

Laura Cabezón Martínez

Descripción y análisis de las
alteraciones de la mácula y capa
de fibras nerviosas de la retina
mediante tomografía de
coherencia óptica (OCT) en
pacientes con esquizofrenia

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Ascaso Puyuelo, Francisco Javier
Cristóbal Bescós, José Ángel
Lobo Satué, Antonio

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES DE LA MÁCULA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Autor

Laura Cabezón Martínez

Director/es

Ascaso Puyuelo, Francisco Javier
Cristóbal Bescós, José Ángel
Lobo Satué, Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2013

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR



**DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES
DE LA MÁCULA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE
LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA (OCT) EN PACIENTES CON
ESQUIZOFRENIA**

PRESENTADA POR

Laura Cabezón Martínez

DIRIGIDA POR

Francisco Javier Ascaso Puyuelo

José Ángel Cristóbal Bescós

Antonio Lobo Satué

ZARAGOZA, 2013

D. José Ángel Cristóbal Bescós, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, Académico de la Real Academia de Medicina de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de Zaragoza, y

D. Francisco Javier Ascaso Puyuelo, Médico Adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de Zaragoza, y

D. Antonio Lobo Satué, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Zaragoza, Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza e Investigador Principal del Grupo de Trabajo de Psiquiatría y salud Mental en Zaragoza, en calidad de directores de esta tesis,

HACEN CONSTAR QUE:

La presente tesis doctoral titulada “Descripción y análisis de las alteraciones de la mácula y capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con esquizofrenia”, ha sido realizada por Dña. Laura Cabezón Martínez, bajo su dirección, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa, en su día, ante el tribunal correspondiente.

Los cuales firman en Zaragoza, a de de 2013.

Dr. José Ángel Cristóbal Bescós

Dr. Fco. Javier Ascaso Puyuelo

Dr. Antonio Lobo Satué

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

AGRADECIMIENTOS

La realización de este proyecto de tesis no hubiera sido posible sin la colaboración y el apoyo de un amplio grupo de personas, compañeros del Servicio de Oftalmología y Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

A Francisco Javier Ascaso, por hacer posible el desarrollo de este trabajo, por haber sido la referencia y ejemplo de entrega a la Investigación a lo largo de los cuatro años de formación como Residente y, especialmente, durante la realización de este proyecto.

A José Ángel Cristóbal, por acogerme estos cuatro años como parte de su equipo y por transmitirme el amor a esta profesión.

A Antonio Lobo, por su buen hacer, su calidad profesional y por ser ejemplo de sabiduría y tesón.

Muy especialmente, a Miguel Ángel Quintanilla por haber sido el autor moral de este trabajo, por su orientación, estímulo, constancia, participación directa y por su continuo apoyo y consejo.

A todos los Residentes del Servicio de Oftalmología, por lo que aprendí de todos ellos, de los que vinieron y de los que se fueron.

A mis padres, por su alegría, por sus valores, por enseñarme el significado de la libertad tras el sacrificio.

A David, por caminar a mi lado.

A todos los pacientes que participaron en el estudio.

A todos, muchas gracias.

“No hay maestro que no pueda ser discípulo”

Baltasar Gracián

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
ÍNDICE	7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	12
I. JUSTIFICACIÓN	15
II. CONTRASTE DE HIPÓTESIS.....	20
III. OBJETIVOS	22
IV. INTRODUCCIÓN	24
IV.1 ESQUIZOFRENIA	24
IV.1.1 BASES HISTÓRICAS.....	24
IV.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	25
IV.1.3 ETIOPATOGENIA.....	25
IV.1.4 CLÍNICA DE LA ESQUIZOFRENIA	28
IV.1.5 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM-IV)	32
IV.2 TEORÍAS NEUROPROGRESIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA	35
IV.2.1 PSICOPATOLOGÍA Y DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS	36
IV.2.2 NEUROPATOLOGÍA POSTMORTEM	36
IV.2.3. PATOLOGÍA Y NEUROIMAGEN	37
IV.2.4 CORRELACIÓN ENTRE NEUROPATOLOGÍA Y LA PSICOPATOLOGÍA	38
IV.2.5 POSIBLES MECANISMOS SUBYACENTES A LA NEUROPROGRESIÓN	39
IV.3 NEUROPATOLOGÍA Y CIRCUITOS CORTICALES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA	40
IV.4 NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL	41
IV.5. ESCALA DE SÍNDROMES POSITIVO Y NEGATIVO EN ESQUIZOFRENIA (PANSS)	42
IV.5.1 INTRODUCCIÓN.....	42
IV.5.2 PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA	42
IV.5.3 INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA PUNTUACIÓN	44
IV.5.4 ESCALA POSITIVA.....	45
IV.5.5 ESCALA NEGATIVA.....	46
IV.5.6 ESCALA DE PATOLOGÍA GENERAL	48
IV.6 LA RETINA	51
IV.6.1 ESTRUCTURA DE LA RETINA.....	51
IV.6.2 FOTORRECEPTORES	53

IV.6.3 CÉLULAS GANGLIONARES	53
IV.6.4 NEUROTRANSMISORES SINÁPTICOS DE LA RETINA	55
IV.7 VÍA ÓPTICA.....	55
IV.7.1 EL NERVIÓ ÓPTICO.	56
IV.7.2 ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.....	57
IV.7.3 ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.....	59
IV.7.4 QUIASMA ÓPTICO.	61
IV.7.5 CINTILLAS ÓPTICAS.....	62
IV.7.6 CUERPO GENICULADO EXTERNO.	62
IV.7.7 RADIACIONES ÓPTICAS.....	62
IV.7.8 ÁREAS VISUALES.....	63
IV.8 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	63
IV.8.1 INTRODUCCIÓN.....	63
IV.8.2 BASES FÍSICAS.....	64
IV.8.3 IMAGEN TOMOGRÁFICA.....	66
IV.8.4 PROTOCOLOS	68
IV.8.5 PROTOCOLOS DEL ESTUDIO	70
V. MATERIAL Y MÉTODOS	77
V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	77
V.2 SUJETOS.....	77
V.2.1 GRUPO DE INVESTIGACIÓN.....	78
V.2.2 GRUPO CONTROL	78
V.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	78
V.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	79
V.5 PROTOCOLO DEL ESTUDIO	79
V.6 MÉTODO ESTADÍSTICO.....	85
VI. RESULTADOS.....	87
VI.1 ANÁLISIS DE LA AGUDEZA VISUAL ENTRE AMBOS GRUPOS.....	87
VI.2 ANÁLISIS DE LA VARIABLE EDAD EN AMBOS GRUPOS.....	87
VI.3 ANÁLISIS DE LA VARIABLE SEXO EN AMBOS GRUPOS.....	89
VI.4 ANÁLISIS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR ENTRE AMBOS GRUPOS.....	90
VI.5 ANÁLISIS DEL GROSOR MEDIO A NIVEL PERIPAPILAR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN AMBOS GRUPOS	91
VI.5.1 ANÁLISIS DEL SECTOR SUPERIOR DE LA CFNR PERIPAPILAR EN AMBOS GRUPOS	93

VI.5.2 ANÁLISIS DEL SECTOR INFERIOR DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS	94
VI.5.3 ANÁLISIS DEL SECTOR NASAL DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS	95
VI.5.4 ANÁLISIS DEL SECTOR TEMPORAL DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS	97
VI.6 ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS DEL NERVIÓ ÓPTICO ENTRE AMBOS GRUPOS	98
VI.6.1 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN TOTAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA EXCAVACIÓN/DISCO)	98
VI.6.2 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN HORIZONTAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA HORIZONTAL EXCAVACIÓN/DISCO)	99
VI.6.3 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN VERTICAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA VERTICAL EXCAVACIÓN/DISCO).....	101
VI.6.4 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL ANILLO INTEGRADO VERTICAL (VIRA) ENTRE AMBOS GRUPOS	102
VI.6.5 ANÁLISIS DEL ANCHO HORIZONTAL INTEGRADO DEL ANILLO (HIRW) ENTRE AMBOS GRUPOS	103
VI.6.6 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL DISCO ENTRE AMBOS GRUPOS.....	104
VI.6.7 ANÁLISIS DEL ÁREA DE LA EXCAVACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS.....	106
VI.6.8 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL ANILLO ENTRE AMBOS GRUPOS	107
VI.7 ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS DE LA MÁCULA ENTRE AMBOS GRUPOS	108
VI.7.1 ANÁLISIS DEL GROSOR FOVEAL CENTRAL ENTRE AMBOS GRUPOS	108
VI.7.2 ANÁLISIS DEL GROSOR DEL ANILLO INTERNO ENTRE AMBOS GRUPOS	110
VI.7.3 ANÁLISIS DEL GROSOR DEL ANILLO EXTERNO ENTRE AMBOS GRUPOS.....	111
VI.7.4 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR TEMPORAL INTERNO (TIM) ENTRE AMBOS GRUPOS	112
VI.7.5 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR SUPERIOR INTERNO (SIM) ENTRE AMBOS GRUPOS	114
VI.7.6 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR NASAL INTERNO (NIM) ENTRE AMBOS GRUPOS	115
VI.7.7 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR INFERIOR INTERNO (IIM) ENTRE AMBOS GRUPOS	116
VI.7.8 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR TEMPORAL EXTERNO (TOM) ENTRE AMBOS GRUPOS	118
VI.7.9 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR SUPERIOR EXTERNO (SOM) ENTRE AMBOS GRUPOS	119
VI.7.10 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR NASAL EXTERNO (NOM) ENTRE AMBOS GRUPOS	120
VI.7.11 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR INFERIOR EXTERNO (IOM) ENTRE AMBOS GRUPOS	122

VI.7.12 ANÁLISIS DEL VOLUMEN MACULAR TOTAL ENTRE AMBOS GRUPOS	123
VI.7.13 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR PERIPAPILAR DE LA CFNR Y LAS DIFERENTES VARIABLES PSIQUIÁTRICAS.....	124
VI.7.14 CORRELACIÓN ENTRE EXCAVACIÓN TOTAL Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS	131
VI.7.15 CORRELACIÓN GROSOR FOVEAL Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS.....	137
VI.7.16 CORRELACIÓN VOLÚMEN MACULAR Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS	143
VII. DISCUSIÓN.....	151
VII.1 DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODOS EMPLEADOS.....	151
VII.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	154
VII.3 OCT COMO MARCADOR BIOLÓGICO Y PERSPECTIVAS FUTURAS	164
VII.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	167
VIII. CONCLUSIONES.....	170
IX. ANEXOS	173
ANEXO I:	173
ANEXO II:	174
ANEXO III	175
X. BIBLIOGRAFÍA	177

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AV: Agudeza visual

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale ó Escala de clasificación psiquiátrica breve

CCG: Capa de células ganglionares

CFNR: Capa de fibras nerviosas de la retina

CNE: Capa nuclear externa

CNI: Capa nuclear interna

CPE: Capa plexiforme externa

CPI: Capa plexiforme interna

DSM-IV: Cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales de la American Psychiatric Association

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ERM: Espectroscopia por resonancia magnética

HIRW: (Horizontally integrated rim width) o ancho horizontal integrado del anillo.

IC: Intervalo de confianza

IIN: (Inferior inner macula) o región macular inferior interna

IOM: (Inferior outer macula) o región macular inferior externa

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MLI: Membrana limitante interna

NIM: (Nasal inner macula) o región macular nasal interna

NO: Nervio óptico

NOM: (Nasal outer macula) o región macular nasal externa

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OD: Ojo derecho

OI: Ojo izquierdo

PANSS: (Positive and Negative Syndrome Scale) o Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia

PANSS-C: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia compuesta

PANSS-N: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia negativa

PANSS-P: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia positiva

PANSS-PG: Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia de psicopatología general

PET: Tomografía por emisión de positrones

RMf: Resonancia magnética funcional

RMN: Resonancia Magnética nuclear

SIM: (Superior inner macula) o región macular superior interna

SNC: Sistema nervioso central

SOM: (Superior outer macula) o región macular superior externa

SPNC-N: Síntomas no cognoscitivos negativos

SPNC-S: Síntomas no cognoscitivos positivos

TAC: Tomografía axial computarizada

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TIM: (Temporal inner macula) o región macular temporal interna

TOM: (Temporal outer macula) o región macular temporal externa

VIRA: (Vertically integrated rim área) o área del anillo integrado vertical.

I. JUSTIFICACIÓN

I. JUSTIFICACIÓN

Los trastornos psicóticos se sitúan entre las enfermedades psiquiátricas que entrañan una mayor gravedad. Su prevalencia en la población general se sitúa en torno al 3% (1). Dentro de ellos se encuentra la esquizofrenia, caracterizada por la presencia de síntomas psicopatológicos tanto no cognoscitivos -negativos (SPNC-N) y positivos (SPNC-P)-, como cognoscitivos.

La importancia del presente estudio radica en la trascendencia de la esquizofrenia, al tratarse de una de las enfermedades psiquiátricas más importantes desde el punto de vista de la salud pública (2). Su prevalencia se estima en torno al 0,3-0,7 %, siendo su incidencia de alrededor de 10 a 22 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (3). El curso de la enfermedad suele ser crónico y muy variable, causando una gran pérdida de calidad de vida del enfermo y sus familiares, así como un alto coste para la sociedad. No en vano, genera el 10% de la carga global de los trastornos mentales en Europa (Programa Marco, 2007). Además, la remisión completa del trastorno únicamente se produce en un tercio de los casos.

Aunque se desconoce la causa exacta de la enfermedad, sólo en las últimas décadas se ha evidenciado la heterogeneidad de su etiología, en la que juegan un papel fundamental factores genéticos y ambientales, y cuya heredabilidad se estima en torno al 80% (4-6). Así, la hipótesis etiopatogénica más probable sería el modelo de estrés-diátesis; es decir, la existencia de una vulnerabilidad personal sobre la que pueden incidir determinados detonantes que desencadenan el proceso esquizofrénico.

De esta manera, los trastornos estructurales y fisiopatológicos a los que se ha atribuido un papel en la génesis y desarrollo de la enfermedad continúan siendo meras hipótesis y, actualmente, seguimos sin disponer de una prueba diagnóstica objetiva o un marcador biológico fácilmente mensurable que permita cierta fiabilidad y homogeneidad diagnósticas. El diagnóstico de esquizofrenia continúa, así, basándose en la historia clínica y los síntomas observados y referidos por el paciente.

Los avances en genética y neuroimagen con técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido de suma importancia y han ayudado a comprender, en cierta medida, el sustrato biológico de la enfermedad. Numerosos estudios, tanto transversales como longitudinales, han demostrado la utilidad de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico y seguimiento de la esquizofrenia (7-9).

Sin embargo, la RMN puede resultar problemática en algunos pacientes. Además, su realización puede requerir un tiempo y un coste elevado. Por tanto, la investigación biológica en la esquizofrenia se ha visto dificultada por el difícil acceso al cerebro.

En la búsqueda de nuevos marcadores biológicos, que nos ayuden a un diagnóstico precoz en esquizofrenia, que se puedan observar de forma rápida, no invasiva y con menos costes que la RMN se encuentran las alteraciones objetivables en la retina, pues ésta a través del nervio óptico no es más que una proyección del sistema nervioso central (SNC).

