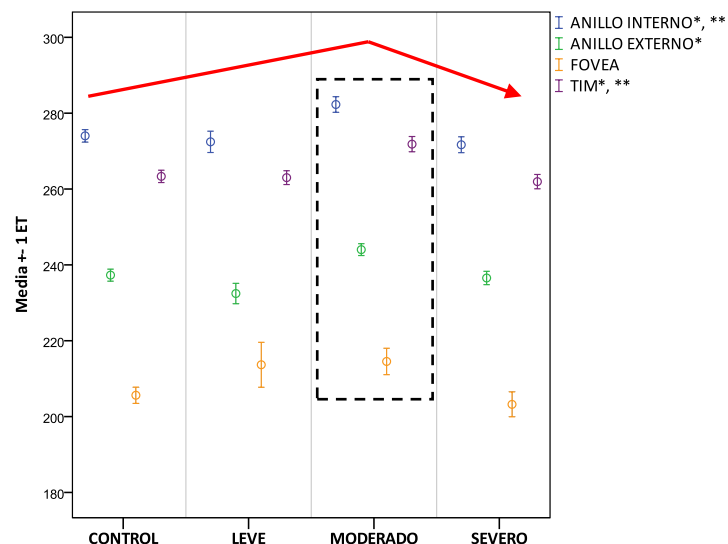
A pesar de no encontrar diferencias en los parámetros maculares en el primer análisis (total de casos vs controles), cuando dividimos la población de SAHOS según gravedad, apreciamos una tendencia común de todas las variables, ya sea de forma estadísticamente significativa o no. Observamos como la cúspide de los valores medios se presenta en los pacientes con SAHOS moderado, para posteriormente sufrir un descenso en el siguiente estadio de gravedad de la enfermedad (*figura 22*, obsérvense, encuadrados con línea discontinua los valores medios en el grupo SAHOS moderado). En nuestra opinión, este progresivo aumento de los grosores y volúmenes maculares conforme avanza la enfermedad, y el posterior descenso en los casos más severos, podría ser explicado por un mecanismo inflamatorio desencadenado por la hipoxia.

Según criterios morfológicos, histoquímicos y bioquímicos, en condiciones de baja oxigenación la muerte celular puede aparecer por dos mecanismos distintos, apoptótico o necrótico<sup>206, 207</sup>. Ambos han sido documentados en la capa de células ganglionares de la retina en condiciones de baja oxigenación<sup>208-210</sup>. La necrosis se presenta con tumefacción celular, disrupción de las membranas celulares y alteraciones en el ADN nuclear<sup>211, 212</sup>. Asimismo, la hipoxia se relaciona con la regulación de especies reactivas de oxígeno<sup>212</sup>, modulación del óxido nítrico<sup>213</sup>, excitotoxicidad<sup>214</sup> y con la expresión de múltiples genes moduladores de la inflamación<sup>215</sup>. Es posible que estos mecanismos de vasorregulación e inflamación intra y extracelular pudieran generar un aumento del grosor macular, precediendo a una muerte celular que se manifestaría en forma de atrofia, reflejándose en una disminución del grosor macular y de la CFNR.

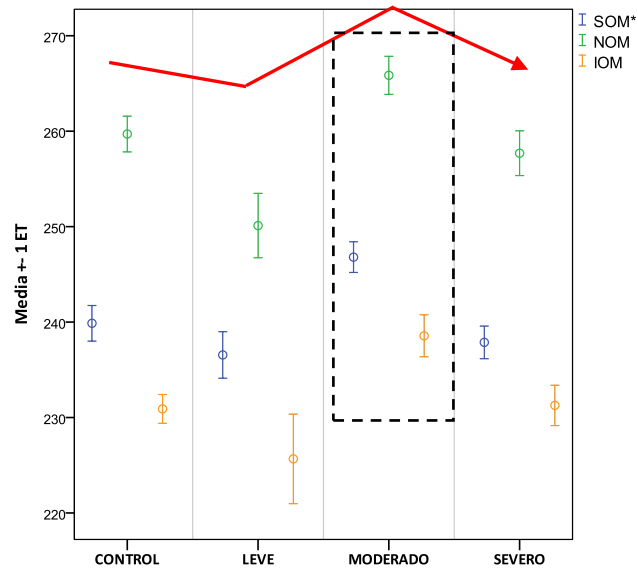
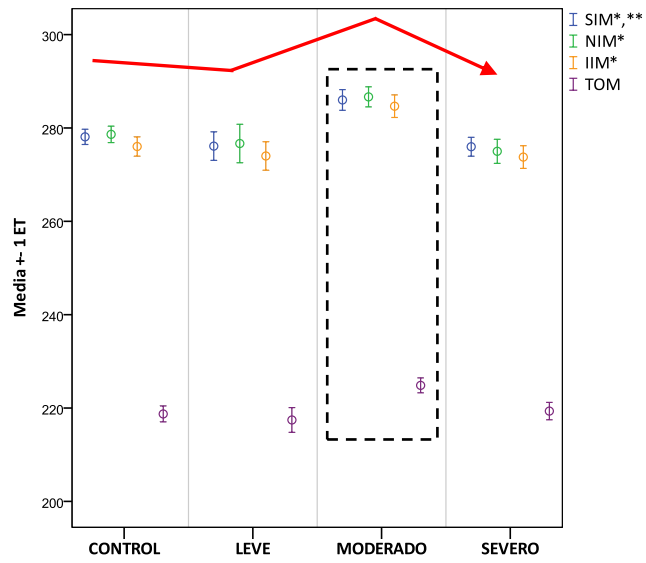
Xin y cols<sup>216</sup> han informado un aumento del grosor macular asociado a una disminución del espesor coroideo en un grupo de pacientes SAHOS severos comparados con un grupo de sujetos sanos. Justifican sus hallazgos coroideos con la disfunción del sistema simpático vegetativo que se genera en los episodios de hipoxia e hipercapnia del SAHOS. Sugieren, además, que el aumento de factores del crecimiento, incluyendo el VEGF, podría ser el causante de la desestructuración de la red capilar coroidea y la subsecuente pérdida de espesor coroideo. Los aparentemente opuestos resultados maculares no serían sino una expresión de la regulación arterial retiniana dependiente de la arteria central de la retina, ya explicada con anterioridad (7.2.4 *Soporte vascular de la retina*). La hipoxia desencadenada por el SAHOS resultaría en un aumento compensatorio del flujo sanguíneo vascular interno, que de forma crónica y sumado a la alteración vascular coroidea generaría un desbalance retiniano con edema extra e intracelular, alteración de la barrera hemato-retiniana e incremento de la exudación coroidea hacia la retina. Puntualizar que, a diferencia de nuestros resultados, los hallazgos de Xin y cols se limitan a los pacientes con SAHOS severo, y no aparecen en estadios más precoces de la enfermedad.

Nuestras observaciones, respaldadas por la publicaciones existentes, amparan la atractiva hipótesis de que el edema inflamatorio y el desbalance vascular, con un aumento del grosor macular, podrían ser la expresión del aumento del VEGF, óxido nítrico y otros mediadores proinflamatorios en estadios intermedios del SAHOS. Ello daría lugar a una pérdida de población neuronal, con o sin repercusión funcional, a medida que avanza la enfermedad. No obstante, no podemos aseverar qué estructura o subpoblación celular macular es la responsable del aumento de espesor global a nivel retiniano. La razón de que atribuyamos este hallazgo a las células ganglionares se debe a su alta sensibilidad al estrés hipóxico<sup>217</sup>. Futuros estudios con tecnología que permita la segmentación de las distintas capas retinianas arrojarán conclusiones más fiables a este respecto.

**Figura 22. Representación gráfica media  $\pm$  1 error típico de las variables maculares.**







\*Variables significativamente diferentes entre el grupo SAHOS moderado y SAHOS severo.

\*\* Variables significativamente diferentes entre el grupo SAHOS moderado y controles.

## 12.4 DISCUSIÓN SOBRE LOS PARÁMETROS DEL NERVIÓ ÓPTICO

### 12.4.1 TERCER ANÁLISIS: SAHOS VS CONTROLES

El análisis con tomografía de coherencia óptica determinó que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,018$ ) en el sector nasal de la CFNR, siendo los valores medios del grupo SAHOS (media =  $73,8 \pm 15,3 \mu\text{m}$ ) inferiores a los del grupo control (media =  $79,5 \pm 16,1 \mu\text{m}$ ).

Esta disminución del espesor peripapilar de la CFNR en el sector nasal, que se observa en sujetos con trastorno respiratorio obstructivo sin otra manifestación oftalmológica patológica, ya la describimos en una publicación previa<sup>218</sup>, y está asimismo respaldada por investigaciones de otros autores.

Kargi y cols<sup>183</sup> publicaron una disminución del espesor de la CFNR peripapilar cuantificada mediante polarimetría GDx en todos los cuadrantes del NO, habiendo descartado previamente pacientes con hipertensión intraocular, glaucoma hiper o normobárico, o grandes excavaciones del NO que pudieran suponer un sesgo a la hora de comparar ambos grupos. De la misma manera, también Sagiv<sup>181</sup> y Lin<sup>180</sup>, detectaron una disminución del espesor de la CFNR, mediante OCT Stratus, en los pacientes SAHOS en los cuadrantes superior, inferior y temporal, en relación al grupo control. Los tres autores sugieren una pérdida difusa en la CFNR, sin preferencia por ninguna localización, a diferencia de lo que ocurre en otras neuropatías como el glaucoma, donde los sectores superior e inferior son los más precozmente afectados.

Otras investigaciones, como las de Moghimi (con GDx)<sup>173</sup>, Lin<sup>201</sup> o Xin<sup>199</sup> también constatan esta disminución en el grosor de fibras nerviosas del NO. No obstante, no descartan del grupo de estudio aquellos pacientes con glaucoma, introduciendo por tanto una posible fuente de error en sus conclusiones.

A pesar de estas prometedoras impresiones, los resultados han sido contradictorios. Nowak y cols<sup>200</sup>, usando la tomografía de dominio espectral Heidelberg®, no encuentran ninguna diferencia significativa entre SAHOS y controles en cuanto al grosor medio de la CFNR se refiere. Salzgeber y cols<sup>219</sup> tampoco encuentran diferencias en cuanto a parámetros de CFNR y NO mediante estudio con polarimetría láser GDX® y oftalmoscopia por láser confocal de barrido HRT II®.

La discrepancia observada entre nuestros resultados y los de otros autores, en cuanto al número de sectores de la CFNR afectados, tal vez podría deberse a una desigual duración del trastorno respiratorio en los diversos trabajos. Establecer el tiempo de evolución del SAHOS previo al diagnóstico es, si no imposible, una labor de gran complejidad. La clínica diurna inadvertida, o

aparentemente no relacionada con el proceso nocturno, la ausencia de un compañero que alarme del trastorno o la banalización de síntomas frecuentes asociados al SAHOS como el ronquido, hace de ésta una enfermedad de transcurso muy variable antes de establecer un diagnóstico de certeza. Si asumimos que a mayor tiempo de evolución del SAHOS no tratado, mayor gravedad del mismo y, por tanto, mayor repercusión en estructuras como el NO, la capacidad diagnóstica jugaría un papel fundamental en las manifestaciones estructurales detectables a nivel de SNC y del II par craneal.

Por otra parte, se sabe que los cambios estructurales del NO preceden a los cambios funcionales evaluados por campimetría en los pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa<sup>147, 220</sup>. El primer signo de neuropatía es una pérdida axonal de células ganglionares cuantificada mediante OCT. La decisión de incluir en nuestro estudio pacientes sin antecedentes oculares, con valores tensionales inferiores a 22 mmHg, y sin alteraciones gonioscópicas o campimétricas compatibles con glaucoma, hace pensar que las alteraciones del espesor de la CFNR observadas en nuestra población SAHOS sean debidas casi exclusivamente al trastorno respiratorio.

Se ha sugerido que, durante el sueño, los episodios de apnea repetidos con la consiguiente caída y posterior normalización de la saturación arterial de oxígeno conducen a una activación del sistema adrenérgico, con la génesis de mecanismos proinflamatorios, disfunción endotelial, estrés oxidativo, estimulación de fenómenos procoagulantes y disregulación metabólica<sup>7</sup>. De igual modo que el SAHOS ha sido catalogado como un factor de riesgo cardio y neurovascular, dichas alteraciones vasculares bien podrían comprometer la perfusión y oxigenación del nervio óptico, favoreciendo la muerte de las células ganglionares y generando la aparición de una neuropatía óptica.