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), como prolongación del SNC, posee unas características que la hacen única y diferente, siendo el único lugar del organismo donde es posible la observación directa e incruenta “in vivo” del tejido nervioso. Por otra parte, su carencia fisiológica de mielina permite el estudio específico del daño axonal aislado, habiéndose sugerido que el grosor de la CFNR a nivel peripapilar podría ser un marcador de daño neurológico. Su reducción, secundaria a una pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina, podría reflejar daño axonal a nivel del SNC (10).

En la actualidad disponemos de una técnica de diagnóstico por la imagen, la tomografía de coherencia óptica (optical coherence tomography, OCT), basada en los principios de la interferometría de baja coherencia y que emplea un diodo superluminiscente como fuente de luz. La OCT es ampliamente utilizada en oftalmología tanto para el diagnóstico del glaucoma como de las alteraciones del área macular. Asimismo, la medición del grosor peripapilar de la CFNR podría servir como marcador de neurodegeneración y atrofia cerebral (11).

En este sentido, la OCT ya ha sido utilizada en algunas enfermedades en las que se objetiva un daño estructural cerebral, como en pacientes con déficit cognitivo leve (12) y en cuadros de demencia tipo Alzheimer (13-15). Del mismo modo, se ha utilizado en el estudio de pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple (16), enfermedad que ha sido asociada a atrofia cerebral (17,18), así como en la enfermedad de Parkinson (19).

Algunos pacientes con esquizofrenia muestran un déficit visual al compararlos con sujetos sanos (20,21). Estas alteraciones, objetivadas mediante electroretinografía, pueden estar presentes incluso en familiares de pacientes esquizofrénicos (22).

Las alteraciones estructurales de la corteza cerebral que presentan los pacientes esquizofrénicos y el deterioro cognoscitivo forman parte del endofenotipo de la enfermedad (23-28).

Aunque en la psiquiatría clásica se denominaba a la esquizofrenia como “demencia precoz”, no ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha puesto claramente de manifiesto la presencia de sintomatología cognoscitiva y SPNC-N. Aunque ha perdido vigencia el concepto de “esquizofrenia negativa”, los SPNC-N son el principal indicador de mal pronóstico (29), habiendo sido relacionados con alteraciones en neuroimagen (30). En determinadas enfermedades como la demencia, que también puede cursar con SPNC-N, se ha publicado una alta prevalencia de estos síntomas (31, 32). Además, estos pacientes con SPNC-N muestran un mayor consumo de fármacos psicótopos y sistemas de contención física, peor pronóstico clínico (33-34), más ingresos, mayores costes de la enfermedad y mayor consumo de servicios (35). También el malestar de familiares y cuidadores es mayor en pacientes con SPNC-N (36-38).

Nuestro grupo ha sido el primero en el mundo en publicar un estudio preliminar con 10 pacientes esquizofrénicos y 10 controles sanos ajustados por edad, observando una reducción del grosor de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes esquizofrénicos respecto a los controles sanos (39).

A partir de estos datos y ampliando la muestra, creemos necesario estudiar la correlación existente entre los parámetros oftalmológicos y las puntuaciones de la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) buscando resultados que puedan ser relevantes en el diagnóstico precoz y estadiaje de la esquizofrenia.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H_0)

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 esquizofrenia 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 de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes afectados de esquizofrenia.
2. Existe una disminución del grosor y volumen macular en pacientes con esquizofrenia.
3. Existe un aumento en el tamaño de la excavación de la cabeza del nervio óptico en pacientes esquizofrénicos.
4. Existe una relación entre la gravedad de las variables clínicas (puntuaciones de la escala PANSS) y la reducción del grosor peripapilar de la CFNR en los pacientes con esquizofrenia.
5. Dicha correlación es significativa para la sintomatología negativa.
6. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los años de evolución de enfermedad y los diferentes parámetros retinianos medidos mediante OCT.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es conocer si los pacientes afectos de esquizofrenia muestran alteraciones morfológicas retinianas y en el nervio óptico en el examen mediante OCT. De ser así, dicha técnica podría ser beneficiosa en el diagnóstico precoz de estos pacientes.

Así, nuestros objetivos son:

1. Determinar mediante OCT el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) a nivel peripapilar en pacientes con esquizofrenia y compararlo con un grupo control de sujetos sanos ajustado por edad.
2. Medir el grosor y volumen macular en pacientes con esquizofrenia mediante OCT y compararlo con controles sanos ajustados por edad.
3. Analizar la excavación del disco óptico en pacientes con esquizofrenia mediante OCT y compararla con las características morfométricas del disco óptico en un grupo control.
4. Evaluar la posible correlación entre el grosor peripapilar de la CFNR, volumen y grosor macular, así como la excavación del nervio óptico en los pacientes con esquizofrenia y diversas variables clínicas, analizadas según la escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) y los años de evolución de la enfermedad.

IV. INTRODUCCION

IV. INTRODUCCIÓN

IV.1 ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un síndrome clínico que presenta una psicopatología variable que afecta la cognición, emociones, percepción y otros aspectos del comportamiento. La expresión de estas manifestaciones es diferente en cada paciente y varía con el tiempo. El efecto de la enfermedad siempre es grave y normalmente prolongado. Aunque se trate a la esquizofrenia como si fuera una sola enfermedad, probablemente comprenda un grupo de trastornos con etiologías heterogéneas, y esto incluye a pacientes cuya presentación clínica, respuesta al tratamiento, y evolución de la enfermedad son distintas (40).

IV.1.1 BASES HISTÓRICAS

Para comprender mejor lo que ha significado este trastorno a lo largo de la historia deberíamos remontarnos al siglo XIX con el concepto de *Vesania Delirantes Crónicas*, y que ya antes, en 1601, Willis había descrito con el nombre de “estupidez”. Pinel, en 1809, describió pacientes con *Démence* (abolición de la facultad de pensamiento) frente a otros con manía y denominó el trastorno como “idiotismo adquirido”. En 1853, Morel acuñó el término *Demence Précoce* para describir un trastorno que afectaba a adolescentes y adultos jóvenes y que desemboca con el tiempo en un deterioro del funcionamiento mental y discapacidad del sujeto. En 1871, Hecker define el mismo síndrome de demencia juvenil como *Hebefrenia*, y tres años más tarde Kahlbaum refiere una forma de alienación mental caracterizada por trastornos motores, sensoriales y mutismo que denominó *Catatonía*.

Emil Kraepelin, en 1898, consideró que muchos cuadros que habían sido descritos con distintos nombres, como la hebefrenia o la catatonía, eran en realidad subtipos de una misma enfermedad. Separó una forma de demencia que afectaba a los jóvenes de forma precoz (*Demencia Praecox*) de otras que se daban en ancianos (*Demencia Senil*). Sugirió que la *Demencia Praecox* era una patología cerebral y apuntó

los factores genéticos que la determinaban. Su pensamiento influyó de forma decisiva durante todo el siglo XX, por lo que se considera a Emil Kraepelin como el fundador de la Psiquiatría científica moderna.

En 1908, Bleuer consideró que el término Demencia Precoz no era correcto, ya que el trastorno no era un deterioro de la inteligencia, sino que más bien existía una escisión en la vida psíquica del paciente, por lo que lo denominó como *ESQUIZOFRENIA* que significa mente hendida o partida, término que ha llegado hasta nuestros días.

IV.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la esquizofrenia se sitúa entre el 0,3 y el 0,7 % de la población general. La edad media de inicio en los varones se sitúa entre los 20 y 25 años, apareciendo 5 años más tarde en la mujer. También se ha informado una mayor prevalencia en solteros, personas que han emigrado, nacidos en meses de invierno, en zonas urbanas industrializadas y en clases sociales desfavorecidas (41).

La morbimortalidad de estos pacientes supera a la de la población general. Así, la esperanza de vida se ve reducida en una década respecto a la población general. Ello es debido al mayor riesgo de suicidio, la poca atención a la salud prestada por los pacientes, al consumo compulsivo de tabaco, al síndrome metabólico inducido por los tratamientos antipsicóticos y al mayor riesgo en el consumo de drogas (42).

IV.1.3 ETIOPATOGENIA

La esquizofrenia, como la mayoría de los trastornos psiquiátricos, es una enfermedad compleja en la que participan diversos factores genéticos y ambientales que interaccionan entre sí (interacciones gen-gen y gen-ambiente) desde fases muy precoces del desarrollo cerebral, dando lugar durante la adolescencia o inicio de la edad adulta a diferentes manifestaciones sindrómicas que configuran el diagnóstico de esquizofrenia (40).

FACTORES GENÉTICOS: De los distintos factores de riesgo implicados en el desarrollo de este trastorno psiquiátrico, el más importante es el genético (43); siendo el riesgo más elevado cuanto mayor es el número de genes compartidos; esto es, mayor grado de parentesco con una persona afectada. Sin embargo, no existe un único gen que sea suficiente ni necesario para el desarrollo de la enfermedad, siendo amplio el número de genes que pueden contribuir al desarrollo del trastorno (tabla 1).

Grado de parentesco con el paciente esquizofrénico	Riesgo a lo largo de la vida
POBLACIÓN GENERAL	1%
FAMILIARES DE PRIMER GRADO:	
Gemelos monocigóticos	40-48%
Gemelos dicigotos	10-17%
Hermano	9%
Progenitor	6-13%
Hijo	13%

Tabla 1: Riesgo de padecer la enfermedad según grado de parentesco con el paciente esquizofrénico.

- **ESTUDIOS DE LIGAMENTO:** En el momento actual, los resultados de los estudios de ligamento implican a diferentes loci, pensando que existen varios alelos de susceptibilidad de “moderado efecto” y no un único alelo de efecto mayor.

Dichos estudios muestran que los mencionados loci confieren susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad y se sitúan en el brazo largo del cromosoma 22, en el brazo corto de los cromosomas 6 y 8; y en el brazo largo del cromosoma 13. También se postula la participación del brazo largo de los cromosomas 1 y 5, así como el corto de los cromosomas 10 y 18. De todas las localizaciones apuntadas, se han obtenido resultados estadísticamente significativos únicamente en dos de los loci investigados: 13q14.1-q32 y 1q21-q22.

- **ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN:** Se basan en los modelos neuroquímicos que se postulan en la etiología de la enfermedad. Los más relevantes se obtienen estudiando un polimorfismo que causa la variación de un aminoácido como consecuencia de un cambio de un nucleótido en el exón 1 del gen receptor dopaminérgico D3, situado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q13.3). Otros

genes estudiados serían los que codifican el receptor serotoninérgico 5HT2A, localizado en el brazo largo del cromosoma 13.

FACTORES AMBIENTALES: Entre los factores ambientales que se conocen encontramos aquellos relacionados con el desarrollo prenatal del sistema nervioso central, acontecimientos traumáticos tempranos, estresantes psicosociales, exposición a drogas...

- Infecciones maternas (influenza, toxoplasma, rubeola)
- Acontecimientos severos adversos en la madre
- Edad del padre mayor de 35 años
- Complicaciones obstétricas
- Sufrimiento fetal (principalmente hipoxia)
- Nacimiento en meses de invierno
- Experiencias traumáticas
- TCE
- Separación de los progenitores
- Fallecimiento de un progenitor
- Migración
- Urbanicidad
- Consumo de tóxicos
- Acontecimientos vitales estresantes
- Situaciones sociales adversas

IV.1.4 CLÍNICA DE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y deteriorante que se caracteriza por una alteración del pensamiento, la conducta y el lenguaje. El paciente con frecuencia tiene una apariencia extraña, descuida su aspecto físico y se muestra retraído socialmente (40).

La DSM-IV exige una duración (pródromos + psicosis aguda + fase residual) superior a 6 meses, incluyendo necesariamente un período de síntomas psicóticos de cerca de 1 mes (salvo que el tratamiento sea eficaz), así como una clara repercusión del trastorno en el funcionamiento social, académico o laboral del paciente.

- Fase prodrómica: en los meses previos al brote psicótico se pueden encontrar pequeños cambios en la personalidad, con abandono de actividades sociales, retraimiento, irritabilidad, pasividad, etc. El paciente puede también quejarse de molestias físicas vagas o mostrar interés en actividades hasta entonces poco habituales en él (religión, ocultismo, filosofía). Clásicamente se ha llamado a esta fase “trema”.
- Fase psicótica (brote): aparecen alteraciones del pensamiento, tanto en su contenido (delirios de persecución e influencia, ideas de referencia), como en el curso (bloqueos, neologismos, deterioro de la capacidad de abstracción) o en la forma (ensalada de palabras, disgregación, asociaciones laxas, ecolalia, tangencialidad, perseveración). También son muy frecuentes las alteraciones de la percepción (alucinaciones, sobre todo auditivas). La conducta se desorganiza de forma muy llamativa, pudiendo presentar características catatónicas (rigidez cética o catalepsia, agitación, ecosíntomas, oposicionismo).
- Fase residual: en ella destacan las alteraciones de la afectividad (inapropiada o aplanada, con falta de reactividad), acompañadas de intenso retraimiento social y

pensamiento o conducta extraños (otorgan un significado peculiar a las cosas más habituales).

Podemos diferenciar 4 tipos de síntomas:

1- SÍNTOMAS POSITIVOS:

- Delirios: Grupo de ideas falsas, ilógicas e incoherentes, que van desde lo improbable a lo imposible. Estas ideas son incommovibles y herméticas a razonamientos lógicos. La temática es casi infinita.
- Alucinaciones: Las más frecuentes son las acústico-verbales en forma de fonemas que se refieren al paciente en tercera persona del singular.
- Desorganización del lenguaje y conducta: El lenguaje es incoherente, incomprensible, caótico, con simbolismos y concreciones especiales en el que pueden aparecer fenómenos especiales como neologismos (nuevas palabras en el vocabulario del paciente que sólo tienen sentido semántico para él) o verbigeración (repetición sin sentido de la misma palabra o frase). Otras alteraciones que pueden darse son el mutismo o la ecolalia (repetición de la palabra que se acaba de escuchar). La conducta se desorganiza en forma de manierismos, estados estuporosos, cuadros de agitación psicomotriz, flexibilidad cética, posiciones estatuarias, ecopraxia, obediencia automática, negativismo,...
- Catatonía: Forma particular de desorganización de la conducta caracterizada por la pérdida de iniciativa motriz, tensión muscular, catalepsia, fenómenos paracinéticos, estupor y negativismo con conductas de rechazo o sugestibilidad, ecomimia, ecopraxia, ecolalia, circum-inspección con denominación de objetos así como estereotipias, movimientos rítmicos, muecas,...

2- SÍNTOMAS NEGATIVOS:

- Indiferencia afectiva
- Alogia: Empobrecimiento del pensamiento y la cognición. Se manifiesta como pobreza en el lenguaje, restricción del lenguaje espontáneo, pobreza en el contenido...
- Abulia: Falta de energía, de impulso. Es relativamente crónica y no está acompañada de afectividad triste.
- Anhedonia: Dificultad para experimentar interés o placer por cosas que antes le gustaban al paciente.
- Pobreza de los contenidos del pensamiento. Problemas de concentración y atención.

3- SÍNTOMAS COGNITIVOS:

Menos espectaculares que los dos anteriores; pero mucho más devastadores para el paciente, ya que le pueden limitar gravemente en su funcionamiento cotidiano. Se manifiestan en forma de limitación general de la capacidad atencional, disminución de la disponibilidad a responder a estímulos, memoria semántica, disminución de la fluidez verbal, disminución de la velocidad de procesamiento de la información, alteraciones de las funciones ejecutivas, planificación,...

4- SÍNTOMAS AFECTIVOS:

- Ansiedad, depresión, incongruencia afectiva, paratimia, afectos inadecuados, respuestas afectivas anómalas,...

FORMAS CLÍNICAS:

- **PARANOIDE:** Este subtipo se caracteriza por la preocupación por una o más ideas delirantes de persecución y presencia de alucinaciones auditivas frecuentes.
- **DESORGANIZADA:** Regresión importante hacia un comportamiento primitivo, desinhibido y desorganizado, así como ausencia de criterios para el subtipo catatónico.
- **CATATÓNICA:** El rasgo característico es la alteración de la actividad motora, pudiendo causar estupor, negativismo, rigidez, excitación, o bien catalepsia o adopción de posturas extrañas.
- **SIMPLE:** Caracterizada por embotamiento afectivo, laxitud de la voluntad, disminución de la iniciativa y espontaneidad, incapacidad para el trabajo, inadaptación social.
- **INDIFERENCIADA:** No cumple criterios de otras formas clínicas.
- **RESIDUAL:** Estadio evolutivo final, tras al menos 12 meses de evolución, constituido por síntomas negativos, sin productividad esquizofrénica (40).

IV.1.5 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM-IV)

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. ideas delirantes
2. alucinaciones
3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo que va desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; ó 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

- Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si con síntomas negativos acusados.
- Episódico sin síntomas residuales interepisódicos: Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si con síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión parcial: especificar también si con síntomas negativos acusados.
- Episodio único en remisión total.
- Otro patrón o no especificado.

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia de tipo paranoide

- Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:
- A. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- B. No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia de tipo desorganizado

- Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:
- A. Predominan:
 1. lenguaje desorganizado
 2. comportamiento desorganizado
 3. afectividad aplanada o inapropiada
- B. No se cumplen los criterios para el tipo catatónico

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia de tipo catatónico

- Un tipo de esquizofrenia en el que el cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes síntomas:
 1. Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor.
 2. Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).
 3. Negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los

intentos de ser movido) o mutismo.

4. Peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas.

5. Ecolalia o ecopraxia.

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia de tipo indiferenciado

- Un tipo de esquizofrenia en que están presentes los síntomas del Criterio A, pero que no cumple los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia de tipo residual

- Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:
 - A. Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
 - B. Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de los enumerados en el Criterio A para la esquizofrenia, presentes de una forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

IV.2 TEORÍAS NEUROPROGRESIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA

La hipótesis del neurodesarrollo afirma que haber sufrido lesiones al principio de la vida (infecciones, traumatismos) puede alterar el curso del neurodesarrollo hasta producir déficits permanentes en el cerebro que posteriormente se manifiestan en forma de psicosis. No obstante, esta perspectiva no consigue justificar las distintas características fundamentales de la esquizofrenia, incluidos el largo periodo de latencia

sintomática entre las lesiones sufridas al principio de la vida y la consiguiente manifestación de síntomas clínicos (44).

IV.2.1 PSICOPATOLOGÍA Y DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS

Los datos preliminares sugieren claramente un déficit progresivo de la función cognitiva que se produce al final de las fases premórbida y prodrómica de la esquizofrenia. Después del primer episodio de la psicosis, el funcionamiento neurocognitivo parece mantenerse relativamente estable, excepto en los pacientes geriátricos, ingresados permanentemente. Los síntomas negativos pueden evolucionar durante varios años tras el inicio de la psicosis y antes de estabilizarse. Del mismo modo, el nivel de funcionamiento global en pacientes con esquizofrenia empeora durante por lo menos varios años tras el inicio de la psicosis, y luego se estabiliza. Las pruebas de cambios progresivos en la psicopatología podrían representar el fenotipo clínico de un proceso neurodegenerativo limitado que se encuentra restringido temporalmente al final de las fases premórbida y prodrómica, así como varios años después de la aparición de la psicosis.

IV.2.2 NEUROPATOLOGÍA POSTMORTEM

A pesar de los estudios intensivos, los investigadores no han conseguido identificar un fenotipo específico que defina la neuropatología de la esquizofrenia (45). En casi todos los estudios no se produce un incremento de la gliosis o de la tinción de la proteína ácida fibrilar neuroglial. La ausencia de gliosis distingue claramente la neuropatología esquizofrénica de la enfermedad de Alzheimer y de otros trastornos neurodegenerativos. De hecho, un número creciente de estudios ha revelado una disminución de la cantidad de neuroglía cortical en la esquizofrenia, incluidas la corteza cingulada anterior, motora y prefrontal (46,47).

Otra característica principal de los trastornos neurodegenerativos clásicos es la pérdida neuronal. Sin embargo, la mayoría de estudios no han encontrado una disminución en las neuronas corticales. Varios estudios han identificado reducciones de

capas específicas en la densidad de las neuronas piramidales y no piramidales. Asimismo, se ha descubierto una disminución en el recuento de neuronas del tálamo mediodorsal. De este modo algunas subpoblaciones de neuronas corticales y neurogliales, así como poblaciones aisladas de neuronas subcorticales, pueden haber disminuido en la esquizofrenia. Aún así, dichas reducciones son generalmente moderadas.

Hay más pruebas que sugieren que la neuropatología cortical se caracteriza por una atrofia neuronal limitada. Selemon y cols. (48,49) descubrieron que la densidad neuronal había aumentado en las áreas 9 y 46, y que el grosor de la sustancia gris era de alguna manera más delgado.

Hay estudios que revelan una disminución de las espinas dendríticas y de la longitud dendrítica en la corteza prefrontal y una reducción de los marcadores sinápticos de las proteínas de la esquizofrenia. También se ha informado de una disminución del volumen del cuerpo neuronal en la corteza prefrontal (50). Se sabe que el tamaño del cuerpo neuronal establece una correlación con el nivel de arborización dendrítica y axónica; así, la presencia de un cuerpo neuronal más pequeño concuerda con los datos mencionados relativos a una disminución de las dendritas y de los marcadores sinápticos en la esquizofrenia. De este modo, aunque no hay lesiones histológicas patognomónicas en la esquizofrenia, varios déficits sutiles en las dendritas y sinapsis caracterizan este trastorno.

IV.2.3. PATOLOGÍA Y NEUROIMAGEN

IV.2.3.1 ESTUDIOS ESTRUCTURALES

Numerosos estudios con RMN han demostrado que en la esquizofrenia se producen anomalías estructurales en el cerebro, tales como hipertrofia ventricular y reducción de volumen de la sustancia gris subcortical (51-55).

Los estudios longitudinales con RMN proporcionan más pruebas de que la fisiopatología de la esquizofrenia supone, en parte, un proceso progresivo, sobre todo al inicio de la enfermedad.

La hipótesis de que la esquizofrenia representa un trastorno neuroevolutivo se basa en que la pérdida de sustancia gris es claramente dominante y rápida para ser fisiológicamente plausible. Futuros estudios longitudinales realizados con cohortes más grandes y técnicas de neuroimagen de mayor resolución ayudarán a definir con mayor detalle el proceso.

IV.2.3.2 ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS Y FUNCIONALES

Mediante tomografía de emisión de positrones (PET), y Resonancia Magnética funcional (RMf), se ha demostrado que en la esquizofrenia se produce una disminución de la actividad metabólica en la corteza prefrontal (56-58). Los estudios con PET y RMf no eran longitudinales, y se desconoce si la reducción en la actividad metabólica es también progresiva. Los estudios con espectroscopia por resonancia magnética (ERM) pueden arrojar más luz sobre el tema. En los sujetos con un primer episodio se ha demostrado con ERM de fósforo-31 que en la corteza prefrontal han disminuido los fosfomonoésteres e incrementado los fosfodiésteres.

Con la ERM de protones se ha observado también una menor concentración de N-acetil-aspartato en las cortezas temporal y frontal de los sujetos con esquizofrenia.

La ausencia de estudios longitudinales limita, hasta cierto punto, que estas observaciones puedan respaldar un proceso progresivo en la fisiopatología de la esquizofrenia. El uso de diseños longitudinales con ERM, PET y RMf podría proporcionar datos importantes para comprender este aspecto.

IV.2.4 CORRELACIÓN ENTRE NEUROPATOLOGÍA Y LA PSICOPATOLOGÍA

En un meta-análisis, los investigadores descubrieron que el hecho de no tratar la psicosis durante un largo periodo de tiempo en pacientes con un primer episodio se correlacionaba con una peor respuesta ante un tratamiento y un menor nivel de funcionamiento conjunto (59). Estos datos respaldan la hipótesis de que la psicosis no

tratada es neurotóxica (60,61). A fin de analizar posibles consecuencias neuroestructurales de esta hipótesis, varios grupos han examinado si el incremento del periodo de tiempo sin tratar la psicosis está asociado al incremento de anomalías estructurales del cerebro. Hasta ahora no se ha manifestado esta relación (62,63), pero estos análisis en cierto modo se hallan limitados por sus diseños retrospectivos.

IV.2.5 POSIBLES MECANISMOS SUBYACENTES A LA NEUROPROGRESIÓN

IV.2.5.1 APOPTOSIS

Se trata de un mecanismo de muerte celular crucial para un neurodesarrollo normal, implicado asimismo en varias situaciones neuropatológicas.

En la esquizofrenia se han identificado algunas alteraciones a nivel de las proteínas apoptósicas (64), tales como una disminución de la Bcl-2 (potente proteína apoptósica), y un incremento de la proporción Bax/Bcl-2 (proteína proapoptósica). Sin embargo, la caspasa 3 (proteína fundamental en la apoptosis y marcador de la actividad apoptósica), no está aumentada en la corteza temporal, lo que indica que la apoptosis neuronal puede ser inactiva en la esquizofrenia crónica.

La ausencia de un aumento de la apoptosis en pacientes con esquizofrenia crónica no sería sorprendente, ya que en general los estudios estructurales con neuroimagen han revelado cambios que se limitan a las primeras fases del trastorno.

IV.2.5.2 EXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO

Se ha observado que el antagonismo del receptor glutamatérgico NMDA por parte de la fenilciclidina puede producir una sintomatología clínica similar a la de la esquizofrenia en sujetos sanos, así como exacerbar la psicosis en pacientes esquizofrénicos. Se ha propuesto que la hipofunción del receptor NMDA genera una

reducción de la activación de neuronas inhibitoras GABA lo que daría lugar a neurotoxicidad.

IV.2.5.3 ESTRÉS OXIDATIVO

Se produce cuando la concentración de radicales de oxígeno sobrepasa la capacidad antioxidante del sistema determinado. Una de las posibles causas de agresión oxidativa es el exceso de glutamato, tal y como se describe en el apartado anterior. Además, se ha documentado una alteración en la concentración periférica de enzimas antioxidantes en las psicosis de nuevo inicio. De este modo, varias líneas de investigación establecen la agresión oxidativa como un mecanismo que podría contribuir a los cambios progresivos que se producen en la esquizofrenia.

IV.2.5.4 SENSIBILIZACIÓN NEUROQUÍMICA

Los síntomas de la esquizofrenia podrían deberse a déficits en la regulación neuronal durante el neurodesarrollo, lo que da lugar a una sensibilización neuroquímica patológica (65).

Esta situación, mantenida, podría originar, los efectos neurotóxicos y justificar la morbilidad progresiva de manera simultánea al déficit funcional generalmente asociado a la esquizofrenia.

IV.3 NEUROPATOLOGÍA Y CIRCUITOS CORTICALES IMPLICADOS EN LA ESQUIZOFRENIA

La neuropatología de la esquizofrenia es sutil y carece de lesiones patognomónicas. La mayoría de estudios revelan que el número total de neuronas en un paciente con esquizofrenia es el mismo que en los sujetos control. Sin embargo, algunas subpoblaciones neuronales disminuyen, incluida una significativa reducción en el tálamo mediodorsal, hecho que puede influir en la conectividad corticotalámica. Se han

identificado varios déficits neuroquímicos importantes, en especial aquellos relacionados con el sistema gabaérgico en las cortezas prefrontal dorsal y cingulada anterior. Un número considerable de investigaciones neuropatológicas se ha centrado en el estudio de las cortezas prefrontal, dorsal y cingulada anterior y del hipocampo, pero los datos también involucran a otras regiones cerebrales, como las cortezas temporal, parietal y occipital, así como el cerebelo. Uno de los desafíos actuales es el de identificar mecanismos etiopatogénicos que puedan justificar la diversidad molecular, regional y celular de los descubrimientos que caracterizan la esquizofrenia (44).

IV.4 NEUROANATOMÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Durante el último cuarto de siglo, se han usado avanzadas tecnologías de neuroimagen en las investigaciones relativas a la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Desde los primeros estudios realizados con tomografía computarizada (TC) que llevaron a cabo en 1976 Johnstone y cols., la investigación mediante técnicas de diagnóstico por la imagen fue extendiéndose y, en 1986, se aplicó la tecnología de resonancia magnética (RM), lo que permitió una visualización detallada de la anatomía cerebral. En 1996 se realizaron los primeros estudios con RM funcional (RMf), los cuales, mediante el análisis del cerebro *in vivo*, condujeron a una prometedora y excitante área de investigación. La RMf ha abierto el camino hacia el análisis de la disfunción cortical implicada en los déficits cognitivos de la esquizofrenia, los cuales permanecieron durante mucho tiempo sin identificar. Los estudios con RM longitudinal estructural y transversal han demostrado una disminución de los volúmenes de las regiones cerebrales así como incrementos en los espacios del líquido cefalorraquídeo (LCR), hecho que aviva el debate acerca de las teorías de etiología degenerativa o del desarrollo. Los estudios de la esquizofrenia con neuroimagen continúan estimulando la investigación científica en relación con la etiología y la patología de este trastorno tan complejo.

En la esquizofrenia se han identificado alteraciones funcionales y estructurales en múltiples sistemas cerebrales, en particular a lo largo de las regiones y vías frontolímbicas. Muchas de las pruebas actuales procedentes de estudios con neuroimagen sugieren que las disfunciones se manifiestan mayoritariamente en los

componentes anteriores del sistema de circuitos límbicos, como el tálamo, los ganglios basales y el hipocampo, así como en las regiones de proyección de los sitios de actuación en la neocorteza frontal (44).

IV.5. ESCALA DE SÍNDROMES POSITIVO Y NEGATIVO EN ESQUIZOFRENIA (PANSS)

IV.5.1 INTRODUCCIÓN

La escala de síndromes positivo y negativo (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) fue desarrollada por Kay y cols. en 1987. Se basa en la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), muchos de cuyos ítems incluye. Sus autores pretendieron mejorar las propiedades psicométricas de ésta y ampliar la evaluación de los síntomas negativos. Se escogieron aquellos ítems que mejor representaran la distinción positivo-negativa y se excluyeron los de dudosa filiación.

En 1991, Kay diseñó una entrevista estructurada para la PANSS (SCIDPANSS), que mejoraba los parámetros de calidad de la misma. Se encuentra validada en nuestro medio por Peralta y cols. Está formada por tres subescalas: la positiva (PANSS-P) de 7 ítems, la negativa (PANSS-N) también de 7 y la de psicopatología general (PANSS-PG) de 16 ítems. Se acepta una cuarta escala, la llamada compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la negativa a la de la positiva.

Su utilidad radica en la valoración de la severidad de los síntomas y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Su mayor ventaja es el estudio de los síntomas que son clínicamente importantes de cara al tratamiento en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (66).