Las diferencias apreciadas entre casos y controles en el área del disco óptico (*disc area*,  $p = 0,002$ ), siendo superiores los valores medios del grupo SAHOS, fueron observadas también por el grupo de Lin y cols<sup>180</sup>. Esta discrepancia morfológica entre los grupos de nuestro estudio, podría ser la responsable del menor número de diferencias encontrado entre casos y controles respecto a los grosores de la CFNR, respecto a otras publicaciones. La metodología de exploración de la CFNR con OCT, utiliza un diámetro fijo de exploración de 3.4 mm alrededor de la cabeza del nervio óptico, independientemente del tamaño de éste. Sabemos que el grosor de la CFNR disminuye a medida que aumenta la distancia desde la cabeza del NO<sup>221</sup>; por tanto, si usamos un diámetro de exploración invariable, la distancia entre el barrido de la OCT y el margen del NO estará reducido en presencia de un disco óptico de tamaño grande, sobreestimándose los grosores de la CFNR en los pacientes con discos ópticos de gran tamaño<sup>101, 222</sup>.

Para concluir con los resultados obtenidos acerca del espesor de la CFNR peripapilar, debemos matizar que el cuadrante en el que hayamos diferencias es, como ya hemos explicado con anterioridad (ver sección 7.4.7, *Reproducibilidad*), el menos reproducible mediante OCT. Por tanto,

debemos tener precaución a la hora de interpretar los resultados del global de los pacientes SAHOS respecto a los controles. El análisis pormenorizado del espesor de la CFNR según la gravedad del trastorno respiratorio nos aportará información más concluyente.

#### **12.4.1 CUARTO ANÁLISIS: DIVISIÓN DE SAHOS SEGÚN GRAVEDAD**

Al dividir el grupo SAHOS, según estadio de gravedad, observamos diferencias en la media del grosor de la CFNR en los casos moderados (media=  $102,2 \pm 10,2 \mu\text{m}$ ) respecto a los casos graves (media =  $96,3 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,048$ ). Las diferencias significativas en relación al cuadrante nasal de la CFNR se hallan en el grupo de los pacientes graves (media =  $71,2 \mu\text{m}$ ) respecto al de los controles (media =  $79,5 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,032$ ) (figura 23). Estos resultados respaldan los hallazgos maculares y nuestra “hipótesis inflamatoria” previa a una fase atrófica.

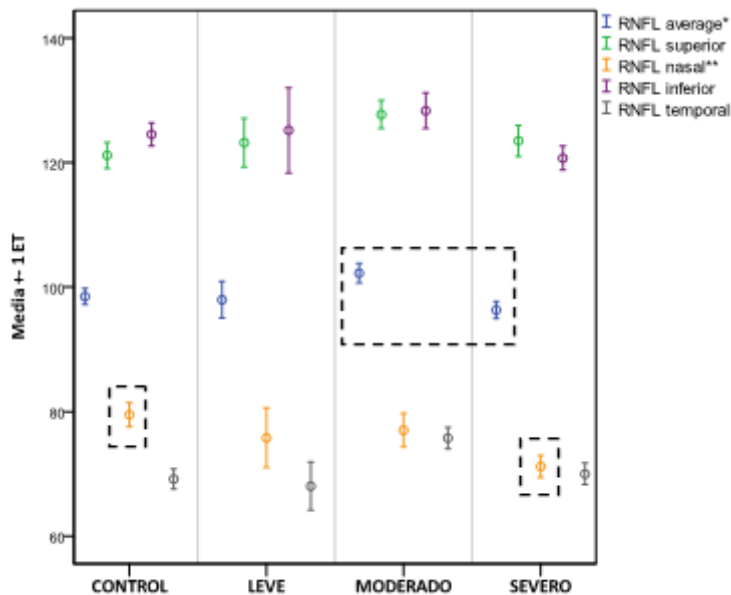
Como hemos matizado en el apartado anterior, el espesor de la CFNR refleja el estado de los axones ganglionares, no de los somas neuronales. Ésta podría ser una de las razones por las cuales encontramos mayor número de diferencias a nivel macular que en la CFNR peripapilar. El sufrimiento celular secundario a la hipoxia podría desencadenar un fenómeno de muerte celular a nivel de los somas neuronales, la transmisión a través de los axones se reflejaría en un aumento o conservación del espesor de la CFNR hasta fases avanzadas de la enfermedad, donde la pérdida celular se reflejaría en una atrofia de la CFNR.

Lin y cols<sup>180</sup> hallan tanto el espesor medio, como el de los cuadrantes superior, inferior y temporal, disminuido en los SAHOS moderados-severos respecto de los leves-sanos. Que nuestros resultados, a pesar de utilizar la misma tecnología, difieran en parte de los suyos se justificaría por la diferente clasificación de severidad empleada. Huseyinoglu<sup>182</sup> encuentra un grosor medio en los pacientes con SAHOS severo disminuido respecto a los controles, SAHOS leves y moderados. Además, cuando realiza una segmentación de la capa ganglionar, la hallan disminuida en los pacientes severos respecto de los controles.

En el presente trabajo, el cuadrante de la CFNR que resulta más afectado es el nasal, ya sea dividiendo la muestra según gravedad o no. En secciones anteriores, hemos hablado de la reproducibilidad de la OCT y de su menor rendimiento en dicho cuadrante. Blumenthal y cols<sup>112</sup> estiman un error cuadrático medio para este sector nasal de la CFNR de 11,08 micras, lo cual nos hace reflexionar sobre la validez de este parámetro para clasificar los sujetos con SAHOS como sanos o enfermos. Las publicaciones previas al respecto respaldan nuestros resultados; sin embargo, en dichos trabajos se objetiva una pérdida de axones mucho más difusa, que abarca la casi totalidad de los sectores de la CFNR.

El hecho de que en nuestro estudio el único sector que muestra una disminución de espesor en fases avanzadas de la enfermedad sea el menos reproducible, así como la ausencia de correlación entre los parámetros morfológicos del NO, incluido el sector nasal y la variable definitoria del SAHOS -el IAH- podría hacernos pensar la aparición fortuita de dicha alteración, e incluso la laxitud de los criterios de inclusión de pacientes de otros trabajos respecto a la presencia de neuropatía óptica glaucomatosa.

Figura 23. Representación gráfica media  $\pm$  1 error típico del grosor de la CFNR peripapilar.



\*Variable significativamente diferente entre el grupo SAHOS moderados y SAHOS severo.

\*\* Variable significativamente diferente entre el grupo SAHOS severos y controles

## 12.5 DISCUSIÓN SOBRE LOS PARÁMETROS DEL CAMPO VISUAL

La OCT cuantifica la disminución de axones de células ganglionares retinianas; sin embargo, el CV estima la pérdida funcional de toda la vía visual, desde la retina hasta el córtex cerebral.

Detectamos una sensibilidad media inferior en la división temporal del CV en los casos de SAHOS respecto de los controles ( $p = 0,039$ ). La división temporal se corresponde con la información visual transportada por las fibras nerviosas que forman el sector nasal de la CFNR (Figura 14). Este hallazgo es coincidente con la disminución estadísticamente significativa de la CFNR que encontramos en la exploración con OCT. Podemos pensar por tanto, que la alteración de las fibras

nerviosas de la retina, a pesar de ser incipiente y en ningún caso severa, pudiera inducir un deterioro funcional con menores sensibilidades en la campimetría. Además, la desviación media (DM) y la división superior del CV también fueron menores en los casos, respecto de los controles ( $p=0,010$  y  $0,003$ , respectivamente). La división superior se corresponde con la información visual transportada por las fibras nerviosas que forman el sector inferior de la CFNR.

Al dividir el grupo de los casos según estadio de severidad encontramos que las diferencias halladas a nivel de la división superior del campo visual se corresponden con el grupo de SAHOS moderado respecto a los controles, con un nivel de significación algo elevado ( $p < 0,1$ ).

Tal y como ya hemos comentado con anterioridad (7.7 *Estado actual de la cuestión*), nuestros resultados son respaldados por los obtenidos por otros autores. La disminución del DM en pacientes con SAHOS, previa exclusión de signos sospechosos de neuropatía glaucomatosa, ha sido también descrita por Huseyinoglu<sup>182</sup>. Atribuye dichas alteraciones funcionales a un edema subclínico del NO en fases intermedias de la enfermedad respiratoria junto a la pérdida axonal subsiguiente. Esta hipótesis explicaría las alteraciones del CV encontradas en nuestros pacientes, y el hecho de que la disminución de sensibilidad en la división superior del CV no se acompañe de una alteración en el grosor de la CFNR en el sector inferior del NO. El edema del nervio óptico secundario a la hipoxia justificaría el espesor normal de la CFNR en los pacientes con SAHOS.

Asimismo, Tsang y cols<sup>192</sup> informan una mayor tasa de alteraciones campimétricas en los pacientes SAHOS, con menores valores de DM y DSM. Sin embargo, sus criterios de exclusión, excesivamente relajados, sólo descartan pacientes con PIO superior a 21 mmHg, sin tener en cuenta otros criterios funcionales o morfológicos del NO. Por tanto, las probabilidades de incluir pacientes con glaucoma normobárico son altas. Del mismo modo, Moghimi<sup>173</sup> y Xin<sup>199</sup> encuentran disminuido el DM en los pacientes con SAHOS, pero previamente no habían descartado los pacientes con neuropatía glaucomatosa en su estudio.

Un aspecto importante que debemos aclarar es la somnolencia y falta de atención que los pacientes con SAHOS pueden padecer durante la ejecución de la campimetría. A pesar de que todas las exploraciones fueron realizadas por un explorador formado, que supervisó el transcurso completo de las pruebas y se cumplieron las premisas de fiabilidad establecidas por el propio campímetro, no debemos pasar por alto que la campimetría requiere de un alto nivel de colaboración y concentración por parte del sujeto explorado durante unos 6 a 8 minutos. Por tanto, consideraremos con cautela los resultados, ya que las manifestaciones propias del trastorno del sueño pueden influir en el rendimiento obtenido por los casos y sus diferencias respecto a los controles.

Finalmente, queremos aclarar que la elección de los mapas de desviación absolutos campimétricos para la comparación de ambos grupos no es casual. Debido a las edades semejantes

de ambos grupos y a la ausencia de opacidad de medios que dificultase la exploración, consideramos óptima la elección de este tipo de mapas. Al mismo tiempo, la alteración funcional de los pacientes con SAHOS podría corresponder tanto a un patrón focal como difuso y, por tanto, consideramos que los mapas de sensibilidad “brutos” nos ofrecen la mejor opción de análisis.

## ***12.6 DISCUSIÓN SOBRE LA CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES SISTÉMICAS Y OFTALMOLÓGICAS***

Cuando calculamos las correlaciones existentes entre la variable definitoria de nuestros casos, es decir el IAH, y las variables oftalmológicas más relevantes del presente trabajo, descubrimos solamente una correlación significativa, negativa y débil ( $r = - 0.194$ ) entre el IAH y la variable macular SIM.

La correlación del IAH con parámetros oftalmológicos ha sido un tema debatido con anterioridad en la literatura médica. Kargi y cols<sup>183</sup> demostraron una relación clara entre el aumento del IAH y la disminución del grosor peripapilar de la CFNR. Huseyinoglu<sup>182</sup> informa una correlación positiva entre los valores del IAH y los índices globales campimétricos, DM y DSM. Además, observó una correlación negativa con el espesor del complejo de células ganglionares, cuantificado mediante segmentación tomográfica. Otros autores sólo describen una relación casual. Así, Sergi<sup>174</sup> sólo encuentra esta correlación en los ojos derechos. Lin<sup>180</sup> constata una asociación entre el IAH y el espesor de los sectores de la CFNR superior y nasal, a pesar de que este último no presentó diferencias estadísticamente significativas entre pacientes SAHOS y controles. Incluso, en un trabajo posterior de este mismo autor no halla ninguna correlación entre el IAH y la CFNR<sup>201</sup>.

Ante los heterogéneos resultados informados y la débil correlación demostrada en nuestro estudio, no podemos afirmar que exista correlación entre el IAH de los pacientes con SAHOS y las variables estructurales y funcionales del NO y retina.

## *12.7 DISCUSIÓN SOBRE LA CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES OFTALMOLÓGICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES*

El propósito de correlacionar las variables estructurales del NO de los pacientes con SAHOS y sus resultados funcionales obtenidos por medio del CV, no es sino un intento de optimizar la evaluación de los parámetros oftalmológicos en el síndrome apneico, con una caracterización integral de los procesos clínicos y morfológicos que pudieran afectar a la vía visual.

Especial interés cobraría la correspondencia entre el cuadrante nasal de la CFNR y la división temporal del CV, ya que hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ambos parámetros. A pesar de no encontrar dicha correlación es importante matizar que la información recogida por los axones nasales de la CFNR posee una representación mínima en la campimetría, y por tanto, aunque no imposible sí es difícil la aparición de dicha correlación.