IV.5.2 PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Las puntuaciones de la escala PANSS (escala del Síndrome positivo y negativo en la esquizofrenia), están basadas en la totalidad de la información perteneciente a un periodo determinado, normalmente la semana previa a la evaluación.

La información se obtiene tanto de la entrevista clínica como del personal sanitario del hospital, y si el paciente no está hospitalizado, de la familia. Los datos concernientes al funcionamiento diario son una fuente especial para valorar las alteraciones sociales y conductuales, y particularmente para valorar los ítems concernientes al retraimiento emocional y social, escaso control de impulsos, evitación social activa, hostilidad, escasa cooperación, excitación y retardo motor. La información de la familia y del personal sanitario contribuye también a valorar la severidad de algunas otras dimensiones de la psicopatología, en tanto que se manifiestan en el ámbito de las interacciones sociales, conducta general y funcionamiento adaptativo.

Sin embargo, la mayoría de los ítems se obtienen principalmente de la entrevista semiestructurada de 30 a 40 minutos de duración, que permite la observación directa de las siguientes funciones: afectividad, psicomotricidad, cognición, percepción, atención, integración e interacción.

En los primeros 10-15 minutos se pide a los pacientes que nos hablen sobre su historia, las circunstancias relativas a la hospitalización,... El objetivo es establecer un contacto adecuado con el paciente. El entrevistador ha de mostrar por tanto una actitud no directiva con el fin de observar con la menor intervención posible, la naturaleza del curso y contenido del pensamiento, la capacidad de juicio, la introspección, la comunicación, el contacto y la respuestas afectivas y motoras.

Los trastornos psicopatológicos detectados en la primera fase han de investigarse en una segunda fase mediante el empleo de cuestiones dirigidas. Esta fase tiene una duración de unos 10-15 minutos. Existen algunos prototipos de cuestiones para explorar las diferentes áreas. El objetivo de esta fase es valorar la presencia e intensidad de síntomas productivos.

La tercera fase, requiere otros 5-10 minutos, implica una serie de cuestiones específicas para obtener información sobre el estado de ánimo, ansiedad, orientación y capacidad de razonamiento abstracto.

Una vez que la información esencial se ha obtenido, los 5-10 minutos finales se emplean para la exploración dirigida de aquellas áreas en las que el paciente se mostró defensivo, ambivalente o poco colaborador. Por lo tanto, en esta fase el paciente es sometido a mayor estrés y se ponen a prueba sus límites, por lo que puede ser necesario

proceder más allá de las propias demandas sociales inherentes a la situación de la entrevista y explorar de esta manera la susceptibilidad a la desorganización.

La propia entrevista nos proporciona, además, la posibilidad de observación de manifestaciones físicas, conducta interpersonal, procesos cognitivo-verbales, contenido del pensamiento y respuesta a preguntas estructuradas.

IV.5.3 INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA PUNTUACIÓN

Los datos obtenidos por este método de valoración son convertidos en puntuaciones brutas de la escala PANSS. Cada uno de los 30 ítems se acompaña de una definición específica, así como detallados criterios de severidad para todos los 7 grados de puntuación. Estos siete puntos representan los siguientes niveles progresivos de psicopatología:

1. Ausente
2. Mínimo
3. Ligero
4. Moderado
5. Moderado/Severo
6. Severo
7. Extremo

De los 30 ítems, siete constituyen la escala positiva (PANSS-P), siete la escala negativa (PANSS-N), y los 16 restantes la escala de psicopatología general (PANSS-PG).

La puntuación global de cada una de estas escalas es la resultante de sus correspondientes ítems. Además de estas escalas, existe otra escala tradicional, la escala compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la escala negativa a la puntuación de la escala positiva. Esta escala es un índice bipolar cuyos rangos están entre -42 y + 42, y refleja el grado de predominancia de un síndrome sobre otro.

Para conseguir una fiabilidad óptima con esta escala, se recomienda, si es posible, que dos o más evaluadores experimentados realicen las exploraciones de forma simultánea con la misma entrevista (ver ANEXO I).

IV.5.4 ESCALA POSITIVA

IV.5.4.1 DELIRIOS (P1)

Creencias infundadas e idiosincráticas, sin base de realidad

IV.5.4.2 DESORGANIZACIÓN CONDUCTUAL (P2)

Procesos desorganizados del pensamiento que se caracterizan por una ruptura de la secuencia del pensamiento dirigida a una meta, tales como circunstancialidad, tangencialidad, pérdida de las asociaciones, non sequiturs, pensamiento marcadamente ilógico, o bloqueos.

IV.5.4.3 COMPORTAMIENTO ALUCINATORIO (P3)

La comunicación verbal o la conducta indican la existencia de percepciones que no son generadas por estímulos externos. Esto puede ocurrir en las esferas auditiva, visual, olfatoria o somática.

IV.5.4.4 EXCITACIÓN (P4)

Hiperactividad, tal y como se refleja por una conducta motora acelerada, aumento de la respuesta a estímulos, hipervigilancia, o excesiva labilidad del humor.

IV.5.4.5 GRANDIOSIDAD (P5)

Exagerada autoestima y convicciones no reales de superioridad, incluyendo delirios de poseer capacidades extraordinarias, riqueza, conocimientos, fama, poder y virtudes morales.

IV.5.4.6 SUSPICACIA (P6)

Ideas de perjuicio de carácter exagerado o sin base real, que se manifiestan como recelo, actitud desconfiada, hipervigilancia, o francos delirios de ser perjudicado por los demás.

IV.5.4.7 HOSTILIDAD (P7)

Expresiones verbales y no verbales de cólera y resentimiento, incluyendo sarcasmo, conducta pasivo - agresiva, insultos y agresión física.

IV.5.5 ESCALA NEGATIVA

IV.5.5.1 EMBOTAMIENTO AFECTIVO (N1)

Respuesta emocional disminuida caracterizada por disminución de la expresividad facial, modulación de los sentimientos y gestos expresivos.

IV.5.5.2 RETRAIMIENTO EMOCIONAL (N2)

Falta de interés, implicación y compromiso afectivo en los diferentes eventos vitales.

IV.5.5.3 CONTACTO POBRE (N3)

Ausencia de empatía interpersonal, franqueza en la conversación, sentido de cercanía, interés o implicación con el entrevistador. Esto se manifiesta por un contacto distante y una escasa comunicación verbal y no verbal.

IV.5.5.4 RETRAIMIENTO SOCIAL (N4)

Disminución de la iniciativa e interés en las relaciones debido a pasividad, apatía, anergia o abulia. Esto provoca una disminución de las relaciones interpersonales y abandono de las actividades cotidianas.

IV.5.5.5 DIFICULTAD EN EL PENSAMIENTO ABSTRACTO (N5)

El trastorno del pensamiento abstracto-simbólico se evidencia por dificultad en realizar clasificaciones, generalizaciones, y en un pensamiento concreto o egocéntrico en tareas de resolución de problemas.

IV.5.5.6 AUSENCIA DE ESPONTANEIDAD Y FLUIDEZ EN LA CONVERSACIÓN (N6)

Reducción del flujo normal de la comunicación que está asociado con apatía, abulia, actitud defensiva o déficit cognitivo. Esto se manifiesta por una disminución de la fluidez y productividad de los procesos verbales de la comunicación.

IV.5.5.7 PENSAMIENTO ESTEREOTIPADO (N7)

Disminución de la fluidez, espontaneidad y flexibilidad del pensamiento, tal y como se refleja por un contenido rígido, repetitivo o estéril.

IV.5.6 ESCALA DE PATOLOGÍA GENERAL

IV.5.6.1 PREOCUPACIONES SOMÁTICAS (PG1)

Quejas físicas o creencias acerca de enfermedades o disfunciones somáticas. Estas quejas pueden variar desde un vago sentido de malestar a claros delirios de enfermedad física maligna.

IV.5.6.2 ANSIEDAD (PG2)

Experiencia subjetiva de nerviosismo, intranquilidad, aprensión, o inquietud, que oscila entre una excesiva preocupación sobre el presente o el futuro y experiencias de pánico.

IV.5.6.3 SENTIMIENTOS DE CULPA (PG3)

Remordimientos o autorreproches sobre sucesos reales o imaginarios, ocurridos en el pasado.

IV.5.6.4 TENSIÓN MOTORA (PG4)

Claras manifestaciones físicas de temor, ansiedad y agitación, tales como tensión muscular, temblor, sudoración profusa e inquietud.

IV.5.6.5 MANIERISMOS Y POSTURAS (PG5)

Movimientos o posturas artificiales que se manifiestan en una apariencia forzada, artificial, desorganizada o extravagante.

IV.5.6.6 DEPRESIÓN (PG6)

Sentimientos de tristeza, desánimo, desvalimiento y pesimismo.

IV.5.6.7 RETARDO MOTOR (PG7)

Reducción de la actividad motora tal y como se manifiesta por un enlentecimiento o disminución de los movimientos y el lenguaje, disminución de la respuesta a diversos estímulos, y disminución del tono motor.

IV.5.6.8 FALTA DE COLABORACIÓN (PG8)

Rechazo activo a acceder a deseos de los demás, incluyendo al entrevistador, personal del hospital o familia. Este rechazo puede estar asociado con recelo, actitud defensiva, testarudez, negativismo, rechazo a la autoridad, hostilidad o beligerancia.

IV.5.6.9 INUSUALES CONTENIDOS DEL PENSAMIENTO (PG9)

El contenido del pensamiento se caracteriza por la presencia de ideas extrañas o fantasías grotescas, que oscilan entre aquellas que son peculiares o atípicas y las que son claramente erróneas, ilógicas o absurdas.

IV.5.6.10 DESORIENTACIÓN (PG10)

Falta de conciencia de las relaciones del paciente con su ambiente, incluyendo personas, lugar y tiempo, que puede ser debido a confusión o retraimiento.

IV.5.6.11 ATENCIÓN DEFICIENTE (PG11)

Dificultad en dirigir la atención tal y como se manifiesta por escasa capacidad de concentración, distraibilidad por estímulos internos y externos, y dificultad en mantener o cambiar la atención a un nuevo estímulo.

IV.5.6.12 AUSENCIA DE JUICIO E INTROSPECCIÓN (PG12)

Trastorno de la conciencia o comprensión del propio trastorno psiquiátrico y situación vital.

IV.5.6.13 TRASTORNOS DE LA VOLICIÓN (PG13)

Trastornos de la iniciación voluntaria, mantenimiento y control de los pensamientos, conducta, movimientos y lenguaje.

IV.5.6.14 CONTROL DEFICIENTE DE IMPULSOS (PG14)

Trastorno de la regulación y control de los impulsos internos, lo que resulta en una descarga súbita, no modulada, arbitraria o mal dirigida de la tensión y emociones sin preocupación por consecuencias.

IV.5.6.15 PREOCUPACIÓN (PG15)

Preocupación por pensamientos y sentimientos internamente generados así como experiencias autísticas que van en detrimento de la adaptación a la realidad y de una conducta adaptativa.

IV.5.6.16 EVITACIÓN SOCIAL ACTIVA (PG16)

Conducta de hostilidad que se asocia con temor injustificado, hostilidad o desconfianza.

IV.6 LA RETINA

La retina, que puede considerarse una prolongación del sistema nervioso central (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 y consta de la retina sensorial, que se ocupa de la fototransducción mediante bastones y conos, y la retina neural que consiste en típicas neuronas que realizan los primeros pasos del procesamiento de la información visual.

IV.6.1 ESTRUCTURA DE LA RETINA

Existen tres capas de neuronas retinianas. La capa nuclear externa (CNE) que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores: bastones y conos. La capa nuclear interna (CNI), que contiene los cuerpos celulares de las células horizontales, las células bipolares, las células amacrinas y las células de Müller. La capa de células ganglionares

(CCG), 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 (CPE), que se sitúa entre las capas nucleares externa e interna; y la capa plexiforme interna (CPI), que separa la capa nuclear interna de la capa ganglionar.

Existen seis clases de células neuronales en la retina. Los fotorreceptores, que localizados en la CNE pueden subdividirse 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. Las células de Müller, que orientadas de forma radial, son las células gliales predominantes. Los tipos celulares y sus sinapsis químicas y eléctricas se pueden visualizar mediante microscopía confocal.

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. 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 (67).

IV.6.2 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 mm². En la zona en que se juntan los axones de las células ganglionares, para constituir el nervio óptico no hay fotorreceptores y dicha área se conoce como punto ciego.

Los conos, que apoyan la visión en color son de tres clases: rojos, verdes y azules. Tienen una sensibilidad máxima de 561nm, 530nm y 430nm 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 µm que rodean a la fovea. Dependiendo de las especies, 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.

IV.6.3 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 a larga distancia hasta el encéfalo. La mayoría de las células ganglionares 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. 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.

Existen aproximadamente 20 tipos de células ganglionares diferentes en morfología y función, además de en la profundidad de su estratificación en la CPI. 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.

Las 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 (67).

IV.6.4 NEUROTRANSMISORES SINÁPTICOS DE LA RETINA

La retina está dotada de un elevado número de neurotransmisores: glutamato, aspartato, GABA, glicina, taurina, serina, alanita, acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina, adrenalina e histamina.

Uno de los principales neurotransmisores es el glutamato, mensajero químico que liberan conos y bastones y la mayor parte de las células bipolares.

La retina comparte con el resto del SNC al glutamato como principal neurotransmisor excitador, y la mayoría de los receptores que se encuentran en el cerebro y la médula espinal, pero cuenta con un receptor exclusivo que no se aísla en ninguna parte del sistema nervioso: es el receptor APB (L-AP4), que media en la acción de los fotorreceptores en las células bipolares ON y es fundamental para la formación de los canales ON del procesamiento de la retina y del SNC. Este receptor ha sido el primer receptor metabotrópico (receptor lento que usa un segundo mensajero) del glutamato descrito en el sistema nervioso. Los receptores rápidos de glutamato son el receptor NMDA, los receptores de AMPA y los KA.

IV.7 VÍA ÓPTICA

La vía óptica es el conjunto de estructuras nerviosas encargadas de producir el impulso eléctrico hasta las áreas del córtex visual donde 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.

IV.7.1 EL NERVIÓ ÓPTICO.

El nervio óptico (NO) es una proyección de la sustancia blanca del cerebro, por lo que se le considera parte del sistema nervioso central (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 por el clínico 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) (68).

Está constituido por:

- . Fibras nerviosas: los axones de las células ganglionares retinianas.
- . Células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y microglia.
- . Vasos sanguíneos: pertenecientes a dos sistemas; los vasos dependientes de la arteria central de la retina y los derivados del sistema ciliar.
- . Tejido conectivo: constituye la lámina cribosa y los septos o tabiques que compartimentan el NO en fascículos.

El NO está formado por 4 porciones:

- . 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.

IV.7.2 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 (69).

Las mitades temporal y nasal de la retina están separadas por una línea imaginaria denominada “banda media” que cruza verticalmente a través de la fovea. Esta división no es perfecta porque hay algún solapamiento en los cruzamientos y decruzamientos de los axones de las células ganglionares en el patrón de proyección alrededor de esta línea.

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) (70).

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

Temporal a la fovea 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: 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 mm² hasta 4,42 mm de unos individuos a otros. Esta variación del tamaño influye directamente en la variabilidad interindividual del tamaño de la papila que oscila entre 1,15 y 4,94 mm .

Los haces de fibras ocupan la porción más externa de la papila y constituyen el anillo neurorretiniano . El centro de la papila, 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 y se ve directamente influida por el tamaño de la papila.

El anillo neuroretiniano es significativamente más grueso en el borde inferior del disco óptico, seguido del borde superior, nasal y temporal, respectivamente.

IV.7.3 ORGANIZACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.

IV.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. El número de fibras parece tener relación directa con el tamaño del disco.

Además de los axones de las células ganglionares, la CFNR está formada por astrocitos cuya misión es fascicular 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 de Elschnig (MLI).

La CFNR es irrigada por ramas de las arteriolas retinianas principales y por vasos derivados del sistema ciliar de la región prelaminar (71).

IV.7.3.2 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. La región prelaminar anterior posee astrocitos de cuerpo celular

delgado mientras que la posterior está constituida por astrocitos de cuerpo celular grueso.

En la región prelaminar anterior predominan los astrocitos estrellados, que se sitúan sobre los vasos sanguíneos, mandando prolongaciones hacia estos y constituyendo una red astrogial con morfología en panal de abeja. Los haces de axones de las células ganglionares retinianas atraviesan los compartimentos que constituyen estos panales y se encuentran a su vez separados por prolongaciones de astrocitos situados en las paredes de dichos compartimentos.

La disposición espacial de estas celdillas hace que el aspecto tridimensional del almacén glial de esta zona sea similar al de una cesta de mimbre. El tamaño de estos compartimentos decrece en sentido anteroposterior como consecuencia del aumento de astrocitos y vasos sanguíneos.

La región prelaminar posterior está constituida por astrocitos de cuerpo grueso que constituyen tubos gliales a través de los cuales pasan los axones. Estos astrocitos emiten prolongaciones para separar las fibras nerviosas del interior de los tubos y los vasos sanguíneos se disponen a lo largo de las paredes de los tubos gliales.

La capa de fibras nerviosas, todavía amielínica, se encuentra aislada de los tejidos adyacentes por limitantes gliales, constituyéndose periféricamente a nivel retiniano el tejido intermediario de Kuhnt y a nivel coroideo, el tejido de Jacoby.

Ambos tejidos limitantes están formados por astrocitos de cuerpo celular grueso que delimitan cuatro capas densamente empaquetadas, separando el tejido retiniano del coroideo.

IV.7.3.3 REGIÓN LAMINAR.

Constituye la parte posterior o 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 entre 10-220 μm .

IV.7.3.4 REGIÓN RETROLAMINAR.

Es la comprendida entre el final de la lámina cribosa y el punto de entrada de la Arteria Central de la Retina en el Nervio Óptico. Esta región está constituida por los axones de las células ganglionares fasciculados en haces por las prolongaciones astrogiales. Los oligodendrocitos, que son células gliales encargadas de la mielinización de los axones, 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.

IV.7.4 QUIASMA ÓPTICO.

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 provenientes de las hemirretinas temporales de ambos ojos no se entrecruzan y continúan homolaterales.

IV.7.5 CINTILLAS ÓPTICAS

Los fascículos o cintillas ópticas se originan en la zona inmediatamente posterior al quiasma. Cada cintilla óptica contiene las fibras nerviosas provenientes 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.

IV.7.6 CUERPO GENICULADO EXTERNO.

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

Contiene seis capas neuronales y cada capa 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.

IV.7.7 RADIACIONES ÓPTICAS.

Las radiaciones ópticas o fascículos genículocalcarinos 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.

IV.7.8 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. Éste 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 (72).

IV.8 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.

IV.8.1 INTRODUCCIÓN.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por

imagen, no invasiva, de no contacto y de alta resolución, introducida en el año 1991 por Huang (73), que se aplica para el estudio “in vivo” del segmento anterior y posterior del globo ocular.

Consiste en la realización de cortes transversales (tomográficos) micrométricos, de un haz de luz sobre el tejido a estudiar con una resolución axial/longitudinal de entre 8-10 micras y transversal de 20 micras en el tejido. En los equipos de dominio espectral la resolución se aproxima a las 3 micras.

La OCT obtiene imágenes de la retina y del nervio óptico que, aunque “virtuales”, recrean de manera fidedigna la morfología de dichos tejidos, semejando un corte histológico “in situ” y en tiempo real. Permite, además, obtener medidas cuantitativas de la CFNR, de la cabeza del nervio óptico y del grosor macular (73).

Es una técnica reproducible capaz de explorar la misma zona retiniana en diferentes ocasiones, pudiendo valorar la evolución de diferentes patologías (Figura 1).



Figura 1: OCT Stratus. Tomógrafo de coherencia óptica de dominio tiempo.

IV.8.2 BASES FÍSICAS.

La OCT emplea la luz como onda de exploración, emitida por un láser diodo de espectro infrarrojo de baja coherencia (820-830 nm), lo que permite obtener imágenes 10 veces superiores a las imágenes ecográficas que utilizan las ondas ultrasónicas para su funcionamiento. Ello se debe a que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, mostrando una resolución inferior a 10 micras, en contraste

con escalas de 100 micras características del ultrasonido y sin requerir contacto con el tejido examinado (74).

Se basa para su funcionamiento en el interferómetro de Michelson (Figura 2), desarrollado inicialmente por Albert Michelson en 1920 (premio Nobel de física en 1907) para mediciones de longitud muy precisas. Consiste en un dispositivo capaz de dividir la luz procedente de una fuente emisora en dos haces perpendiculares, uno de los cuales irá dirigido a un espejo de referencia que se encuentra a una distancia conocida y el otro a la retina. Cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo se produce el fenómeno de la interferencia que es captada por un detector, hecho que permite determinar la distancia a la que está el tejido retiniano que ha generado el reflejo (75).

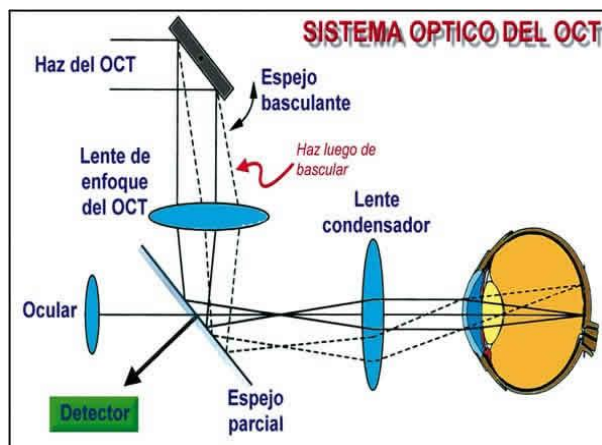


Figura 2: Sistema óptico de OCT.

En base a diferentes distancias recibidas por la interferencia del grosor retiniano se obtiene un gráfico que da una imagen en sentido axial (A-SCAN). El registro repetido de varios A-SCAN permite construir una imagen bidimensional que denominamos tomografía.

La principal ventaja de este principio óptico es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin necesidad de utilizar un transductor, con el inconveniente de que la luz se refleja y absorbe casi en su totalidad por el tejido explorado.

IV.8.3 IMAGEN TOMOGRÁFICA.

Cada A-SCAN (rango de barrido longitudinal) tiene una profundidad de 2 mm y se compone de 500 a 1024 puntos longitudinales y de 128 a 768 puntos transversales de píxeles de barrido. En cada barrido se realizan entre 100 y 768 A-SCAN según el equipo y el protocolo de adquisición (generalmente 512 A-SCAN para la mayoría de los protocolos y 768 A-SCAN para los protocolos rápidos). El tiempo de adquisición de la imagen varía de 0,32 segundos a 1,92 segundos.

Una imagen tomográfica individual está compuesta por un conjunto de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el protocolo y las características del barrido del equipo.

La resolución transversal calculada es de aproximadamente 20 micras y está en relación con el número de A-SCAN por tomografía y con la longitud de éstos; en consecuencia, un mayor número de A-SCAN distribuidos en una menor longitud, generará la mayor resolución transversal posible.

Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción de tejido frente a un haz de luz y se expresa en función de la reflectividad presente.

Una reflectividad alta implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, lípidos, fibrosis, infiltrados, pigmento).

Una reflectividad baja expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (edema, acumulo de fluidos, cavidades).

Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de colores, donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.

Por tanto, la morfología de las capas retinianas mostradas en la OCT representa las propiedades ópticas de los tejidos, y no a los tejidos en sí, puesto que diferentes tejidos pueden estar representados por el mismo color; lo que sí muestra son las verdaderas dimensiones del tejido estudiado.

Si observamos una tomografía de la región macular (figura 3) encontraremos las siguientes capas:

- 1- Vítreo: color negro. La luz se transmite sin reflejarla
- 2- Hialoides posterior. Se hace aparente, aunque no siempre, como una banda de débil reflexión si está desprendida del vítreo posterior.
- 3- Capa de fibras nerviosas. Banda de color rojo con alta reflectividad. Su espesor aumenta desde la mácula hasta la papila, como corresponde a la anatomía retiniana.
- 4- Capa de células ganglionares y nuclear interna. Banda de color azul por su baja reflexión que alterna con la capa de células plexiformes de color amarillo- verde. Ambas capas están ausentes en la región foveal.
- 5- Capa de fotorreceptores (cuerpos celulares). Color azul, baja reflexión.
- 6- Membrana limitante externa. Banda de color verde; delgadísima capa de baja reflexión bajo la capa nuclear externa.
- 7- Unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Banda roja delgada de alta reflexión. A nivel foveal es altamente visible por la elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores.
- 8- Epitelio pigmentado. Banda roja altamente reflectiva adherida a la anterior. Por el alto contenido de melanina es indistinguible de la coriocapilar, que por su gran vascularización, limita la penetración de la luz hacia las capas coroideas más profundas.
- 9- Vasos sanguíneos retinianos. Alta reflectividad, provocan efecto pantalla sobre tejidos subyacentes.

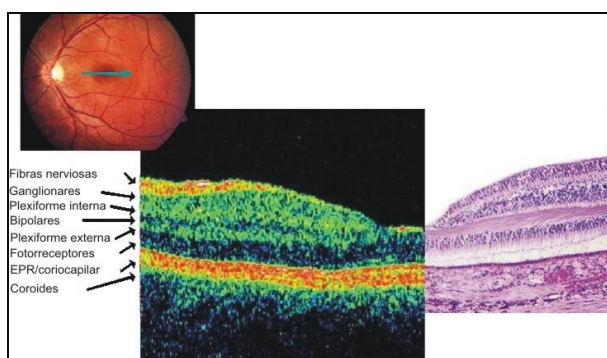


Figura 3: Tomografía de la región macular.

IV.8.4 PROTOCOLOS

El examen de la retina mediante OCT se realiza de manera similar al examen biomicroscópico con la lámpara de hendidura, con la ventaja adicional de que la lente condensadora está montada y fijada a lo largo del eje óptico de la lámpara de hendidura del equipo. Previa midriasis farmacológica, se coloca al paciente en el cabezal de la lámpara y la lente condensadora se posiciona a lo largo del eje óptico del ojo del paciente, adelantándose hasta que la lente de +78D se acerca más o menos a 1 cm del ojo, emplazando la imagen retiniana a los espejos transversales del scanner en el plano de la pupila, momento en que se produce un enfoque ajustado de la lente (entre -12D y +20D) independientemente de las diferencias refractivas del ojo del examinador (Figura 4).



Figura 4: Examen de la retina mediante OCT.

Para obtener una imagen de los diferentes puntos retinianos puede variarse manualmente la posición del scan o trasladar el punto de fijación del paciente, estando ambos bajo el control del equipo informático. De esta forma se puede reproducir la posición del scan al repetir la OCT durante el seguimiento. El equipo presenta un punto de fijación interno y otro externo, con la función de mantener la mirada fija del paciente y señalar el lugar exacto donde se encuentra la fovea. En patologías donde la fijación es extrafoveal o yuxtafoveal se usará el punto de fijación externo para el ojo adelfo.

La posición deseada del scanner se establece al mismo tiempo que el examinador observa en vivo la imagen real de la retina, además de la imagen tomográfica.

El paquete de software del Stratus OCT tiene 19 protocolos de adquisición tomográfica (76) (Figura 5), con 2 patrones de barrido circular y lineal, que permiten explorar la cabeza del nervio óptico, la retina peripapilar y la región macular.

Presenta además 18 protocolos de análisis de las mismas (Figura 6), que se pueden dividir en análisis cuantitativos, que realizan medidas objetivas, y protocolos de procesamiento de imágenes, que aplican algoritmos matemáticos, para cambiar el aspecto de la imagen tomográfica y ayudar en el análisis visual de la misma. La técnica permite visualizar el fondo de ojo del paciente mediante una cámara de vídeo incorporada, mientras se efectúa el examen. El campo visual es de 26 grados horizontal por 21 grados vertical.

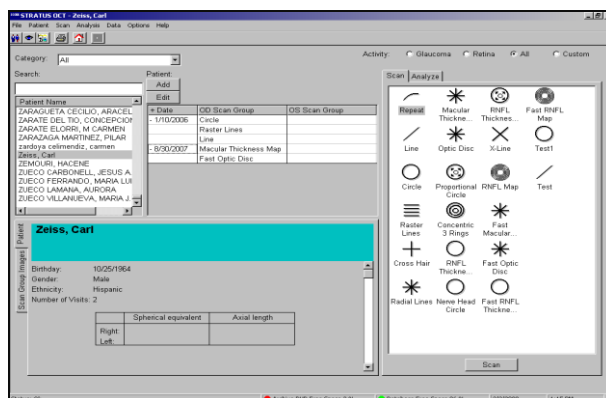


Figura 5: Protocolos de adquisición de la OCT.

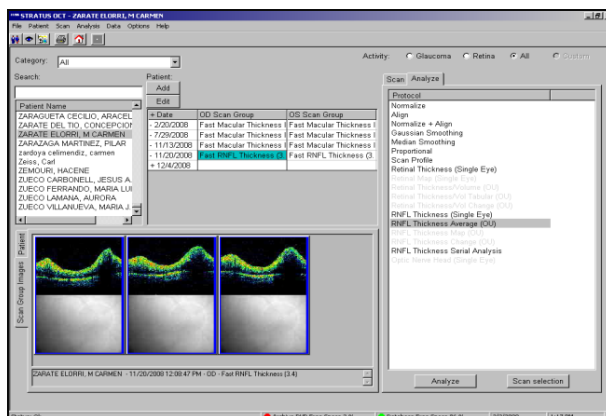


Figura 6: Protocolos de análisis de la OCT.

IV.8.5 PROTOCOLOS DEL ESTUDIO

Los protocolos utilizados en este estudio han sido seleccionados por ser los parámetros que mayor reproducibilidad han demostrado en estudios previos:

Protocolos de adquisición:

Fast RNFL thickness 3.4

- Fast macular thickness map
- Fast optic disc

Protocolos de análisis:

- RNFL thickness average (promedio del grosor RNFL)
- Retinal thickness/volume tabular (grosor volumen retiniano tabular)
- Optic Nerve Head Analysis

En el “**Fast RNFL thickness**” la distancia entre la interfaz vitreorretiniana y la superficie anterior del epitelio pigmentado de la retina (EPR) y la coriocapilar se obtienen para calcular los grosores retinianos y de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR).