Múltiples factores pueden contribuir a la discordancia entre los test morfológicos y los funcionales. Cheng y cols<sup>136</sup> consideran que la distinta sensibilidad y especificidad de las exploraciones puede conllevar una desigual detección de alteraciones cerca de los valores considerados como "límite de la normalidad". En un grupo de pacientes con esclerosis múltiple estimaron que la concordancia entre ambas pruebas era tanto mayor cuanto más afectado se encontraba el campo visual del paciente. Esta correlación únicamente significativa en los pacientes más severos también ha sido corroborada por otros autores en la esclerosis múltiple<sup>223</sup> o en la neuropatía de origen glaucomatoso<sup>224, 109, 144</sup>, donde los sujetos con glaucomas preperimétricos no mostraron correlación significativa.

Por tanto, la ausencia de correlación hallada en nuestro trabajo puede ser consecuencia del criterio de exclusión campimétrico, por el cual todos los ojos con alteraciones en el CV sugestivas de neuropatía, ya fuera de tipo glaucomatosos o no, fueron excluidos del análisis. Y, por tanto, las ligeras alteraciones de sensibilidad objetivadas en el CV de los pacientes con SAHOS no fueran suficientes para mostrar correspondencia con los parámetros estructurales.



## ***12.8 DISCUSIÓN SOBRE LA VALIDEZ DE LA OCT COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD DEL SAHOS***

Los axones de las células retinianas no disponen de cubierta miélica hasta que alcanzan la lámina cribosa. Este hecho, junto con la alta reproducibilidad de la tecnología disponible, permite que el estudio del grosor de la CFNR mediante OCT se vislumbre como una herramienta ideal para cuantificar de forma incruenta los procesos de degeneración y daño neuroaxonal acontecidos en el trastorno obstructivo del sueño.

En diversas patologías neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson, se considera que las alteraciones del grosor en la CFNR constituyen un biomarcador del grado de atrofia cerebral. La mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha y referidos a enfermedades puramente neurológicas, concluyen que el sector de la CFNR con más valor pronóstico es el sector temporal<sup>170, 169, 167, 225-228</sup>, sugiriendo incluso la posibilidad de un diagnóstico de certeza de neuropatía no glaucomatosa cuando dicho sector se encuentra alterado<sup>228</sup>.

La afectación del SNC en los pacientes con SAHOS, con pérdida de sustancia blanca y gris en múltiples áreas cerebrales, se asocia a procesos de desmielinización y pérdida axonal, además de lesiones posiblemente asociadas a alteraciones de pequeño vaso. A diferencia de las enfermedades neurodegenerativas antes mencionadas, los trastornos cerebrales asociados a la apnea son consecuencia de los repetidos episodios de hipoxia, con ciclos de desoxigenación-reoxigenación que condicionan la aparición de estrés oxidativo e inflamación. Marcadores inflamatorios elevados han sido demostrados tanto en estudios en animales como en humanos<sup>229-231</sup>. El componente inflamatorio supondría, por tanto, un pilar fundamental en la etiopatogenia de las manifestaciones del síndrome de apnea del sueño, siendo bajo nuestro punto de vista, el que vemos más representado en los resultados del presente trabajo. Por tanto, creemos que nuestras reflexiones ante las alteraciones de la CFNR en el paciente con apnea deben dirigirse hacia el aumento de grosor desencadenado por un fenómeno de inflamación y edema antes que a los mecanismos promotores de la atrofia.

Futuros estudios que combinen la exploración de las capas neuronales retinianas y del NO con técnicas de punción lumbar y visualización del SNC, tales como la RNM, tal vez puedan aclarar la relación existente entre los hallazgos retinianos y la patogenia del SAHOS.

Además, el análisis del comportamiento de las variables oftalmológicas tras la instauración del tratamiento eficaz de la apnea también podría aportar datos concluyentes al respecto.

Podemos concluir que la casi total ausencia de alteraciones en la CFNR hallada en este trabajo, y su falta de correlación con índices definitorios del SAHOS puede verse justificada por el factor

inflamatorio, el cual ejercería de factor confusor y enmascararía la posible pérdida axonal peripapilar. **Por consiguiente, la neurodegeneración en el SAHOS NO es fácilmente demostrable mediante OCT. Con los datos que disponemos, no creemos conveniente la utilización de los parámetros tomográficos como biomarcadores de la enfermedad.**

## **12.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Como ya hemos explicado en apartados anteriores, el error muestral generado con un nivel de confianza del 95% para el tamaño de nuestra muestra fue del 7%. Consideramos que es un error aceptablemente bajo como para poder detectar diferencias significativas y establecer conclusiones entre ambas poblaciones. Sabemos que podríamos obtener resultados más precisos aumentando el tamaño muestral, no obstante, no lo consideramos indispensable.

Somos conscientes de que cometemos cierto sesgo al introducir los dos ojos de un mismo paciente, por la correlación que puede existir entre ambos. Por otro lado, nuestra decisión se fundamenta en múltiples artículos que aconsejan los llamados "Two-eye design analyses"<sup>232-235</sup> basándose en la correlación positiva, pero no necesariamente elevada o perfecta entre ambos ojos de un mismo individuo. En los estudios de trastornos oculares es importante tener en cuenta el número de ojos versus el número de pacientes estudiados para la comparación estadística y el rendimiento diagnóstico. Si la correlación entre las variables estudiadas es alta (siendo la variabilidad dentro de los sujetos baja), entonces sería permisible, siempre y cuando se trate de una población grande, utilizar las mediciones oftalmológicas de un único ojo. Bajo nuestro punto de vista, la afectación asimétrica que una determinada patología sistémica puede producir supone mayor interés que la correlación que pudiera existir entre ambos globos oculares.

Otra limitación del estudio fue la imposibilidad de utilizar un equipo de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, por no disponer del mismo en el momento de comienzo del estudio. No obstante, el empleo de una OCT de dominio tiempo no resta validez a la investigación, pues se empleó el mismo en todos los individuos explorados.

---

CONCLUSIONES



## 13. CONCLUSIONES

Una vez expuesto el trabajo de investigación clínica, motivo de esta tesis doctoral, podemos afirmar que de nuestro estudio se derivan las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) muestran una disminución estadísticamente significativa del espesor peripapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina en el sector nasal.
2. Los pacientes con SAHOS presentan una disminución de la sensibilidad en los sectores temporal y superior del campo visual, en relación al grupo control.
3. La desviación media del campo visual es significativamente mayor en los pacientes con SAHOS que en los controles.
4. Los pacientes con SAHOS moderado muestran un significativo aumento del grosor y volumen maculares respecto a los pacientes con SAHOS severo.
5. Los pacientes con SAHOS grave presentan una disminución significativa del espesor peripapilar promedio y del sector nasal de la capa de fibras nerviosas de la retina respecto de los SAHOS moderados y de los controles, respectivamente.
6. No existe correlación entre el Índice de Apnea Hipopnea (IAH) y los distintos parámetros oftalmológicos estudiados, tanto morfológicos como funcionales.
7. Tampoco existe correlación entre los parámetros funcionales estudiados mediante campimetría y los morfológicos estudiados mediante OCT en los pacientes con SAHOS.



DIFUSIÓN  
CIENTÍFICA





## 14. DIFUSIÓN CIENTÍFICA

- **Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS).**

Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251:1625-1634.

- **Evaluación mediante tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.**

VII Encuentro de Neurociencias Estructura y función del Sistema Nervioso, Zaragoza. Casas P, Ascaso F, Vicente E, Adiego I, Cabezón L, Jiménez B, Cruz N, Ruiz de Gopegui E, Ramiro P, Cristóbal JA.

- **Evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina en niños con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS).**

62º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología, Barcelona. Maltrana JA, Casas P, Adiego MI, Ascaso FJ, Cristóbal JA, Aznar E, Vicente E, Ortiz A.

- **Retinal evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea syndrome.**

European Association for Vision and Eye Research (EVER), Hersonissos, Creta, Grecia. Casas P, Ascaso F, Adiego M, Jiménez B, Cabezón L, Cruz N, Tejero-Garcés G and Cristóbal J.

- **Retinal nerve fiber layer evaluation using Optical Coherence Tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).**

1<sup>st</sup> Congress of Confederation of European Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (CEORL-HNS), Barcelona. Tejero-Garcés G, Casas P, Adiego MI, Ascaso FJ, Cristóbal JA, Aznar E, Vicente E, Ortiz A.

- **Retinal nerve fiber layer evaluation using optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).**

10th European Neuro-Ophthalmology Society (EUNOS) Meeting, Barcelona. Casas P, Ascaso J, Vicente E, Adiego MI, Cabezón L, Ruiz E, Cristóbal JA.

- **Retinal evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea syndrome.**

Acta Ophthalmologica, Volume 89, Issue Supplement s248, page 0, September 2011. Casas P, Ascaso F, Adiego M, Jiménez B, Cabezón L, Cruz N, Tejero-Garces G, Cristóbal J.

ANEXOS



## 16. ANEXOS

### 16.1 ANEXO I. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2013) 251:1625–1634  
DOI 10.1007/s00417-013-2268-9

MISCELLANEOUS

## Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS)

Paula Casas · Francisco J. Ascaso · Eugenio Vicente ·  
Gloria Tejero-Garcés · María I. Adiego ·  
José A. Cristóbal

Received: 16 October 2012 / Revised: 31 December 2012 / Accepted: 15 January 2013 / Published online: 3 February 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

### Abstract

**Objective** To assess the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, optic nerve head (ONH) morphologic parameters, and macular thickness and volume in patients affected by obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS).

**Methods** This prospective, observational case-control study consisted of 96 eyes of 50 OSAHS patients (mean age of  $50.9 \pm 12.4$  years, best-corrected visual acuity  $\geq 20/20$ , refractive error less than 3 spherocylindrical diopters, and intraocular pressure  $< 21$  mmHg) who were enrolled and compared with 64 eyes of 33 age-matched controls. Peripapillary RNFL thickness, ONH parameters, macular thickness and volume were measured by optical coherence tomography (OCT).

**Results** OSAHS patients showed a significant reduction of the nasal quadrant RNFL thickness ( $74.7 \pm 15.8$   $\mu\text{m}$ ) compared with those values observed in control patients ( $81.1 \pm 16.6$   $\mu\text{m}$ ,  $p=0.047$ , Student's *t*-test). No differences in peripapillary RNFL thickness were observed when dividing the OSAHS group in accordance with disease severity. Vertical integrated rim area (VIRA) ( $0.67 \pm 0.41$   $\text{mm}^3$  in OSAHS vs  $0.55 \pm 0.29$   $\text{mm}^3$  in controls;  $p=0.043$ , Student's *t*-test), horizontal integrated rim width (HIRW) ( $1.87 \pm 0.31$   $\text{mm}^2$  in OSAHS vs  $1.8 \pm 0.25$   $\text{mm}^2$  in controls;  $p=0.039$ , Student's *t*-test) and disc area ( $2.74 \pm 0.62$   $\text{mm}^2$  in OSAHS vs  $2.48 \pm 0.42$   $\text{mm}^2$  in controls;  $p=0.002$ , Student's *t*-test) showed significant differences, all of them being higher in the OSAHS group. Severe OSAHS had significant higher disc area ( $2.8 \pm 0.7$   $\text{mm}^2$ ) than controls ( $2.5 \pm 0.4$   $\text{mm}^2$ ;  $p=0.016$ , ANOVA test). Temporal inner macular thickness was significantly higher in mild–moderate OSAHS patients ( $270 \pm 12$   $\mu\text{m}$ ) than in severe OSAHS patients ( $260 \pm 19$   $\mu\text{m}$ ;  $p=0.021$ , ANOVA test).

**Conclusions** OSAHS patients showed decreased peripapillary nasal RNFL thickness, and increased ONH area and volume parameters when they were evaluated by OCT. These findings suggest that neuronal degeneration might be present in the retina of OSAHS patients, as previously observed in some neurodegenerative disorders

**Keywords** Macular volume · Optical coherence tomography · OCT · Retinal nerve fiber layer thickness · Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome · OSAHS

The authors confirm that they were fully involved in the study and preparation of the manuscript, and that the material within has not been and will not be submitted for publication elsewhere. The authors have full control of all primary data, and they agree to allow Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology to review their data upon request. The authors have no financial interests in any aspect of this study.

P. Casas (✉) · F. J. Ascaso · J. A. Cristóbal  
Department of Ophthalmology, Lozano Blesa University  
Clinic Hospital, San Juan Bosco 15,  
50009 Zaragoza, Spain  
e-mail: paulacasaspascual@hotmail.com

E. Vicente · G. Tejero-Garcés · M. I. Adiego  
Department of Otolaryngology, Miguel Servet University  
Hospital, Isabel La Católica 1-3,  
Zaragoza, Spain

F. J. Ascaso  
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, San Juan Bosco 13,  
Zaragoza, Spain

### Introduction

Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) is part of a broad group of disorders known as “sleep-related

breathing disorders". OSAHS is characterized by brief episodes of complete or partial upper airway collapse during sleep, causing an increased thoraco-abdominal effort and a decreased arterial oxygen saturation, leading to an arousal response [1] which takes the form of apneas and periodic hypopneas during sleep. This produces an excessive daytime sleepiness. There are a great deal of evidence that local and systemic inflammation play an important role in the pathogenesis of OSAHS, contributing to anatomic narrowing of the upper airway, increased collapsibility of the airway tissues, and abnormalities in reflexes that affect upper respiratory tract caliber and pharyngeal inspiratory muscle function [2].