El aspecto de la retina peripapilar normal se obtiene como una banda roja que representa la CFNR. Esta banda es típicamente más gruesa en los márgenes papilares superior e inferior y más delgada en las regiones temporales y nasales, dando las características de la doble joroba del gráfico del grosor peripapilar de la CFNR.

Este protocolo realiza tres barridos circulares (512 A-SCANS por línea) de 3,4 mm de diámetro alrededor de la cabeza del nervio óptico en 1,92 segundos de exploración analizando 256 puntos en cada barrido circular.

A continuación, seleccionamos el protocolo de análisis tomográfico “**RNFL Thickness Average**”, de manera individual o comparando ambos ojos entre sí, siendo esta última opción la más utilizada.

Los resultados nos ofrecen el grosor promedio de la CFNR de cada sector horario en particular (12 sectores), de los cuatro cuadrantes peripapilares (superior, inferior, nasal y temporal) y el grosor medio de toda la zona peripapilar. Los datos se recogen en un informe en forma de gráficos y tablas (Figura 7).

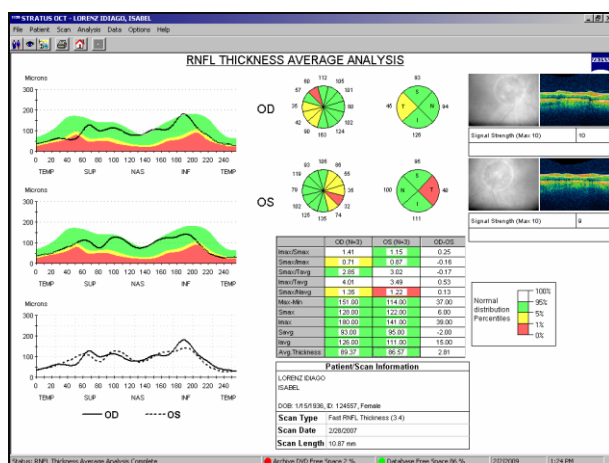


Figura 7: Protocolo de análisis del grosor de la CFNR.

En la zona superior derecha obtenemos, de arriba hacia abajo, tres gráficos. El superior representa un gráfico donde el eje de las ordenadas muestra el grosor en micras (µm) de la CFNR, mientras que el eje de las abscisas representa los diferentes sectores retinianos y su correspondencia (nasal, temporal, superior e inferior).

La línea negra de resultado corresponde al ojo derecho (OD) en este gráfico, que a su vez la compara con valores de espesor normal, límite o patológico, representados por tres franjas que incluyen un código cromático, verde, amarillo y rojo, basado en los datos normativos para el grosor de la CFNR según la edad.

El gráfico intermedio corresponde a los valores del ojo izquierdo (OI). El gráfico inferior compara los valores de los dos ojos entre sí, dato muy útil para visualizar asimetrías entre ambos ojos y sospechar alteraciones patológicas.

En la zona superior izquierda hallamos, junto al gráfico de cada ojo, dos diagramas circulares que representan los diferentes valores numéricos en micras de los grosores de la CFNR divididos en franjas horarias (30 grados por cada posición horaria) y en cuadrantes respectivamente, relacionando también la escala de colores anteriormente mencionada.

Las zonas coloreadas se interpretan de la siguiente manera: la franja verde corresponde a valores normales, la amarilla a valores limítrofes y la roja a valores patológicos. En ocasiones se obtienen valores de color blanco que corresponden a resultados supranormales o por encima de lo esperado para dicha edad.

En la parte inferior derecha aparece esta escala de colores, indicando la probabilidad de dichos valores en la población normal, es decir, los valores verdes los hallamos en el 90% de los sujetos normales, los blancos y amarillos en el 5%; y los rojos en menos del 1% de la población normal.

En la zona inferior izquierda del informe hallamos una tabla con los valores de los diferentes índices calculados a partir de los datos de cada paciente. Se ilustran resultados cuantitativos de cada ojo por separado y la diferencia entre ambos ojos.

Los valores normales en la OCT son aportados por una base de datos de 350 individuos normales, mayores de 18 años, corregida por franjas de edades a fin de poder comparar los datos de cada paciente, con su edad correspondiente.

Varios estudios han corroborado la correlación negativa existente entre el grosor de la CFNR y la edad en todos los cuadrantes, así como en el valor medio reflejo de la conocida pérdida axonal que se produce con la edad, unas 5000 fibras de pérdida anual.

Kanamori et al realizaron un estudio con 1440 ojos de sujetos normales cuyas edades estaban comprendidas entre 16 y 84 años, observando una reducción del grosor de la CFNR de un 0,17% al año, siendo esta disminución particularmente importante en el segmento superotemporal e inferotemporal peripapilares (77).

Es crucial no errar en la introducción de la fecha de nacimiento del paciente a explorar, para no artefactar el análisis, porque como hemos visto éste se realiza por edades (78).

El “**Fast Macular Thickness**”, es un protocolo que realiza 6 barridos lineales de 6 mm de longitud centrados en la fovea en 1,92 segundos de exploración.

El software del equipo calcula el grosor retiniano como la distancia entre la superficie vitreoretiniana y la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores que se hallan justo sobre la capa del EPR.

Mediante el protocolo de análisis “**Retinal Thickness/Volumen Tabular**” se calcula el grosor macular basándose en un mapa compuesto por 9 medidas de grosor sectorial en 3 círculos concéntricos a la fovea de diámetro correspondiente a 1, 3 y 6 mm respectivamente, representados en la parte superior izquierda del gráfico.

El área limitada entre las circunferencias situadas a 3 y 6 mm corresponde al anillo macular externo, el área limitada entre las circunferencias a 1 y 3 mm corresponde al anillo macular interno (79).

Cada anillo está dividido en 4 cuadrantes: superior, inferior, temporal y nasal.

La zona central de 1 mm corresponde al área de la fovea. Por consiguiente, 9 áreas quedan delimitadas para su análisis, representadas en la parte inferior derecha del gráfico. Los dos anillos superiores (OD y OI respectivamente) representan el código cromático de los datos normativos para grosor macular. Los anillos inferiores muestran el promedio del grosor o del volumen retiniano en cada sector del mapa, en micras, y aplican los colores de los percentiles de distribución normal a dichos promedios.

La parte central del gráfico muestra una tabla con los valores de grosor o volumen macular medidos en micras y en mm^3 de cada uno de los cuadrantes, del área central y el valor promedio total de cada ojo así como la diferencia entre estos (Figura 8).

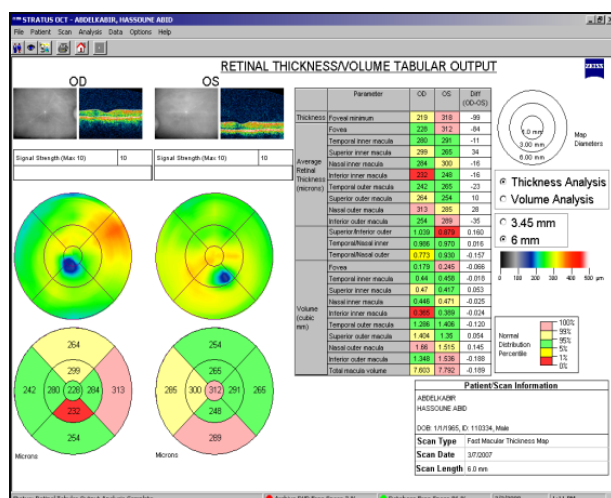


Figura 8: Protocolo de análisis del espesor macular.

El “Fast Optic Nerve Head” es un protocolo que realiza seis barridos lineales radiales de 4 mm separados 30° entre sí y recogidos en 1,92 segundos de exploración centrados en la cabeza del nervio óptico. Para su análisis, el tomógrafo detecta la superficie de la CFNR y recorre cada barrido en dirección posterior hasta hallar la zona de máxima reflectividad correspondiente al EPR.

Una vez determinados estos límites, el algoritmo detecta y mide todas las estructuras anatómicas distales basándose en los marcadores o puntos de referencia en cada lado del disco. El aparato define automáticamente el borde del disco óptico como el final de la capa de EPR/coriocapilar. A partir de estos puntos el sistema traza una línea vertical hasta la CFNR y, por defecto, sitúa una línea de referencia a una distancia establecida por convenio a 150 micras por encima del límite del EPR. La región comprendida a nivel inferior de dicha línea configura la excavación óptica y la región superior a la misma se corresponde con el borde del anillo neuroretiniano.

Los parámetros estudiados son los siguientes:

Índice excavación/disco o CDAR (cup/disk area ratio): proporción entre el área de la excavación y la del disco.

Índice horizontal excavación/disco o HCDR (cup/disk horizontal ratio): cociente entre la mayor línea horizontal que cruza la excavación y la que cruza el disco. Valores normales oscilan entre 0,91 y 2,61 mm.

Índice vertical excavación/disco o VCDR (cup/disk vertical ratio): cociente entre la línea vertical más larga a través de la excavación y la del disco. Valores normales oscilan entre 0,96 y 2,91 mm.

La gran ventaja de este protocolo es la posibilidad de efectuar mediciones precisas del tamaño y área del disco óptico y su excavación (80) (Figura 9).

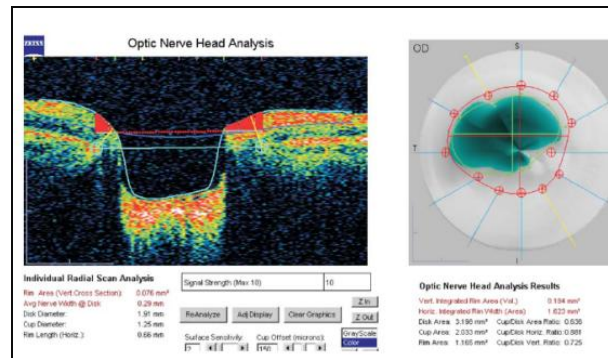


Figura 9: Protocolo de análisis de la excavación del disco óptico.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, analítico y observacional, no aleatorizado, comparativo autocontrolado de casos (pacientes con diagnóstico clínico de esquizofrenia) y controles (individuos sanos) ajustados por sexo y edad, en el que los sujetos del estudio fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa que incluía una prueba diagnóstica no invasiva, la tomografía de coherencia óptica (OCT), para determinar posibles alteraciones en el grosor y volumen macular, grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) a nivel peripapilar, así como la morfología y dimensiones de la excavación del nervio óptico en los sujetos explorados.

Además, los sujetos casos se evaluaron psicopatológicamente mediante la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), la escala compuesta (que resulta de restar la puntuación de la escala negativa a la de la escala positiva) así como otros criterios psiquiátricos de carácter longitudinal (duración de la enfermedad, evolución en el tiempo de los parámetros transversales, nivel de funcionamiento premórbido, número de ingresos y número de crisis), para posteriormente buscar una posible correlación entre estas variables psiquiátricas y diferentes parámetros oculares: grosor peripapilar de la CFNR, excavación total del NO, grosor foveal y volumen macular.

V.2 SUJETOS

Los sujetos incluidos en este estudio fueron seleccionados mediante muestreo consecutivo entre los pacientes que acudieron a consultas externas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza en el periodo comprendido entre Febrero de 2011 y Enero de 2012. La muestra está formada por 118 ojos pertenecientes a 60 sujetos, de los cuales fueron excluidos aquellos ojos que cumplían algún criterio de exclusión. Dicha muestra se dividió en dos grupos:

V.2.1 GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Consta de 58 ojos pertenecientes a 30 pacientes reclutados en las consultas de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza con el diagnóstico clínico de Esquizofrenia y remitidos al Servicio de Oftalmología del mismo centro para su exploración oftalmológica. Dicho diagnóstico ha sido establecido por la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, con una duración de la sintomatología no inferior a un año, siendo el episodio actual diferente de un primer episodio e independientemente del tratamiento farmacológico recibido. Además, dichos pacientes han sido evaluados psicopatológicamente mediante la escala PANSS.

V.2.2 GRUPO CONTROL

Consta de 60 ojos pertenecientes a 30 sujetos sanos, ajustados por edad y sexo al grupo de investigación, obtenidos entre trabajadores del centro y voluntarios que asistieron a las consultas de Oftalmología del HCU Lozano Blesa de Zaragoza para participar en el estudio. Este grupo cumple con los mismos criterios de inclusión y exclusión del grupo de investigación y que se detallan a continuación.

V.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor de 24 años.
- Acceder libre y desinteresadamente a participar en el estudio.
- Firma y fecha de consentimiento informado elaborado a propósito de este estudio.
- Diagnóstico de Esquizofrenia establecido por la Entrevista clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (grupo de los casos).
- Presión intraocular inferior a 20 mmHg.
- Medios ópticos transparentes.
- Ausencia de patologías concomitantes (Ver Criterios de Exclusión)

V.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- Diagnóstico de retraso mental establecido.
- Pacientes de primer episodio psicótico.
- Patología somática con repercusión mental.
- Paciente no colaborador y/o con bajo nivel de conciencia.
- Otros trastornos del eje I
- Pacientes con nivel educativo bajo (analfabetos funcionales).
- Pacientes con patología oftalmológica crónica vascular o inflamatoria como: Glaucoma, Retinopatía diabética, Degeneración macular asociada a la edad, Neuritis óptica, Oclusiones vasculares retinianas, Uveítis, Miopía Magna o Ambliopía.
- Pacientes con antecedente de traumatismo o cirugía ocular como: Desprendimiento de Retina, Membrana Epirretiniana, Agujero Macular, o Queratoplastia.
- Pacientes con una opacidad de medios (secundaria a edema, leucoma corneal, o catarata), que dificultara la adquisición de una señal tomográfica de calidad.
- Pacientes con refracción ocular fuera del rango de 0 a +2 dioptrías esféricas para defectos hipermetrópicos y de 0 a -2 dioptrías esféricas para defectos miópicos.

V.5 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio clínico de los pacientes se realizó en las consultas de Psiquiatría y Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza mediante el siguiente protocolo:

- Datos generales:

- Firma y fecha de consentimiento informado (ver ANEXO I y II) e información verbal sobre los requerimientos del estudio.
- Datos personales: Nombre, edad, fecha de nacimiento y sexo
- Fecha de inclusión en el estudio
- Antecedentes patológicos personales y familiares de ámbito general y ocular
- Tratamientos que recibe el paciente

- Valoración psiquiátrica:

- El diagnóstico de esquizofrenia se confirmó mediante la Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I). Los sujetos control fueron sometidos a un cuidadoso examen para descartar trastornos del eje I. Las entrevistas semiestructuradas se han desarrollado para aumentar la fiabilidad diagnóstica a través de la estandarización del proceso de evaluación, y para aumentar la validez diagnóstica mediante la facilitación de la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV y la indagación sistemática de síntomas que de otra forma podrían pasar desapercibidos. La entrevista semiestructurada (entre una entrevista dirigida y una libre), empieza con preguntas más abiertas, (cuyos contenidos parcialmente predetermina el clínico), apoya la narración del paciente y, posteriormente, dirige el encuentro con preguntas más específicas o cerradas, que consiguen no dejar interrogantes imprescindibles en la identificación y manejo del problema. (Tabla 2).

Fase preliminar	Fase exploratoria	Fase resolutive	Fase final
-recepción empática - Conocer el motivo de Consulta -Evitar el “ya que estoy aquí”, delimitando los motivos de consulta	-Obtener información específica básica: Cómo son los síntomas, localización, intensidad, cronología y evolución - Recoger información específica complementaria: Presencia de patología orgánica o iatrogena, factores desencadenantes: cambios, duelos..., entorno sociofamiliar, antecedentes personales: episodios maníacos, depresiones previas..., situaciones que empeoran o mejoran - Exploración de la esfera psicosocial: Creencias y expectativas, contenido del pensamiento, afectividad, personalidad	-Síntesis y enumeración del (los) problema(s) -Información al paciente de la naturaleza del problema - Comprobación de que ha entendido las explicaciones -Implicación del paciente en la elaboración de un plan diagnóstico-terapéutico: Acuerdos, negociación, pactos	-Toma de precauciones -Acuerdo final -Despedida

Tabla 2: Fases de la entrevista semiestructurada.

- PANSS: Se realizará en el grupo de los sujetos con esquizofrenia. Consta de 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico desde una doble perspectiva: dimensional, que estima la gravedad del síndrome positivo (escala positiva), del negativo (escala negativa), y de la psicopatología general (escala de psicopatología general) del trastorno esquizofrénico; y categorial, que clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto mediante la escala compuesta (ver capítulo IV.5 de introducción y anexo III).
- Otras variables clínicas psiquiátricas de carácter longitudinal. Se realizará en el grupo de los sujetos con esquizofrenia:
 - Duración de la enfermedad (medida en años)
 - Evolución en el tiempo de los parámetros transversales (medido del I al IV):
 - I: Recuperación a lo largo del tiempo
 - II: Estabilización en el nivel inicial
 - III: Deterioro progresivo a lo largo del tiempo
 - IV: Rápido deterioro del nivel inicial de funcionamiento
 - Nivel de funcionamiento premórbido (medido del I al IV):

- I: Muy bueno: nivel de estudios alto, amigos estables, ocupación de tiempo libre, trabajo estable, relaciones afectivas significativas.
 - II: Aceptable: nivel de estudios adecuado a su capacidad, pocos amigos, empleo precario, relaciones significativas escasas, actividad fuera del hogar de forma esporádica.
 - III: Deterioro leve: abandono de estudios o malos resultados, pocos amigos, salidas esporádicas, no toma de iniciativa, sin empleo, pocas actividades fuera del hogar, ausencia de participación en actividades colectivas.
 - IV: Extremadamente deteriorado: fracaso en los estudios, ausencia de amigos, no empleo, no actividades fuera del hogar.
- Número de ingresos (medido del I al IV):
 - I: Sin ingresos o uno muy leve
 - II: Varios ingresos breves
 - III: Varios ingresos de media estancia
 - IV: Un ingreso de larga estancia o múltiples de media estancia
 - Número de crisis: Reagudizaciones sintomáticas (medido del I al IV):
 - I: Ausencia de crisis en los últimos dos años
 - II: Entre una y tres crisis en los dos últimos años
 - III: Crisis frecuentes en los dos últimos años
 - IV: Más de seis crisis en los dos últimos años

- Exploración oftalmológica completa:

- Mejor agudeza visual corregida (escala decimal).
- Presión intraocular registrada mediante tonometría de aplanación de Goldmann (mm Hg).
- Motilidad ocular y reflejos pupilares.
- Examen del segmento anterior mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura.

- Oftalmoscopia indirecta previa midriasis farmacológica con tropicamida al 1%.
- Examen mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).
- Todos los pacientes y controles fueron sometidos a los protocolos “fast Macular Thickness Map” (Mapa de grosor macular), “fast RNFL Thickness (3.4)” (Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina) y “fast optic disc” (Análisis de la excavación de la cabeza del nervio óptico) con el tomógrafo de coherencia óptica de dominio tiempo Stratus (Carl Zeiss, Meditec Inc, USA) por el mismo explorador (LC), escogiéndose en todos los casos una intensidad de señal entre 9 y 10.
 - En el protocolo “Fast RNFL thickness (3.4)” realizamos las siguientes mediciones (todas ellas en micras):
 - Grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, considerando los cuatro cuadrantes.
 - Grosor peripapilar de la CFNR en el cuadrante superior.
 - Grosor peripapilar de la CFNR en el cuadrante inferior.
 - Grosor peripapilar de la CFNR en el cuadrante temporal.
 - Grosor peripapilar de la CFNR en el cuadrante nasal.
 - En el protocolo “Fast optic disc” realizamos las siguientes medidas:
 - Cup/disk area ratio o proporción del área excavación/disco.
 - Cup/disk horizontal ratio o proporción del área horizontal excavación/disco.
 - Cup/disk vertical ratio o proporción del área vertical excavación/disco.
 - VIRA (vertically integrated rim area) o área del anillo integrado vertical (en mm^3).
 - HIRW (horizontally integrated rim width) o ancho horizontal integrado del anillo (en mm^2).
 - Disk area o área del disco óptico (en mm^2).

- Cup area o área de la excavación (en mm²).
- Rim area o área del anillo (en mm²).

- En el protocolo “Fast Macular Thickness” realizamos las siguientes medidas:
 - Grosor foveal central en un perímetro de 1 mm.
 - Grosor foveal entre 1 y 3 mm del centro foveal o anillo interno (micras).
 - Grosor foveal entre 3 y 6 mm del centro foveal o anillo externo (micras).
 - TIM (temporal inner macula) o grosor macular temporal interno (micras).
 - SIM (Superior inner macula) o grosor macular superior interno (micras).
 - NIM (Nasal inner macula) o grosor macular nasal interno (micras).
 - IIN (Inferior inner macula) o grosor macular inferior interno (micras).
 - TOM (Temporal outer macula) o grosor macular temporal externo (micras).
 - SOM (Superior outer macula) o grosor macular superior externo (micras).
 - NOM (Nasal outer macula) o grosor macular nasal externo (micras).
 - IOM (inferior outer macula) o grosor macular inferior externo (micras).
 - Volumen macular total (mm³).

La prueba se llevó a cabo en ambos ojos, primero en el ojo derecho y, a continuación, en el ojo izquierdo, salvo en aquellos casos en que alguno de los ojos cumplía criterios de exclusión. Todas las mediciones fueron llevadas a cabo bajo las mismas condiciones de midriasis farmacológica tras instilación de un colirio de tropicamida al 1%.

V.6 MÉTODO ESTADÍSTICO

Los datos se han analizado mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

En primer lugar se realiza la estadística descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas para el grupo control y el grupo de pacientes esquizofrénicos.

Los valores se presentan como media \pm desviación estándar (DE). El grosor de la CFNR peripapilar y macular se expresan en micras (μm) y el volumen macular se expresa en milímetros cúbicos (mm^3).

Se verificó el ajuste de las diferentes variables cuantitativas a una distribución normal mediante el test de normalidad de Kolmogoroff-Smirnoff.

Tras comprobar la normalidad y homogeneidad de las varianzas, para analizar las diferencias entre las distintas variables cuantitativas entre ambos grupos de ojos estudiados (pacientes afectados de esquizofrenia y controles sanos) utilizamos el estadístico t de Student para dos muestras independientes.

Con el fin de evaluar si existe una correlación estadísticamente significativa entre las diferentes variables psiquiátricas y los distintos parámetros retinianos, medidos mediante OCT, utilizamos el coeficiente de correlación lineal de Pearson cuando las variables estudiadas siguen una distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman en caso de que las variables no se ajusten a una distribución normal.

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

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

VI.1 ANÁLISIS DE LA AGUDEZA VISUAL ENTRE AMBOS GRUPOS

Si se realiza el análisis considerando la agudeza visual mejor corregida, se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Grupo		<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
<i>Agudeza visual</i>	<i>Control</i>	60	1,00	,02
	<i>Caso</i>	58	,99	,02

Tabla 3: Valores de agudeza visual mejor corregida.

Se observa que la agudeza visual mejor corregida media de los pacientes del grupo Control es ligeramente superior (en 1 centésima) a la de los del grupo de pacientes afectados de esquizofrenia.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba *t* de Student, obteniéndose una significación de 0,317; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la agudeza visual* se refiere.

VI.2 ANÁLISIS DE LA VARIABLE EDAD EN AMBOS GRUPOS

Para proceder a la comparación de la edad entre los dos grupos de individuos, en primer lugar se calculan estadísticos de tendencia central y de dispersión de la edad en cada grupo, obteniéndose lo siguiente:

Grupo		N	Media	DE
Edad	Control	60	44,5	10,9
	Caso	60	45,1	10,4

Tabla 4: Distribución de la variable edad en ambos grupos.

Se observa que la media de edad de los pacientes del grupo Control es ligeramente inferior (en aproximadamente 7 meses) a la del grupo de casos.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = -0,29$, con una significación de 0,771; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *la edad de los pacientes del grupo Control y del grupo Caso no difiere significativamente*.

En el siguiente gráfico se representan las medias de edad de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

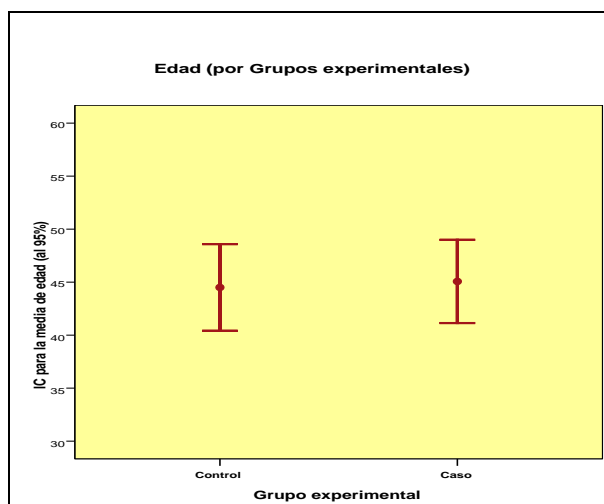


Gráfico 1: Intervalos de confianza (IC) para las medias de edad de ambos grupos

Se observa que ambos intervalos coinciden en la mayoría de sus puntos, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.3 ANÁLISIS DE LA VARIABLE SEXO EN AMBOS GRUPOS

Para comprobar la homogeneidad o no de la variable sexo en cada uno de los grupos, en primer lugar, se confecciona la tabla de frecuencias conjunta de ambas variables.

		Grupo experimental		Total	
		Control	Caso		
Sexo	Hombre	N	44	46	90
		% de fila	48,9%	51,1%	100,0%
		% de col.	73,3%	76,7%	75,0%
	Mujer	N	16	14	30
		% de fila	53,3%	46,7%	100,0%
		% de col.	26,7%	23,3%	25,0%
Total	N	60	60	120	
	% de fila	50,0%	50,0%	100,0%	
	% de col.	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 5: Distribución porcentual por sexo en ambos grupos.

Analizando los porcentajes de fila, con vistas a comparar los perfiles de Grupo en cada sexo, se comprueba que los valores en ambas categorías son semejantes. Así, mientras los hombres se reparten en los grupos en una proporción 48'9%-51'1%, en las mujeres es 53'3%-46'7%; es decir, hay una diferencia de apenas un 4'4%.

En segundo lugar, para comprobar si esa diferencia porcentual es lo suficientemente grande como para que sea considerada significativa, se realiza la prueba Chi-cuadrado, obteniéndose un valor del estadístico de 0,178 y una significación del mismo de 0,673, que nos lleva a afirmar, con un nivel de confianza del 95%, que *no hay diferencias significativas en la composición de los grupos experimentales en cuanto a su distribución por sexo.*

En el siguiente gráfico se aprecia mejor la semejanza de ambos perfiles:

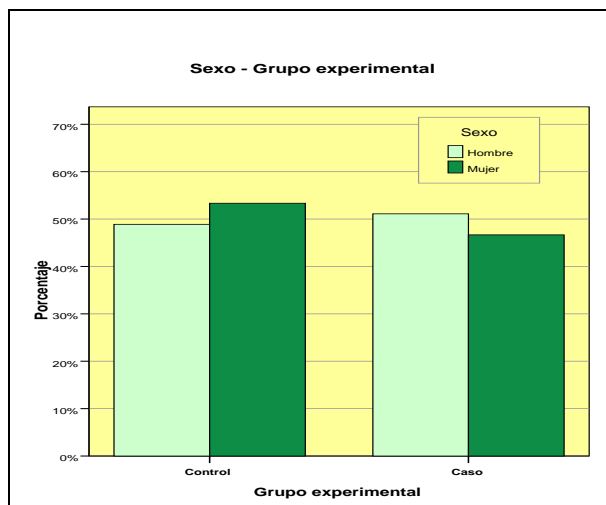


Gráfico 2: Distribución porcentual de ambos grupos según la variable sexo.

VI.4 ANÁLISIS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando la presión intraocular, se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Grupo		N	Media	DE
Presión intraocular	Control	60	14,8	1,7
	Caso	58	15,9	1,2

Tabla 6: Valores de Presión intraocular.

Se observa que la presión intraocular media de los pacientes del grupo Caso es superior (en 1'1 puntos) a la del grupo Control.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = -4'06$ y una significación menor de 0,001; lo que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que **los pacientes**

afectos de esquizofrenia presentan una presión intraocular significativamente superior a la de los del grupo Control.

En el siguiente gráfico se representan las medias de la presión intraocular de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

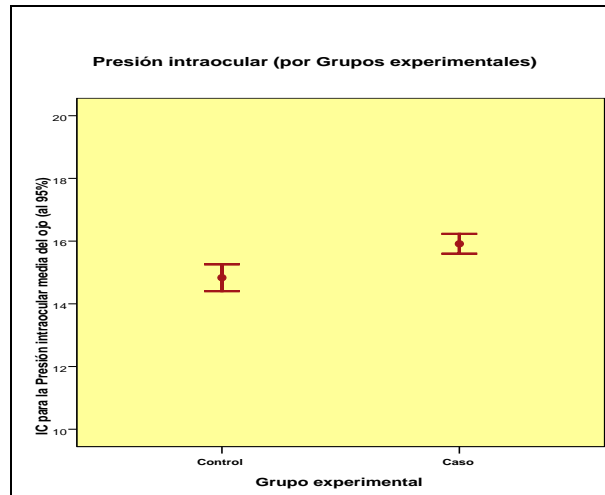


Gráfico 3: IC para la presión intraocular media.

Se observa, de nuevo, que los intervalos de los grupos apenas presentan puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.5 ANÁLISIS DEL GROSOR MEDIO A NIVEL PERIPAPILAR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN AMBOS GRUPOS

Considerando el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares, se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
	Grupo	N	Media	DE
Capa de fibras nerviosas de la retina total	Control	60	102,9	10,9
	Caso	58	95,1	15,0

Tabla 7: Valores de grosor medio de la CFNR a nivel peripapilar.

Se observa que el grosor medio peripapilar de la capa de fibras nerviosas de los pacientes del grupo Control es mayor (en 7'8 puntos) que el del grupo de pacientes afectos de esquizofrenia.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba de la t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 3'25$ y una significación de 0,002, con lo que se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que ***los pacientes con esquizofrenia muestran una significativa reducción en el grosor peripapilar de la CFNR respecto al grupo control.***

En el siguiente gráfico se representan las medias del grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

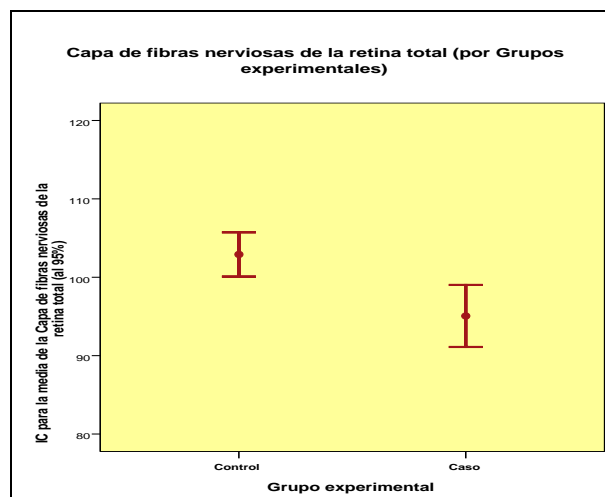


Gráfico 4: IC para el grosor medio de la CFNR.