OSAHS has recently been associated with numerous ophthalmological disorders, such as floppy eyelid syndrome, visual field defects, retinal vein occlusion, central serous chorioretinopathy, and certain optic nerve dysfunctions [3–5]. Thus, papilledema and increased intracranial pressure have been reported in OSAHS patients [6, 7], improving after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment [8, 9]. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy has also been reported to be associated with OSAHS [10]. Likewise, an increased incidence of glaucoma in OSAHS patients is assumed [11–14]. Nevertheless, the pathogenesis of optic disc damage in OSAHS is complex and remains unknown. Frequent episodes of nocturnal hypoxemia would compromise optic nerve perfusion and oxygenation, leading to optic neuropathy [15]. Clinical features of OSAHS have inspired studies about brain structural abnormalities in this disease. Magnetic resonance imaging studies have reported a loss of gray and white matter in certain brain areas, suggesting a premature degeneration of the central nervous system in patients suffering from OSAHS [16, 17].

Optical coherence tomography (OCT), a relatively new noninvasive imaging technique, provides reproducible, high-resolution cross-sectional imaging of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and optic nerve head (ONH) topography, providing an objective tool to diagnose axonal damage. OCT is used in various ophthalmological disorders, including glaucoma [18] and macular diseases [19]. Likewise, a significant reduction in the peripapillary RNFL thickness has been reported in patients with various neurologic disorders [20], such as multiple sclerosis [21, 22], Alzheimer's disease [23, 24], Parkinson's disease [25, 26], and schizophrenia [27], suggesting that this technology might also prove useful in other neurodegenerative diseases. Recently, a decreased RNFL thickness measured with OCT has been found in patients with moderate/severe OSAHS [28].

The goals of our study were to determine, by using OCT, the differences in the ONH parameters, peripapillary RNFL thickness, macular thickness and volume, between OSAHS patients and control subjects, as well as to assess whether a

correlation exists between the OCT measurements and the clinical severity of the disease.

## Material and methods

Ninety-six eyes from 50 patients (41 males and nine females) with OSAHS were consecutively recruited in the Department of Otolaryngology at the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza, Spain. The selected patients, whose age was  $50.9 \pm 12.4$  years (14–75), have a newly discovered and previously untreated mild to severe OSAHS diagnosed according to clinical features and an apnea–hypopnea index (AHI) greater than 4. Before OSAHS was confirmed, the patients completed a questionnaire concerning epidemiological data (age, height, weight, co-morbidities, smoking, previous treatment, and past surgeries) and information about symptoms such as loud snoring, observed apnea, or excessive daytime sleepiness. The most common vascular risk factors, hypertension, diabetes, and hyperlipidaemia, were studied and treated if necessary. All smoker OSAHS patients were encouraged to stop the habit. After appropriate information, written informed consent of all subjects was obtained.

Every OSAHS patient was diagnosed with a full sleep study during an entire attended night. This investigation consisted of continuous polygraphic recording of two electroencephalographic leads, right and left electro-oculographic leads, and chin electromyography for sleep staging. Ribcage and abdominal motion were monitored by inductive plethysmography (Alice 4, Philips, Eindhoven, Holland), airflow by thermistor (Ambulatory Monitoring, Inc., Ardsley, NY, USA), and arterial oxyhaemoglobin saturation by finger pulse oximetry (OhmedaBiox 3700, Ohmeda, Boulder, CO, USA). Sleep stage scoring was done for 30-s intervals by trained technicians according to standard criteria [29]. Apnea was defined as the complete cessation of airflow, and hypopnea as a discernible reduction in airflow or thoraco-abdominal excursion lasting for 10 s or more, accompanied by a decrease in oxygen saturation of at least 4 %. AHI was defined as the total number of apneas and hypopneas per hour during sleep. In patients with a confirmed diagnosis, an individualized multidisciplinary treatment was initiated according to the sleep study, the severity of clinical symptoms and signs, the exploration of the superior airway, and the wishes of the patient [30].

The control group was formed by 64 eyes of 33 age-matched healthy control subjects (19 males and 14 females), with a mean age of  $49.1 \pm 14.3$  years (15–74), who were recruited from the Department of Ophthalmology at the Lozano Blesa University Clinic Hospital in Zaragoza, Spain. The same epidemiological data as in the OSAHS group were collected. Smoking habit and vascular risk factors were treated in the same way.

Patients and controls were subsequently referred for a comprehensive ophthalmological examination at the ophthalmologic department at “Lozano Blesa” University Clinic Hospital from December 2010 to December 2011. Patients who had a history of stroke with central apnea, chronic uveitis, antiglaucomatous drug usage, optic neuropathy, and previous ocular trauma or surgeries were excluded from this study. After appropriate information, written informed consent of all subjects was obtained. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the local ethics committee.

All OSAHS patients and control subjects underwent a complete ophthalmologic examination, including assessment of best-corrected visual acuity (BCVA), ocular motility, pupillary reflexes, slit-lamp biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, Humphrey automated visual field (HVF) examination, and dilated fundus examination. The examiners were masked to the diagnosis. All participants had a BCVA of 20/20 or better with a refractive error lower than 3 spherical diopters and 2 diopters of astigmatism. Eyes with HVF defects compatible with glaucoma (nasal step, paracentral or arcuate scotomas, or arcuate blind spot enlargement), applanation intraocular pressure (IOP) >21 mmHg, posterior pole pathology such as macular degeneration or diabetic retinopathy, or patients with media opacification such as cataract or vitreous hemorrhage which prevented ocular and OCT examination, were excluded.

OCT was performed with the Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) following 1 % tropicamide instillation for dilation of the pupils. Only high-quality images (signal strength  $\geq 7$ ) were included. Each patient underwent scans to measure peripapillary RNFL thickness, ONH parameters, and macular thickness and volume at the same visit. Peripapillary RNFL thickness was automatically calculated by the fast RNFL algorithm. Three 360° circular scans with a diameter of 3.4 mm centered on the optic disc were performed. The software allows the mapping of the thickness data according to both quadrant-by-quadrant and clock hour analyses. We considered the average values of three different measurements per quadrant (superior, inferior, nasal and temporal): the overall data obtained in all quadrants were identified as overall RNFL thickness. ONH measurements were obtained by the fast optical disc scanning protocol, which consists of six radial scans centered on the ONH. ONH parameters were automatically calculated, including vertical integrated rim area (VIRA, measurement of neuroretinal rim volume, in  $\text{mm}^3$ ), horizontal integrated rim width (HIRW, measurement of neuroretinal rim area, in  $\text{mm}^2$ ), disc area, cup/disc area ratio, horizontal cup/disc ratio, and vertical cup/disc ratio. Macular thickness measurements were obtained by the fast macular thickness protocol, which consists of six radial scans (each 6 mm) in a

spoke-like pattern centered on the fovea, with each radial scan spaced 30° apart. To fill the gaps between scans, the OCT uses interpolation. Stratus OCT software calculates retinal thickness as the distance between the first signal from the vitreoretinal interface and the signal from the anterior boundary of the retinal pigment epithelium. The map is composed of nine sectorial thickness measurements in three concentric circles with diameters of 1 mm, 3 mm, and 6 mm. The area bounded by the outer (6-mm) and middle (3-mm) circles forms the outer ring, and the area bounded by the middle (3-mm) and inner circles (1-mm) forms the inner ring. The central 1-mm circular region represents the foveal area. Total average macular thickness, average macular thicknesses in the inner (1–3 mm) and outer (3–6 mm) rings, and the central 1-mm fovea thickness were analyzed in the study. Total macular volume was calculated automatically by the OCT software (Fig. 1).

### Statistical analysis

Data analysis was conducted using SPSS software version 19.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Values were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and expressed in microns ( $\mu\text{m}$ ) for the peripapillary RNFL thickness and macular retinal thickness, and in  $\text{mm}^3$  for macular volume. Qualitative differences between the study variables were assessed using Pearson's chi-squared test. Discriminant analysis, with Wilks' lambda determination, was performed in order to evaluate parameters that better define the cases. The relationship between AHI and ophthalmologic significant variables was evaluated using Pearson's correlation coefficient. A  $p$  value <0.05 was considered statistically significant.

We conducted two separate analyses. In the first one, mean values of the studied variables obtained in all OSAHS patients were compared with those obtained in the control group (only taking into account the presence of OSAHS, regardless of severity), the two-sample Student  $t$ -test was used for determining whether the values of a particular quantitative variable differ between OSAHS and the control eyes.

In the second analysis, the OSAHS patients sample was divided according to the severity of OSAHS (measured by AHI) into two groups: those with mild–moderate OSAHS (group 1, AHI  $\geq 5$  and <30); and those with severe OSAHS (group 2, AHI  $\geq 30$ ). Quantitative differences between the studied variables in the three groups were compared using one-way ANOVA test. Post-hoc analyses with Bonferroni adjustments were performed. We joined mild and moderate OSAHS patients, assuming that severe OSAHS patients would show more differences when compared with the control group.

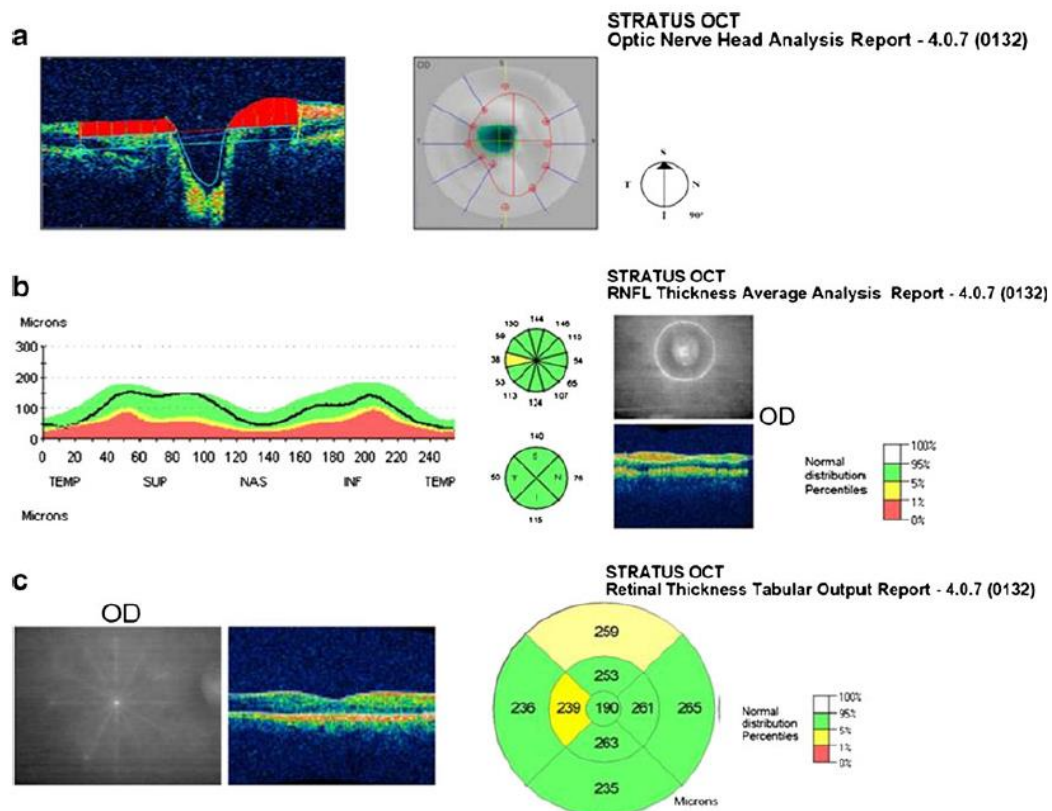


Fig. 1 a Optic nerve head examination. Vertical cross-section representation. b Retinal nerve fiber layer analysis report. Average values (microns) per quadrant (*S* superior, *N* nasal, *I* inferior, *T* temporal). c

Macular thickness report; nine sectorial thickness measurements in three concentric circles with diameters of 1 mm, 3 mm, and 6 mm

## Results

All the patients screened from the otolaryngology department were informed in advance, and asked if they wanted to participate in the study. They were warned that to agree with the study did not necessarily imply participating in it, depending on the exclusive ophthalmologic findings. The reasons for not participating in the study were problems for medical visits (due to physical or mental condition) or disagreement with the study. Of 63 consecutive OSAHS patients who accepted to participate, 51 (80.9 %) were included in the study, whereas 12 (19.1 %) were excluded. Eight subjects were excluded because of refractive defect greater than 3 spherical diopters or 2 diopters of astigmatism, two with mature cataracts which prevented ocular and OCT examination, and two other patients because of diabetic macular edema and non-exudative age-related macular degeneration respectively. Three of the 86 people (3.5 %), including controls and cases, did not fulfill the quality criteria for OCT. Finally, 83 Caucasian individuals were included in the analysis, 50 OSAHS patients and 33 healthy controls, whose demographic data are summarized in

Table 1. Both eyes of each patient were included, except when an exclusion criteria appeared in one eye, assuming that OSAHS influence could be asymmetric [31, 32]. Age showed no statistically significant difference between both groups ( $p=0.401$ , Student's *t*-test). In both groups, more men than women were enrolled; although the difference was statistically significant ( $p<0.05$ ; chi-squared test), gender has no effect on RNFL evaluation as previously mentioned [33]. BCVA was similar in both groups ( $p=0.577$ ). Body mass index (BMI) was not matched. The mean BMI was higher in SAOS patients ( $29.6\pm 4.5$ ) than that in controls ( $24.9\pm 4.3$ ) ( $p<0.05$ , Student's *t*-test). Nevertheless, no significant differences in vascular risk factors and prevalence of smoking habit between cases and controls were found ( $p=0.09$ , chi-squared test). Table 2 summarizes polysomnographic data in OSAHS patients according to severity.

First analysis: OCT parameters in OSAHS patients versus non-OSAHS individuals

Table 3 shows the results of IOP, HVF indices, optic disc parameters, and macular and peripapillary RNFL thickness



**Table 1** Demographic data of OSAHS patients and controls

	Total OSAHS cases	Mild–moderate OSAHS cases	Severe OSAHS cases	Controls
Number of patients	50	19	31	33
Age (years)	50.9±12.4 (14–75)	50.7±14.0 (14–71)	51.0±11.5 (18–75)	49.1±14.3 (15–74)
Sex				
Male	41 (82 %)	16 (84.2 %)	25 (80.6 %)	19 (57.6 %)
Female	9 (18 %)	3 (15.8 %)	6 (19.4 %)	14 (42.4 %)

measurements in OSAHS patients vs controls. IOP values were higher in OSAHS group than those in controls ( $p < 0.001$ , Student's *t*-test). Humphrey visual field results, such as visual field index (VFI), mean deviation (MD), and pattern standard deviation (PSD), were significantly altered in patients with OSAHS patients as compared with the control group ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.014$  respectively by Student's *t*-test). VIRA, HIRW, and disc area values were higher in the OSAHS group than those in controls. These differences were statistically significant ( $p < 0.05$ , Student's *t*-test). Only the nasal quadrant of the peripapillary RNFL showed a decreased thickness in OSAHS patients ( $74.7 \pm 15.8 \mu\text{m}$ ) compared with that in control subjects ( $81.1 \pm 16.6 \mu\text{m}$ ) ( $p = 0.016$ , Student's *t*-test). No statistically significant difference was observed regarding the macular thickness and volume ( $p > 0.05$ ; Student's *t*-test).

Discriminant analysis included disc area and peripapillary RNFL thickness of the nasal quadrant as differentiating variables, with a lambda value of 0.958 ( $p = 0.011$ ) and 0.929 ( $p = 0.004$ ) respectively. Standardized canonical discriminant function coefficients showed that disc area was the most important predictor variable (0.747). Thus, the larger the disc area in the discriminant function, the greater the tendency to classify the subject as OSAHS. Peripapillary RNFL thickness of the nasal quadrant had a negative value ( $-0.652$ ), which implies that if patients with equal scores in the remaining variables have a thicker peripapillary RNFL in nasal quadrant, they will show a lower score in the discriminant function, and therefore they will be more easily classified as controls. AHI showed no correlation with any of the significant variables: VIRA ( $r = 0.045$ ,  $p = 0.672$ ,  $n = 96$ ), HIRW ( $r = 0.082$ ,  $p = 0.439$ ,  $n = 96$ ), disc area ( $r = 0.063$ ,  $p = 0.554$ ,  $n = 96$ ), and peripapillary RNFL thickness in nasal quadrant ( $r = -0.061$ ,  $p = 0.565$ ,  $n = 96$ ).

#### Second analysis: OCT parameters in mild–moderate OSAHS versus severe OSAHS patients

When dividing the OSAHS group according to its severity in mild/moderate and severe cases, age showed no statistically significant difference between the different pairs: controls/mild–moderate OSAHS ( $49.1 \pm 14.3$  years vs  $50.7 \pm 14.0$  years respectively;  $p > 0.05$ , ANOVA test); controls/severe OSAHS

( $49.1 \pm 14.3$  years vs  $51.0 \pm 11.5$  respectively;  $p > 0.05$ , ANOVA test); mild–moderate OSAHS/severe OSAHS ( $50.7 \pm 14.0$  years vs  $51.0 \pm 11.5$  respectively;  $p > 0.05$ , ANOVA test).

HVF data are shown in Table 4. VFI and PSD were not significantly altered in patients with mild–moderate or severe OSAHS as compared with the control group. MD value was significantly altered in the mild–moderate OSAHS group as compared with controls ( $p = 0.005$ , ANOVA test).

Table 4 also contains mean values of IOP, optic disc measurements, and macular and peripapillary RNFL thickness measurements in OSAHS patients, classified according to IAH. Severe OSAHS eyes revealed higher disc area values than those in control group ( $p = 0.016$ , ANOVA test). No differences in IOP values were found among the three groups. Temporal inner macular thickness was significantly higher in mild–moderate OSAHS patients compared to the severe OSAHS group. No differences in peripapillary RNFL thickness among the three groups were observed. Only the nasal quadrant in the severe OSAHS group showed an almost statistically significant decrease when comparing with controls ( $p = 0.057$ ).

Discriminant analysis just included temporal inner macular thickness as a differentiating variable between individuals with OSAHS and controls, with a lambda value of 0.532 ( $p < 0.001$ ). The standardized canonical discriminant function coefficients showed a value of  $-0.400$ . Thus, patients with equal scores in the remaining variables, but

**Table 2** Comparison of polysomnographic data in OSAHS patients according to the disease severity

	Mild–moderate OSAHS cases	Severe OSAHS cases	<i>P</i> value <sup>a</sup>
AHI	19.5±8.2 (6–29)	64.6±31.3 (30–136)	<0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.3±4.5 (24.6–41.7)	29.9±4.9 (24–41)	0.507
DeS index	12.9±7.4 (1–24)	42.4±22.6 (10–95)	<0.01
mO <sub>2</sub>	93.7±1.5 (91–96)	92±2.5 (86–95)	0.016
LSat	83.6±8.3 (53–92)	78.31±8.8 (55–92)	0.016

AHI apnea–hipopnea index; BMI body mass index; DeS Index desaturation index; mO<sub>2</sub> mean saturation of oxygen; LSat lowest oxygen saturation

<sup>a</sup> Mann–Whitney U test

**Table 3** Comparison of IOP, Humphrey visual field (HVF) indices, optic nerve head (ONH) values, macular thickness, and volume and peripapillary RNFL thickness measurements between OSAHS patients and controls

	OSAHS	Controls	<i>P</i> value <sup>a</sup>
IOP (mmHg)	16.8±2.9 (11–22)	15.2±1.6 (12–18)	0.003
HVF			
VFI	98.5±2.3 (87–100)	99.2±0.8 (97–100)	0.009
MD	-0.64±1.38 (-4.87 to 1.65)	0.07±1.01 (-2.78 to 1.79)	0.002
PSD	1.77±1.09 (0.9–8.46)	1.47±0.26 (1.04–2.03)	0.014
Optic disc parameters			
VIRA (mm <sup>3</sup> )	0.67±0.41 (0.09–2.31)	0.55±0.29 (0.18–1.23)	0.043
HIRW (mm <sup>2</sup> )	1.87±0.31 (1.11–2.56)	1.77±0.25 (1.34–2.45)	0.039
Disc area (mm <sup>2</sup> )	2.7±0.6 (1.7–5)	2.5±0.4 (1.6–3.8)	0.002
Cup area (mm <sup>2</sup> )	0.73±0.81 (0.03–5.01)	0.57±0.44 (0.01–2.79)	NS
Rim area (mm <sup>2</sup> )	2.0±0.7 (0–3.4)	1.9±0.5 (0–3.2)	NS
C/D area	0.25±0.23 (0.01–1)	0.23±0.18 (0.005–1)	NS
C/D horizontal	0.48±0.21 (0.1–1)	0.48±0.17 (0.080–1)	NS
C/D vertical	0.43±0.2 (0.08–1)	0.42±0.16 (0.055–1)	NS
Macular thickness (μm)			
IMR	274.9±15.9 (235–312)	274.6±15.4 (249–312)	NS
EMR	237.8±12.3 (210–264)	238.5±13.2 (211–272)	NS
Fovea	208.5±27.9 (137–291)	204.5±23.4 (161–254)	NS
TIM	264.3±17.6 (166–299)	264.8±15.7 (237–296)	NS
SIM	279±15.2 (242–316)	276.7±16.5 (242–317)	NS
NIM	279.2±19.1 (223–326)	279.8±16.4 (255–323)	NS
IIM	277.1±18.7 (231–329)	277.1±19.5 (203–313)	NS
TOM	220.7±12.5 (192–253)	220.4±13.5 (193–254)	NS
SOM	239.9±12.5 (213–268)	240.1±14.1 (212–282)	NS
NOM	258.6±16.6 (208–300)	260.8±16.6 (227–305)	NS
IOM	231.9±15.6 (199–278)	232.6±15.6 (198–259)	NS
Macular volume (mm <sup>3</sup> )	6.92±0.37 (6.07–7.77)	6.92±0.38 (6.21–7.92)	NS
RNFL thickness(μm)			
Average	98.2±10.4 (75.5–125.3)	99.9±9.3 (81.2–120.2)	NS
Superior	124.8±17.4 (80–162)	123.2±15.1 (87–159)	NS
Nasal	74.7±15.8 (40–117)	81.1±16.6 (52–126)	0.016
Inferior	123.3±16.9 (84–166)	125.5±15.7 (99–175)	NS
Temporal	70.1±13.2 (41–100)	69.9±12.1 (47–97)	NS

*IOP* intraocular pressure; *VFI* visual function index; *MD* mean deviation; *PSD* pattern standard deviation; *VIRA* vertically integrated rim area (mm<sup>3</sup>); *HIRW* horizontally integrated rim width (mm<sup>2</sup>); *C/D* cup/disk; *IMR* average thickness inner macular ring; *EMR* average thickness external macular ring; *TIM* temporal inner macular thickness; *SIM* superior inner macular thickness; *NIM* nasal inner macular thickness; *IIM* inferior inner macular thickness; *TOM* temporal outer macular thickness; *SOM* superior outer macular thickness; *NOM* nasal outer macular thickness; *IOM* inferior outer macular thickness. *RNFL* retinal nerve fiber layer; *NS* non-significant

<sup>a</sup>Student's *t*-test

thicker temporal inner macula, will be more easily classified as controls.

We found no correlation between IAH and the significant different parameters when the OSAHS group was divided according to its severity. Disc area in severe OSAHS ( $r=0.071$ ,  $p=0.606$ ,  $n=58$ ); temporal inner macular thickness in severe OSAHS ( $r=0.11$ ,  $p=0.416$ ,  $n=58$ ); temporal inner macular thickness in mild–moderate OSAHS ( $r=0.325$ ,  $p=0.057$ ,  $n=38$ ).

## Discussion

During sleep, apneic episodes with consequent drop in oxygen saturation lead to the activation of the adrenergic

system, proinflammatory mechanisms, endothelial dysfunction, oxidative stress, procoagulant mechanisms, and metabolic deregulation [34]. There is some evidence that OSAHS is a risk factor for neurovascular and cardiovascular diseases. Arterial hypertension, cardiac arrhythmia and/or ischemia, congestive heart failure, and cerebrovascular disease are events more likely in the presence of the obstructive sleep disturbance [35, 36]. This vascular phenomenon may compromise optic nerve perfusion and oxygenation, ultimately leading to optic neuropathy.

Several authors have reported a higher prevalence of glaucomatous neuropathy in OSAHS patients [7, 13], characterized by increased size of the optic disc cup and associated thinning of peripapillary RNFL. Moreover, some authors have reported a significant presence of visual field

**Table 4** Comparison of IOP, Humphrey visual field (HVF) indices, optic nerve head (ONH) values, macular thickness and volume and peripapillary RNFL thickness measurements between controls, mild-moderate OSAHS patients and severe OSAHS patients

	Controls	Mild-moderate OSAHS	Severe OSAHS	<i>P</i> value <sup>a</sup>	
IOP (mmHg)	15.2±1.6 (12–18)	16.9±2.4 (14–22)	16.7±3.1 (11–21)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
HVF					
VFI	99.2±0.8 (97–100)	98.2±2.8 (87–100)	98.6±1.9 (90–100)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
MD	0.07±1.01 (–2.78 to 1.79)	–0.89±1.5 (–4.87 to 1.2)	–0.47±1.3 (–4.06 to 1.65)	Controls/mild-moderate	0.005
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
PSD	1.47±0.26 (1.04–2.03)	1.67±0.6 (0.96–3.4)	1.84±1.3 (0.9–8.46)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Disc parameters					
VIRA (mm <sup>3</sup> )	0.55±0.29 (0.19–1.24)	0.6±0.4 (0.1–2.1)	0.67±0.39 (0.11–2.31)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
HIRW (mm <sup>2</sup> )	1.8±0.3 (1.3–2.5)	1.9±0.3 (1.1–2.5)	1.9±0.3 (1.2–2.6)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Disc area (mm <sup>2</sup> )	2.5±0.4 (1.6–3.8)	2.7±0.6 (1.7–4)	2.8±0.7 (1.7–5)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	0.016
				Mild-moderate/severe	NS
Cup area (mm <sup>2</sup> )	0.6±0.4 (0.0–2.8)	0.9±0.8 (0.0–3.3)	0.6±0.8 (0.0–5)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Rim area (mm <sup>2</sup> )	1.9±0.5 (0–3.2)	1.8±0.7 (0.0–3.1)	2.1±0.7 (0–3.4)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
C/D area	0.2±0.2 (0.0–1)	0.3±0.3 (0.0–1)	0.2±0.2 (0.0–1)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
C/D horizontal	0.5±0.2 (0.1–1)	0.5±0.2 (0.1–1)	0.5±0.2 (0.1–1)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
C/D vertical	0.4±0.2 (0.1–1)	0.5±0.2 (0.1–1)	0.4±0.2 (0.1–1)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Macular thickness (µm)					
IMR	274.6±15.4 (249–312.2)	279.7±13.9 (252.7–312.7)	271.9±16.6 (235–311)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
EMR	238.5±13.2 (211.5–272.5)	239.2±10.3 (213–259)	236.9±13.4 (210.2–264)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Fovea	204.5±23.4 (161–254)	214.3±22.1 (186–265)	204.9±30.7 (137–291)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS

Table 4 (continued)

	Controls	Mild-moderate OSAHS	Severe OSAHS	<i>P</i> value <sup>a</sup>	
TIM	264.8±15.7 (237–296)	270.4±12.5 (251–299)	260.6±19.2 (166–296)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	0.021
SIM	276.7±16.5 (242–317)	283.1±14.2 (257–316)	276.5±15.4 (242–311)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
NIM	279.8±16.4 (255–323)	283.5±15.5 (253–323)	276.6±20.7 (223–326)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
IIM	277.1±19.5 (203–313)	281.9±16.5 (250–323)	274.2±19.6 (231–329)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
TOM	220.4±13.5 (193–254)	223.2±10 (203–248)	219.2±13.7 (192–253)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
SOM	240.1±14.1 (212–282)	242.6±10.8 (220–266)	238.3±13.2 (213–268)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
NOM	260.8±16.6 (227–305)	258.6±14.2 (227–288)	258.6±18 (208–300)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
IOM	232.6±15.6 (198–259)	232.4±14.5 (199–268)	231.7±16.3 (202–278)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Macular volume (mm <sup>3</sup> )	6.92±0.38 (6.2–7.92)	6.98±0.33 (6.29–7.69)	6.88±0.39 (6.07–7.77)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
RNFL thickness (µm)					
Average	99.9±9.3 (81.2–120.2)	99.5±11.3 (75.5–125.3)	97.4±9.9 (76–117.9)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Superior	123.2±15.1 (87–159)	125.4±15.3 (85–160)	124.4±18.6 (80–162)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Nasal	81.1±16.6 (52–126)	75.5±17.2 (40–117)	74.2±14.7 (45–115)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	LIMITE 0.057
				Mild-moderate/severe	NS
Inferior	125.5±15.7 (99–175)	126.5±18.9 (84–166)	121.3±15.5 (84–163)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS
Temporal	69.9±12.1 (47–97)	70.6±11.9 (50–96)	69.8±14 (41–100)	Controls/mild-moderate	NS
				Controls/severe	NS
				Mild-moderate/severe	NS

*IOP* intraocular pressure; *VFI* visual function index; *MD* mean deviation; *PSD* pattern standard deviation; *VTRA* vertically integrated rim area (mm<sup>3</sup>); *HIRW* horizontally integrated rim width (mm<sup>2</sup>); *C/D* cup/disk; *IMR* inner macular ring; *EMR* external macular ring; *TIM* temporal inner macular thickness; *SIM* superior inner macular thickness; *NIM* nasal inner macular thickness; *IIM* inferior inner macular thickness; *TOM* temporal outer macular thickness; *SOM* superior outer macular thickness; *NOM* nasal outer macular thickness; *IOM* inferior outer macular thickness; *RNFL* retinal nerve fiber layer; *NS* non-significant

<sup>a</sup> One-way ANOVA test

defects in patients with OSAHS, even with an improvement of this defects following treatment with CPAP in one OSAHS patient [37, 38]. This glaucomatous functional loss is thought to be preceded by thinning of RNFL in some years [39]. Thus, the first quantifiable sign of glaucomatous neuropathy in OSAHS patients is an axonal loss measured by OCT. In our study, we just included patients with normal IOP values (less than 22 mmHg), normal gonioscopy, and no perimetric evidence of glaucomatous neuropathy, in order to assess an hypothetical reduction of peripapillary RNFL thickness secondary to the respiratory disorder. Despite this, we found significantly higher IOP values as well as alterations in indices of VF in OSAHS patients compared to controls. In the present study, as in previous studies [15, 28, 40], and after excluding patients with glaucoma, nasal peripapillary RNFL thickness was found to be decreased in patients harboring OSAHS compared with controls. Moreover, several ONH parameters such as disc area, VIRA, and HIRW were increased in OSAHS patients compared to the controls. Therefore, patients with OSAHS not harboring glaucoma might already show some signs of a neuronal degeneration.

Peripapillary RNFL thickness measurement reflects neuronal axons, and would allow quantification of ganglion cell axonal loss. Macular thickness and volume values would reflect neurons, including bodies of retinal ganglion cells, and allowing quantification of neuronal loss. Retinal ganglion cells have been reported to be particularly sensitive to mild systemic hypoxic stress [41]. Thus, in hypoxic conditions, cell death has been classified as apoptotic or necrotic. The last one presents swelling of cell body, disruption of plasma membrane, and alterations in nuclear DNA [42]. It is possible that this nuclear swelling could induce an increased macular thickness preceding atrophy secondary to neuron death (reflected as a decreased peripapillary RNFL thickness). In our results, temporal inner macular thickness was significantly higher in mild–moderate OSAHS patients compared to severe OSAHS patients and controls. This fact would support the attractive hypothesis that a previous inflammatory edema, with an increased macular thickness, might be an expression of VEGF, nitric oxide, and other proinflammatory mediators in early stages of OSAHS, preceding a final stage with loss of neuronal population and subsequent functional repercussion.

The significant increase in morphological ONH parameters, such as VIRA, HIRW, and disc area, in OSAHS patients compared with those in controls, especially disc area in severe OSAHS patients, might be justified by a hypothetical and slight optic nerve swelling caused by intracranial vascular dysfunction. Moreover, according to the discriminant analysis, disc area is the most distinguishing feature between patients and controls. Purvin et al. analyzed the relationship between intracranial pressure, papilledema, and OSAHS [6]. They suggested episodic hypoxia and

hypercapnia as cause of papilledema in the OSAHS group, which would be secondary to a cerebral vasodilation phenomenon. It seems that frequent changes in the oxygenation of OSAHS patients would induce vascular problems in cerebral autoregulation. This fact might imply changes in intracranial volume due to vasodilation and increased brain water content [7]. Likewise, Lee et al. found an improvement of idiopathic intracranial hypertension when nocturnal oxygenation treatment was established [8]. O'Donoghue et al. [9] reported a 4 % decrease in total brain volume following treatment with positive pressure nocturnal oxygen in patients with OSAHS. The perpetuation of nerve fiber layer swelling could lead to a nerve fiber loss, with the consequent thinning of RNFL as the disease progresses. This would be consistent with the nasal peripapillary RNFL nasal thinning observed in severe OSAHS group. Future studies comparing the RNFL thickness before and after treatment of sleep apnea might add more information at this point.

A major limitation of the present study is the relatively small sample size, mainly when OSAHS patients were divided into two types according to their severity. Furthermore, a referral bias could be present because patients were referred for sleep disorder and, therefore, they might not be representative of the entire OSAHS population, mostly undiagnosed. In fact, we were not able to determine the exact duration of the respiratory disease. It is possible that the greater the severity and longer duration of the hypoxia, the greater the RNFL alterations.

In conclusion, these findings suggest that peripapillary RNFL thickness and optic disc area might be used as a biomarker to early diagnosis and classification of OSAHS patients. Further studies would be necessary to determine the usefulness of these OCT measurements in this disorder.

## References

- Guilleminault C (1994) Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders, Philadelphia, pp 667–677
- Hatipoğlu U, Rubinstein I (2003) Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 70:665–671
- Leroux les Jardins G, Glacet-Bernard A, Lasry S, Housset B, Coscas G, Soubrane G (2009) Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea syndrome. *J Fr Ophtalmol* 32:420–424
- Kloos P, Laube I, Thoelen A (2008) Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:1225–1228
- Jain AK, Kaines A, Schwartz S (2010) Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1037–1039
- Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD (2000) Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 118:1626–1630

7. Franklin KA (2002) Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne–Stokes respiration. *Sleep Med Rev* 6:429–441
8. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S (2002) Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 109:482–485
9. O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ (2005) Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1185–1190
10. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL (1994) Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 117:603–624
11. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J (1999) High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 106:1009–1012
12. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Böhnke M, Kömer F, Mathis J (2000) Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 214:115–118
13. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC (2008) Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea—a cross-sectional case-series. *Eye (Lond)* 22:1105–1109
14. Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R (2012) Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 40:408–419
15. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, Ayoglu F (2005) Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye (Lond)* 19:575–579
16. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM (2002) Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1382–1387
17. Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yan-Go FL, Harper RM (2008) Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 438:330–334
18. Jaffe G-J, Caprioli J (2004) Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 137:156–169
19. Hassenstein A, Spital G, Scholz F, Henschel A, Richard G, Pauleikhoff D (2009) Optical coherence tomography for macula diagnostics. Review of methods and standardized application concentrating on diagnostic and therapy control of age-related macula degeneration. *Ophthalmologie* 106:116–126
20. Lamirel C, Newman N, Biousse V (2009) The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis* 6:E105–E120
21. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A (2007) The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* 263:3–14
22. Thrower BW (2007) Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 68:S12–S15
23. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F (2001) Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 112:1860–1867
24. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL (2007) Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:2285–2289
25. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A (2004) Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res* 44:2793–2797
26. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, Bodis-Wollner IG (2009) Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol* 127:737–741
27. Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Gutiérrez L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A (2010) Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *Eur J Psychiatr* 24:227–235
28. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Pulver TM, Chin CH (2011) Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:585–593
29. Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service, Brain Research Institute, Los Angeles
30. Villar I, Izuel M, Carrizo S, Vicente E, Marin JM (2009) Medication adherence and persistence in severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 32:1–6
31. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I (2012) Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol* 2012:728457
32. Ederer F (1973) Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? *Arch Ophthalmol* 89:1–2
33. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN (2002) Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: effects of age, optic disc area, refractive error and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 19:197–207
34. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365:1046–1053
35. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM (2001) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:19–25
36. Rudnicka A, Pływaczewski R, Joficzak L, Górecka D, Sliwiński P (2010) Prevalence of stroke in patients with obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol* 78:121–125
37. Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF (2006) Moderate to severe obstructive sleep apnoea in patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye (Lond)* 20:38–42
38. Sebastian RT, Johns S, Gibson RA (2006) Treating obstructive sleep apnoea syndrome: does it improve visual field changes? *Eye (Lond)* 20:118–120
39. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA (1991) Clinically detectable nerve fiber layer atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 109:77–83
40. Gutiérrez-Díaz E, Pérez-Rico C, de Atauri MJ, Mencia-Gutiérrez E, Blanco R (2012) Evaluation of the visual function in obstructive sleep apnea syndrome patients and normal-tension glaucoma by means of the multifocal visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250:1681–1688
41. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M (2006) RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:5423–5427
42. Sohn S, Kim EY, Gwag BJ (1998) Glutamate neurotoxicity in mouse cortical neurons: atypical necrosis with DNA ladders and chromatin condensation. *Neurosci Lett* 240:1–4

## 16.2 ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA EL PACIENTE

**Título del PROYECTO:** SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO, DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y CAMPIMÉTRICOS

Yo, ..... (nombre y apellidos del paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: .....(nombre y apellidos del informador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del Investigador:

Fecha:





# BIBLIOGRAFÍA



## 17. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea. A new syndrome. *Science* 1973; 181:856-858.
- <sup>2</sup> Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41 Supl 4:1-110.
- <sup>3</sup> Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
- <sup>4</sup> Wickwire EM, Collop NA. Insomnia and sleep-related breathing disorders. *Chest* 2010;137:1449-1463.
- <sup>5</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S. The occurrence of sleep disordered breathing in middle age adults. *N Eng J Med* 1993;328:12350-12355.
- <sup>6</sup> Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
- <sup>7</sup> Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
- <sup>8</sup> Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- <sup>9</sup> Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-1345.
- <sup>10</sup> Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995;345:1085- 1087.
- <sup>11</sup> Philip P, Guilleminault C. ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:558-559.
- <sup>12</sup> Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-1749.

- 13 Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252- 259.
- 14 Wessendorf TE, Dahm C, Teschler H. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2003;60:1053.
- 15 Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:174-184.
- 16 Durán-Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol* 2004;40:259-267.
- 17 Terán J, Fernández-García C, Cordero-Guevara J. Situación en España de los recursos diagnósticos y de los tratamientos con presión positiva continuo sobre la vía aérea en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2000;36:494-499.
- 18 Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:260-265.
- 19 Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:947-950.
- 20 Perelló E., Galletti F., Encarnación L.F. Antecedentes históricos. En: Quesada P., Perelló E., Lorente J. eds. Roncopatía Crónica. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. Ponencia Oficial al XVII Congreso Nacional de la SEORL. Madrid. Grupo Masson Editorial Garsi. 1998.p.15-24.
- 21 Schwab RJ. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;147:289-98.
- 22 Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
- 23 Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
- 24 Lavie P, Hever P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-157.
- 25 He J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:9-14.

- <sup>26</sup> Peker Y, Hedner J, Johanson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997;20:645-653.
- <sup>27</sup> Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1999;2:225-229.
- <sup>28</sup> Vicente E, Alonso Y, Vicente D, Tejero-Garcés G, Guallar M, Martínez-Berganza R, Ortiz A. Filogenia y ontogenia de los trastornos respiratorios del sueño en niños. *Revista Española de Ortodoncia* 2012;42:132-135.
- <sup>29</sup> Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-1231.
- <sup>30</sup> Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-514.
- <sup>31</sup> Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning P.H, De Backer W.A, O'Donnell C.P, Schneider H, Smith P.L, Schwartz A.R. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:1031-1041.
- <sup>32</sup> Horner R.L. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnoea. *Respir Res* 2001;2:286-294.
- <sup>33</sup> Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007;132:325-337.
- <sup>34</sup> Fleury B. Pharyngeal musculature and obstructive sleep apnea syndromes. *Rev Mal Respir* 2000;17 (Suppl 3): S15-20.
- <sup>35</sup> Seelagy MM, Schwartz AR, Russ DB, King ED, Wise RA, Smith PL. Reflex modulation of airflow dynamics through the upper airway. *J Appl Physiol* 1994;76:2692-2700.
- <sup>36</sup> Fiz JA, Morera Prat J, Jané R. Treatment of patients with simple snoring. *Arch Bronconeumol* 2009;45:508-515.
- <sup>37</sup> Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003;24:195-205.
- <sup>38</sup> Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive Sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1912.
- <sup>39</sup> Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: Past, present and future. Report of a workshop from the National Center on sleep Disorders Research and The National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109:951-957.
- <sup>40</sup> The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.

- <sup>41</sup> Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- <sup>42</sup> Gozal D. The brain in sleep-disordered breathing: is it the chicken or is it the egg? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1305-1306.
- <sup>43</sup> Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysiner RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1382-1387.
- <sup>44</sup> Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:967-977.
- <sup>45</sup> Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003;4:451-454.
- <sup>46</sup> Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, Suh M, Hong SB. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010;33:235-241.
- <sup>47</sup> Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yan-Go FL, Harper RM. Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 2008;438:330-334.
- <sup>48</sup> O'Donoghue FJ, Wellard RM, Rochford PD, Dawson A, Barnes M, Ruehland WR, Jackson ML, Howard ME, Pierce RJ, Jackson GD. Magnetic Resonance Spectroscopy and Neurocognitive Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea before and after CPAP Treatment. *Sleep* 2012; 35: 41–48.
- <sup>49</sup> Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1419-1426.
- <sup>50</sup> O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1185-1190.
- <sup>51</sup> Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;15;2:461-471.
- <sup>52</sup> Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001;2:315-319.
- <sup>53</sup> Cross RL, Kumar R, Macey PM, Doering LV, Alger JR, Yan-Go FL, Harper RM. Neural alterations and depressive symptoms in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2008;31:1103-1109.

- <sup>54</sup> Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure, IV: axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1458-1462.
- <sup>55</sup> Bucci FA Jr, Krohel GB. Optic nerve swelling secondary to the obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;105:428-430.
- <sup>56</sup> Wolin MJ, Brannon WL. Disk edema in an overweight woman. *Surv Ophthalmol* 1995;39:307-314.
- <sup>57</sup> Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1626-1630.
- <sup>58</sup> Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev* 2002;6:429-441.
- <sup>59</sup> Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482-485.
- <sup>60</sup> Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Shimizu T, Nishimura N, Tsutsumi T, Hayashi H, Kaneda H, Hishikawa Y. Marked episodic elevation of cerebrospinal fluid pressure during nocturnal sleep in patients with sleep apnea hypersomnia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;60:214-219.
- <sup>61</sup> O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abbott DF, Pell GS, Chan CH, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1185-1190.
- <sup>62</sup> Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology* 1991;98:1674-1678.
- <sup>63</sup> Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* 1981;92:568-575.
- <sup>64</sup> McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1997;13:98-114.
- <sup>65</sup> McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2007;11:269-276.
- <sup>66</sup> Woog JJ. Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990;110:314-315.
- <sup>67</sup> Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1182-1185.
- <sup>68</sup> Karger RA, White WA, Park WC, et al. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology* 2006;113:1669-1674.
- <sup>69</sup> Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2006;7:117-122.

- <sup>70</sup> Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome: involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology* 1994;101:174-181.
- <sup>71</sup> Schlötzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* 2005;112:694-704.
- <sup>72</sup> Taban M, Taban M, Perry JD. Plasma leptin levels in patients with floppy eyelid syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:375-377.
- <sup>73</sup> Muniesa M, Sánchez-de-la-Torre M, Huerva V, Lumbierres M, Barbé F. Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea. *J Glaucoma*. 2014;23:81-85.
- <sup>74</sup> Mathews MK. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:341-345.
- <sup>75</sup> Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-624.
- <sup>76</sup> Tesser RA, Niendorf ER, Levin LA. The morphology of an infarct nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2003;110:2031-2035.
- <sup>77</sup> Li J, McGwin G Jr, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol* 2007;91:1524-1527.
- <sup>78</sup> Mojon DS, Hedges TR III, Ehrenberg B, et al. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-605.
- <sup>79</sup> Palombi K, Renard E, Levy P, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 2006;90:879-882.
- <sup>80</sup> Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21.
- <sup>81</sup> Mayer-Brix J, Muller-Marschhausen U, Becker H, Peter JH. How frequent are pathologic findings in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *HNO* 1989; 37: 511-516.
- <sup>82</sup> Kushida CA, Litner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé D, Owers J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;38:499-521.
- <sup>83</sup> Stephen C. Massey. Anatomía funcional de la retina de los mamíferos En: Ryan SJ. *Retina* 4ª ed. Madrid: Marbán; 2009; p. 41-79.



- <sup>84</sup> Harris A, Bingaman D, Ciulla TA, Martin B. Flujo sanguíneo coroideo y retiniano en la salud y en la enfermedad. En: Ryan SJ. Retina 4ª ed. Madrid: Marbán; 2009; p.79-93.
- <sup>85</sup> Ramirez AL, Salazar JJ, Triviño A. Las células astrogiales como constituyentes de las barreras limitantes de la cabeza del nervio óptico humano. Arch Soc Esp Oftalmol 1998;73:11-16.
- <sup>86</sup> Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. En: Piñero A, Quevedo JA, Flores CM. (eds.). Neuritis óptica. Madrid: Tecnomedia, 1997: p. 9-28.
- <sup>87</sup> Morrison JC. The microanatomy of the optic nerve. En: Drance sm (ed). Optic nerve in glaucoma. Amsterdam: kugler, 1995: p. 57-78.
- <sup>88</sup> Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. En: Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastor JC. (eds). Diagnóstico precoz del glaucoma. Zaragoza: Edelvives, 1997: p. 145-179.
- <sup>89</sup> Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1979; 97:1154-1158.
- <sup>90</sup> Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Jul;29:1151-1158. Fe de erratas en: Invest Ophthalmol Vis Sci 1991;32:1893. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;32:474-475.
- <sup>91</sup> Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniasadi N, de Boer JF, Chen TC. Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age, Sex, and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. J Glaucoma 2013;22:532-541.
- <sup>92</sup> Becker M, Masterson K, Delavelle J, Viallon M, Vargas MI, Becker CD. Imaging of the optic nerve. Eur J Radiol 2010 May;74:299-313.
- <sup>93</sup> Moshfegui AA, Mavrofides EC, Puliafito CA. Tomografía de coherencia óptica y valoración del espesor de la retina para diagnóstico y tratamiento. En: Ryan SJ. Retina 4ª ed. Madrid: Marbán; 2009; p.1373-1394.
- <sup>94</sup> Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-1181.
- <sup>95</sup> Bauma CR. Clinical applications of optical coherence tomography. Curr Opin Ophthalmol 1999;10:182-188.
- <sup>96</sup> OCT Stratus. Instrumento modelo 3000 y Stratus Review software version 4.0. Manual de usuario. Carl Zeiss Meditec 2008.

- <sup>97</sup> Losada B, Ruiz D, Almendral A, Muñoz FJ. Tomografía de coherencia óptica. Recuerdo histórico y bases teóricas de funcionamiento e interpretación. En: Muñoz FJ, Rebolleda G, Díaz M. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología;2011;p: 27-32.
- <sup>98</sup> Rizzo III JF. Embryology, anatomy and physiology of the afferent visual pathway. En: Miller NR, Newman NJ. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2005;p: 3- 82.
- <sup>99</sup> Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz FJ, Rebolleda G, Ruiz D. Correlación Anatomía-OCT de retina, Papila y Capa de fibras nerviosas. Artefactos. En: Muñoz FJ, Rebolleda G, Díaz M. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología;2011;p: 39-46.
- <sup>100</sup> Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.
- <sup>101</sup> Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:489-492.
- <sup>102</sup> Onmez FE, Satana B, Altan C, Basarir B, Demirok A.A Comparison of Optic Nerve Head Topographic Measurements by Stratus OCT in Patients With Macrodiscs and Normal-sized Healthy Discs. *J Glaucoma* 2013 Nov 14 [Epub ahead of print].
- <sup>103</sup> Olmedo M, Cadarso-Suárez C, Gómez-Ulla F, Val C, Fernández I. Reproducibility of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:486-492.
- <sup>104</sup> Leung CK, Chan WM, Hui YL, Yung WH, Woo J, Tsang MK, Tse KK. Analysis of retinal nerve fiber layer and optic nerve head in glaucoma with different reference plane offsets, using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:891-899.
- <sup>105</sup> Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R Jr, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:44-55.
- <sup>106</sup> Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-195.
- <sup>107</sup> Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology* 2005;112:2149-2156.

- <sup>108</sup> Hougaard JL, Kessel L, Sander B, et al. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3011-3016.
- <sup>109</sup> Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000;118:22-26.
- <sup>110</sup> Pinilla I, Garcia-Martin E, Idoipe M, Sancho E, Fuertes I. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in healthy subjects using fourier and time domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2012;2012:107053.
- <sup>111</sup> Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.
- <sup>112</sup> Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-2282.
- <sup>113</sup> Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-2443.
- <sup>114</sup> Jones AL, Sheen NJL, North RV, et al. The Humphrey Optical Coherence Tomography Scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol* 2001;85:673-677.
- <sup>115</sup> Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273-278.
- <sup>116</sup> Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1607-14.
- <sup>117</sup> Öner V, Taş M, Türkcü FM, Alakuş MF, Işcan Y, Yazıcı AT. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness of myopic and hyperopic patients: a controlled study by Stratus optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2013;38:102-107.
- <sup>118</sup> Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009;18:501-505.

- <sup>119</sup> Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, Greenfield DS, Patella VM, Quigley HA, Tielsch J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-1452.
- <sup>120</sup> Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: effects of age, optic disc area, refractive error and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002;19:197-207.
- <sup>121</sup> Ahn HC, Son HW, Kim JS, Lee JH. Quantitative analysis of retinal nerve fiber layer thickness of normal children and adolescents. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:195–200.
- <sup>122</sup> Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. Effect of signal strength and improper alignment on the variability of stratus optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Am J Ophthalmol* 2009;148:249-255.
- <sup>123</sup> Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, et al. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthal Physiol Opt* 2006;26:13-18.
- <sup>124</sup> Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1330-1337.
- <sup>125</sup> Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1135-1142.
- <sup>126</sup> Browning DJ, Fraser CM. Intraobserver variability in optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:477-479.
- <sup>127</sup> Kanski JJ. Glaucoma. En: Kanski JJ. *Oftalmología clínica* 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007; p. 214-217.
- <sup>128</sup> Gutierrez E. Perimetria computarizada convencional (blanco/blanco). En: Perucho S, Toledano N. *Actualización e interpretación de técnicas diagnósticas en oftalmología* 1ª ed. Madrid: ENE ediciones; 2008; p.1373-1394.
- <sup>129</sup> Olsson J, Bengtsson B, Heijl A, Rootzén H. An improved method to estimate frequency of false positive answers in computerized perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:181-183.
- <sup>130</sup> Examen del paciente. Campo visual. En: European glaucoma society. *Terminología y pautas para el glaucoma* 3ª ed. Savona: Dogma; 2009; p 84- 85.
- <sup>131</sup> Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 2008;145:343-353.

- <sup>132</sup> Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-1815.
- <sup>133</sup> Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, García-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3018-3025.
- <sup>134</sup> Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, Arda H, Gumus K. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:129-34.
- <sup>135</sup> Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J. A. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1009-1012.
- <sup>136</sup> Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5798-5805.
- <sup>137</sup> Hood DC. Relating retinal nerve fiber thickness to behavioral sensitivity in patients with glaucoma: application of a linear model. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2007;24:1426-1430.
- <sup>138</sup> Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW, Hitchings RA. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1774-1782.
- <sup>139</sup> Hood DC, Anderson SC, Wall M, Kardon RH. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3662-3668.
- <sup>140</sup> Miglior S, Riva I, Guareschi M, et al. Retinal sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007;144:733-740.
- <sup>141</sup> Leung CK, Chong KK, Chan WM, et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3702-3711.
- <sup>142</sup> Nilforushan N, Nassiri N, Moghimi S, Law SK, Giaconi J, Coleman AL, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. Structure-function relationships between spectral-domain OCT and standard achromatic perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2740-2748.
- <sup>143</sup> Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Structure–function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2889.

- <sup>144</sup> Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:258-263
- <sup>145</sup> Schlottmann PG, De Cilla S, Greenfield DS, Caprioli J, Garway-Heath DF. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1823-1829.
- <sup>146</sup> Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4646-4651.
- <sup>147</sup> Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber layer atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
- <sup>148</sup> Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol* 2010;23:16-23.
- <sup>149</sup> Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in Neurology. *Rev Neurol Dis* 2009;6:E105-E120.
- <sup>150</sup> Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* 2007;263:3-14.
- <sup>151</sup> Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:664-675.
- <sup>152</sup> Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2520-2527.
- <sup>153</sup> Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
- <sup>154</sup> Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-1494.
- <sup>155</sup> Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131: 277-287.

- <sup>156</sup> Narayanan S, Fu L, Pioro E, De Stefano N, Collins DL, Francis GS, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL. Imaging of axonal damage in multiple sclerosis: spatial distribution of magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1997;41:385-391.
- <sup>157</sup> De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 1998;121:1469-1477.
- <sup>158</sup> Thrower BW. Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S12-S15.
- <sup>159</sup> Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopic identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol* 1974;92: 91-97.
- <sup>160</sup> Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology* 1976;26:26-28.
- <sup>161</sup> Toussaint D, Perier O, Verstaepen A, Bervoets S. Clinicopathological study of the visual pathways, eyes, and cerebral hemispheres in 32 cases of disseminated sclerosis. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;3:211-220.
- <sup>162</sup> Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007;420:97-99.
- <sup>163</sup> Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1860-1867.
- <sup>164</sup> Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006;26:18-24.
- <sup>165</sup> Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2285-2289.
- <sup>166</sup> Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, Bodis-Wollner IG. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol* 2009;127:737-741.
- <sup>167</sup> Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López Del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord* 2014;29:68-74.
- <sup>168</sup> Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, Seral M, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:696-705.

- <sup>169</sup> Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Fuertes MI, Pablo LE, Garcia-Martin E. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 2013;98:350-5.
- <sup>170</sup> Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol* 2013;33:62-65.
- <sup>171</sup> Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Gutierrez L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report. *Eur J Psychiatr* 2010;24:227-235.
- <sup>172</sup> Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax* 1982; 37: 845-849.
- <sup>173</sup> Moghimi S, Ahmadrabi A, Sotoodeh H, Sadeghniat K, Maghsoudipour M, Fakhraie G, Latifi G, Nassiri N, Giaconi JA. Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2013;14:53-57.
- <sup>174</sup> Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, Pecis M, Bertoni G. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* 2007;16:42-46.
- <sup>175</sup> Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Böhnke M, Körner F, Mathis J. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:115-118.
- <sup>176</sup> Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, Bassetti C, Mathis J. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2002;216:180-184.
- <sup>177</sup> Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, Chaudhary BA. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2001;10:177-183.
- <sup>178</sup> Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:638-641.
- <sup>179</sup> Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:27.
- <sup>180</sup> Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Pulver TM, Chin CH. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:585-93.
- <sup>181</sup> Sagiv O, Fishelson-Arev T, Buckman G, Mathalone N, Wolfson J, Segev E, Peled R, Lavi I, Geyer O. Retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence



- tomography in patients with sleep apnea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013 Jun 18.
- <sup>182</sup> Huseyinoglu N, Ekinici M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY, Sanivar HS. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2013 May 1.
- <sup>183</sup> Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye (Lond)* 2005;19:575-579.
- <sup>184</sup> Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-2610.
- <sup>185</sup> Tonini M, Khayi H, Pepin JL, Renard E, Baguet JP, Lévy P, Romanet JP, Geiser MH, Chiquet C. Choroidal blood-flow responses to hyperoxia and hypercapnia in men with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:811-818.
- <sup>186</sup> Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea--a cross-sectional case-series. *Eye* 2008;22:1105-1109.
- <sup>187</sup> Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, Lavie P. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1093-1096
- <sup>188</sup> Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye* 2010;24:843-850.
- <sup>189</sup> Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, Musch DC. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol* 2011;152:989-998.
- <sup>190</sup> Girkin CA, McGwin G Jr, McNeal SF, Owsley C. Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2006; 90:679-681.
- <sup>191</sup> Aptel F, Chiquet C, Tamisier R, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Levy P, Pépin JL. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep Med* 2014;15:576-581.
- <sup>192</sup> Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye* 2006;20:38-42.
- <sup>193</sup> Sebastian RT, Johns S, Gibson RA. Treating obstructive sleep apnoea syndrome: does it improve visual field changes? *Eye* 2006;20:118-120.
- <sup>194</sup> Gutiérrez-Díaz E, Pérez-Rico C, de Atauri MJ, Mencía-Gutiérrez E, Blanco R. Evaluation of the visual function in obstructive sleep apnea syndrome patients and normal-tension

- glaucoma by means of the multifocal visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1681-1688.
- <sup>195</sup> Gutiérrez-Díaz E, Pérez-Rico C, Díaz de Atauri MJ, Mencía-Gutiérrez E, Blanco R. Evaluation of the visual function in obstructive sleep apnea syndrome patients and normal-tension glaucoma by means of the multifocal visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1459-1460.
- <sup>196</sup> Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, et al. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 2000;129:129-135.
- <sup>197</sup> Parikh RS, Parikh SR, Seekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007;114:921-6.
- <sup>198</sup> Lin QC, Zhang XB, Chen GP, Huang DY, Din HB, Tang AZ. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in non obese adults. *Sleep Breath* 2012;16:571-578.
- <sup>199</sup> Xin C, Zhang W, Wang L, Yang D, Wang J. Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep Breath* 2014 May 8. [Epub ahead of print].
- <sup>200</sup> Nowak MS, Jurowski P, Gos R, Prost ME, Smigielski J. Pulsatile ocular blood flow in subjects with sleep apnoea syndrome. *Arch Med Sci* 2011;7:332-336.
- <sup>201</sup> Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma* 2011;20:553-558.
- <sup>202</sup> Hara T, Hara T, Tsuru T. Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture. *Arch Ophthalmol* 2006;124:165-168.
- <sup>203</sup> Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2007;52:180-195.
- <sup>204</sup> Pépin JL, Chiquet C, Tamisier R, Lévy P, Almanjoui A, Romanet JP. Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1257-1263.
- <sup>205</sup> Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Rev Neurol Dis* 2009;6:E105-120.
- <sup>206</sup> Mehmet H, Yue X, Squier MV, Lorek A, Cady E, Penrice J, Sarraf C, Wylezinska M, Kirkbride V, Cooper C, et al. Increased apoptosis in the cingulate sulcus of newborn piglets following transient hypoxia-ischaemia is related to the degree of high energy phosphate depletion during the insult. *Neurosci Lett* 1994;181:121-125.

- <sup>207</sup> Nakajima W, Ishida A, Lange MS, Gabrielson KL, Wilson MA, Martin LJ, Blue ME, Johnston MV. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat. *J Neurosci* 2000;20:7994-8004.
- <sup>208</sup> Buchi ER. Cell death in the rat retina after a pressure-induced ischemia-reperfusion insult: an electron microscopic study, I: Ganglion cell layer and inner nuclear layer. *Exp Eye Res* 1992;55:605-613.
- <sup>209</sup> Joo CK, Choi JS, Ko HW, et al. Necrosis and apoptosis after retinal ischemia: involvement of NMDA-mediated excitotoxicity and p53. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:713-720.
- <sup>210</sup> Joo CK, Park KY, Park MS, et al. Occurrence of neuronal necrosis and apoptosis following the retinal ischemia: induction of p53 and bcl-2 mRNA. *Soc Neurosci Abstr* 1996;26:464-415.
- <sup>211</sup> Sohn S, Kim EY, Gwag BJ (1998) Glutamate neurotoxicity in mouse cortical neurons: atypical necrosis with DNA ladders and chromatin condensation. *Neurosci Lett* 1998;240:147-150.
- <sup>212</sup> Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008;2:879-889.
- <sup>213</sup> Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1126-1141.
- <sup>214</sup> Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah HM, Okumura A, Namekata K, Saeki T, Aihara M, Yoshida H, Mitani A, Tanaka K. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest* 2007;117:1763-1770.
- <sup>215</sup> Hedtjörn M, Mallard C, Hagberg H. Inflammatory gene profiling in the developing mouse brain after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:33-51.
- <sup>216</sup> Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye (Lond)* 2014;28:415-21.
- <sup>217</sup> Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5423-5427.
- <sup>218</sup> Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1625-1634.
- <sup>219</sup> Salzgeber R, Iliev ME, Mathis J. Do optic nerve head and visual field parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome differ from those in control individuals? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231:340-343.
- <sup>220</sup> Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:206-210.

- <sup>221</sup> Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disk, cup and neuroretinal rim size, configuration, and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1151–1158.
- <sup>222</sup> Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Zanini M. The effect of scan diameter on retinal nerve fiber layer thickness measurement using stratus optic coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2007;125:901-905.
- <sup>223</sup> Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963–969.
- <sup>224</sup> Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228–235.
- <sup>225</sup> Garcia-Martin E, Calvo B, Malvè M, Herrero R, Fuertes I, Ferreras A, Larrosa JM, Polo V, Pablo LE. Three-dimensional geometries representing the retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis, optic neuritis, and healthy eyes. *Ophthalmic Res* 2013;50:72-81.
- <sup>226</sup> Tátrai E, Simó M, Iljicsov A, Németh J, Debuc DC, Somfai GM. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e30922.
- <sup>227</sup> Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, O'Day J, Yiannikas C. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 2009;118:129-137.
- <sup>228</sup> Bock M, Brandt AU, Dörr J, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:647-652.
- <sup>229</sup> Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1414-1420.
- <sup>230</sup> Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.
- <sup>231</sup> Sahlman J, Miettinen K, Peuhkurinen K, Seppä J, Peltonen M, Herder C, Punnonen K, Vanninen E, Gylling H, Partinen M, Uusitupa M, Tuomilehto H. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2010;19:341-348.
- <sup>232</sup> Rosner B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. *Biometrics*. 1982;38:105-114
- <sup>233</sup> Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol*. 2012;2012:728457.

- <sup>234</sup> Ray WA, O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26:1186-1188.
- <sup>235</sup> Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? *Arch Ophthalmol.* 1973;89:1-2.