Se observa que ambos intervalos apenas presentan puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.5.1 ANÁLISIS DEL SECTOR SUPERIOR DE LA CFNR PERIPAPILAR EN AMBOS GRUPOS

Considerando sólo el grosor de la capa de fibras nerviosas, sector superior, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Capa de fibras nerviosas de la retina sector superior	Control	60	126,1	15,7
	Caso	58	116,1	20,3

Tabla 8: Valores del grosor peripapilar de la CFNR en el sector superior.

Se observa que el grosor peripapilar medio de la capa de fibras nerviosas, sector superior, de los pacientes del grupo Control es mayor (en 10'0 puntos) a la de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba *t* de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 3'00$. Como la significación es de 0,003, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan un grosor de la capa de fibras nerviosas en el sector superior significativamente menor que el del grupo Control*.

En el siguiente gráfico se representan las medias del grosor peripapilar de la capa de fibras nerviosas de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

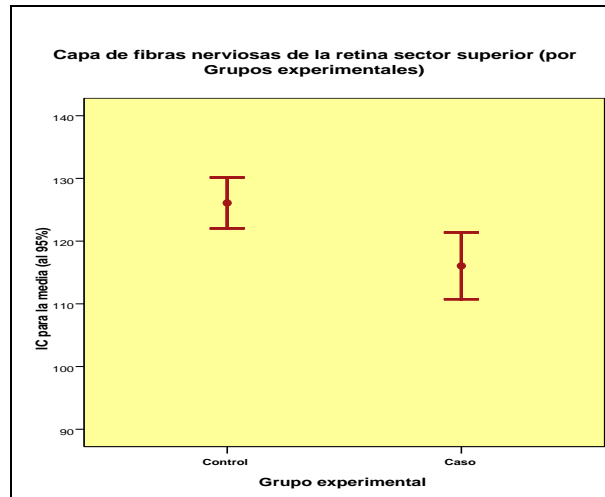


Gráfico 5: IC para el grosor del sector superior CFNR.

Se observa, de nuevo, que los intervalos apenas presentan puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.5.2 ANÁLISIS DEL SECTOR INFERIOR DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS

Si se realiza un análisis similar al anterior; pero, considerando sólo el grosor de la capa de fibras nerviosas, sector inferior, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Capa de fibras nerviosas de la retina sector inferior	Control	60	131,7	20,0
	Caso	58	120,7	26,3

Tabla 9: Valores de grosor sector inferior CFNR.

Se observa que el grosor medio de la capa de fibras nerviosas, sector inferior, de los pacientes del grupo Control es mayor (en 11'0 puntos) a la de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'57$. Como la significación es $0'011$, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *el grosor medio de la capa de fibras nerviosas en el sector inferior de los pacientes del grupo de pacientes esquizofrénicos es significativamente menor que el del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias del grosor del sector inferior de la capa de fibras nerviosas de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

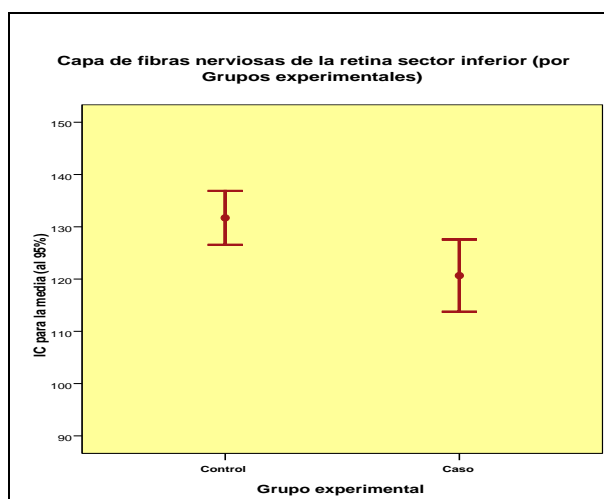


Gráfico 6: IC para el grosor del sector inferior CFNR.

Se observa que los intervalos apenas presentan puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.5.3 ANÁLISIS DEL SECTOR NASAL DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando sólo el grosor de la capa de fibras nerviosas, sector nasal, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Capa de fibras nerviosas de la retina sector nasal	Control	60	81,2	14,4
	Caso	58	72,9	21,9

Tabla 10: Valores de grosor sector nasal CFNR.

Se observa que el grosor medio de la capa de fibras nerviosas, sector nasal, de los pacientes del grupo Control es mayor (en 8'3 puntos) que el de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'44$. Como la significación es de 0'017, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *el grosor medio de la capa de fibras nerviosas en el sector nasal del grupo Caso es significativamente menor que el del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de la capa de fibras nerviosas de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

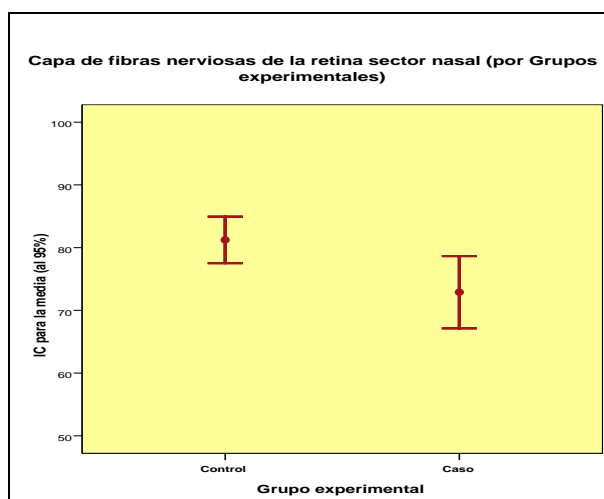


Gráfico 7: IC para sector nasal CFNR.

Se observa, de nuevo, que los intervalos de ambos ojos apenas presentan puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.5.4 ANÁLISIS DEL SECTOR TEMPORAL DE LA CFNR ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando sólo el grosor de la capa de fibras nerviosas, sector temporal, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Capa de fibras nerviosas de la retina sector temporal	Control	60	73,4	10,7
	Caso	58	69,9	13,5

Tabla 11: Valores de grosor sector temporal CFNR.

Se observa que el grosor de la capa de fibras nerviosas, sector temporal, de los pacientes del grupo Control es ligeramente mayor (en 3'5 puntos) a la de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 1'55$. Como la significación resulta ser 0'124, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que ***no hay diferencias significativas en el grosor de la capa de fibras nerviosas en el sector temporal de ambos grupos experimentales.***

En el siguiente gráfico se representan las medias de la capa de fibras nerviosas de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

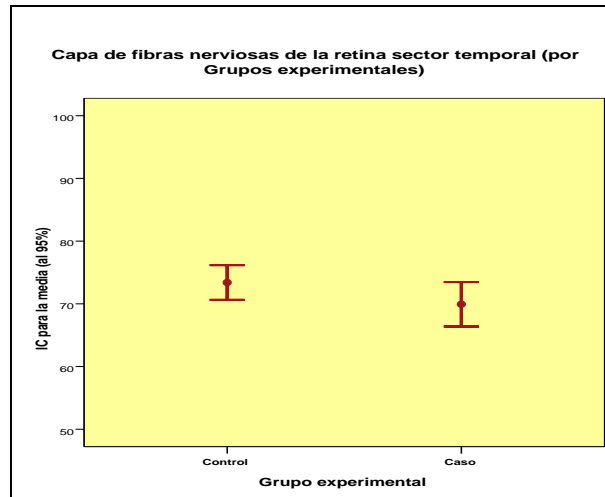


Gráfico 8: IC para grosor sector temporal CFNR.

Se observa que los intervalos de los dos grupos presentan bastantes puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.6 ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS DEL NERVIÓ ÓPTICO ENTRE AMBOS GRUPOS

VI.6.1 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN TOTAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA EXCAVACIÓN/DISCO)

Considerando la medición, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Excavación total	Control	60	,26	,27
	Caso	58	,41	,30

Tabla 12: Valores de excavación total.

Se observa que la excavación media de los pacientes del grupo Control es inferior (en 15 centésimas) a la de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de contraste de $t = -2,91$. Como el valor de significación ha sido de $0,004$, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan una excavación total del NO significativamente superior a la de los del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

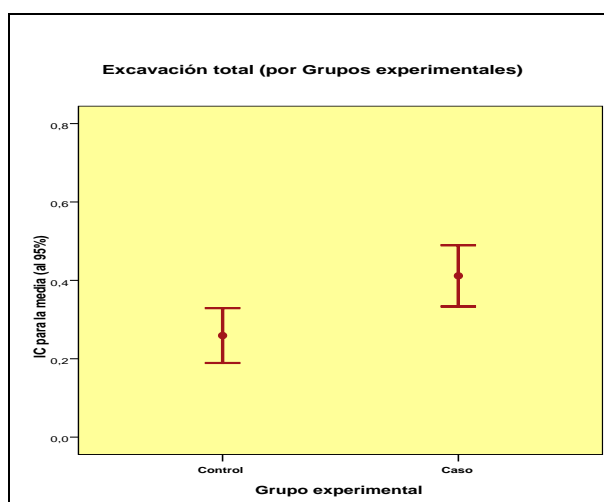


Gráfico 9: IC para excavación total.

Se observa que los intervalos apenas presentan puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.6.2 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN HORIZONTAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA HORIZONTAL EXCAVACIÓN/DISCO)

Considerando la medición de esta característica, se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Excavación horizontal	Control	60	,48	,23
	Caso	58	,63	,24

Tabla 13: Valores de excavación horizontal.

Se observa que la excavación horizontal media de los pacientes del grupo Control es inferior a la de los del grupo Caso (en 15 centésimas).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de contraste de $t = -3,62$. Como la significación que se obtiene es menor que 0,001, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan una excavación horizontal media significativamente superior a la de los del grupo Control*.

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

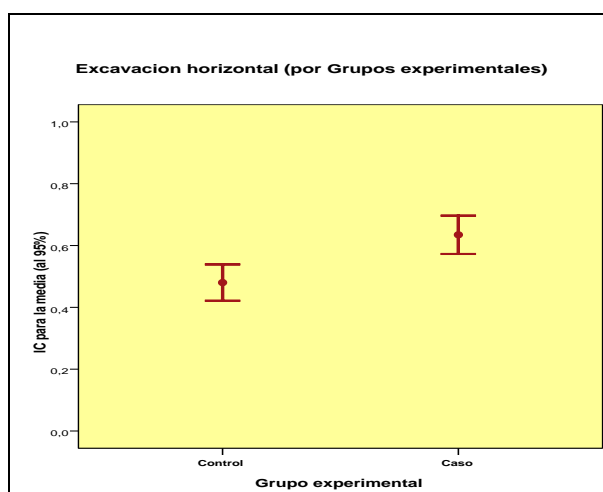


Gráfico 10: IC para excavación horizontal OD.

Se observa que los intervalos no presentan puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.6.3 ANÁLISIS DE LA EXCAVACIÓN VERTICAL ENTRE AMBOS GRUPOS (RELACIÓN DEL ÁREA VERTICAL EXCAVACIÓN/DISCO)

Considerando la medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Excavación vertical	Control	60	,44	,23
	Caso	58	,56	,24

Tabla 14: Valores de excavación vertical.

Se observa que la excavación vertical media de los pacientes del grupo Control es inferior a la de los del grupo Caso (en 12 centésimas).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de contraste de $t = -2,89$. Como la significación es de 0,005, se puede afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan una excavación vertical media significativamente superior a la de los del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias en ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

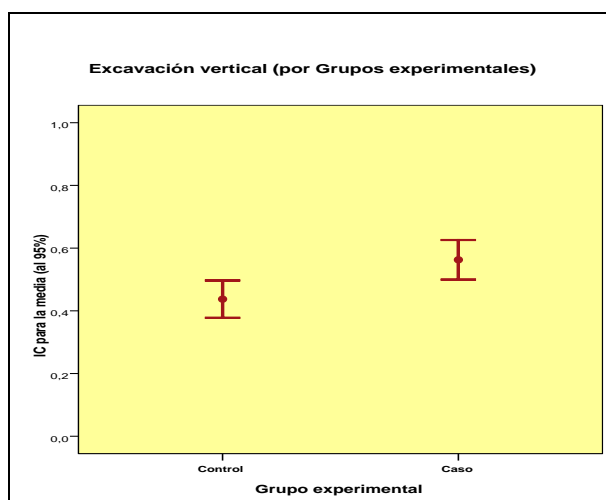


Gráfico 11: IC para excavación vertical.

Se observa, de nuevo, que los intervalos no presentan puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.6.4 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL ANILLO INTEGRADO VERTICAL (VIRA) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición, se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Vertically integrated rim area	Control	60	,73	,43
	Caso	58	,71	,67

Tabla 15: Valores de VIRA.

Se observa que la “Vertically integrated rim area” media de los pacientes del grupo Control es tan sólo dos centésimas superior a la de los del grupo Caso.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 0'21$, con una significación de $0'831$; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del*

grupo Control presentan una “Vertically integrated rim area” media que no difiere significativamente de la de los pacientes afectados de esquizofrenia.

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

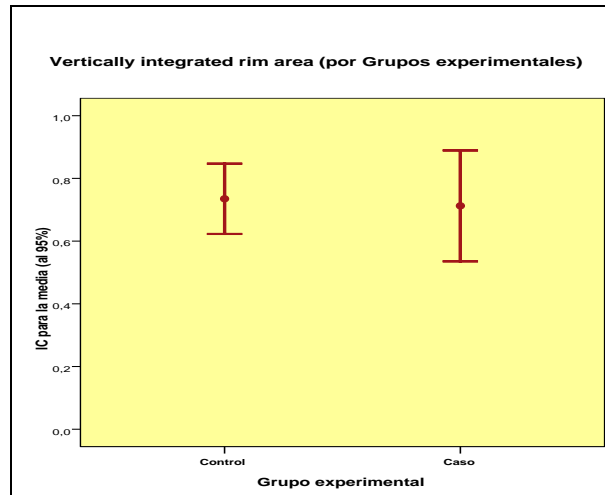


Gráfico 12: IC para VIRA.

Se observa que los intervalos del grupo Control están comprendidos dentro de los valores de los intervalos del grupo Caso, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.6.5 ANÁLISIS DEL ANCHO HORIZONTAL INTEGRADO DEL ANILLO (HIRW) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Horizontally integrated rim width	Control	60	1,94	,33
	Caso	58	1,83	,44

Tabla 16: Valores de HIRW.

Se observa que las “Horizontally integrated rim width” medias de los pacientes del grupo Control son superiores a las de los pacientes afectados de esquizofrenia (aunque, tan sólo por once centésimas).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 1'50$, con una significación de $0'136$, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan una “Horizontally integrated rim width” media que no difiere significativamente de la de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

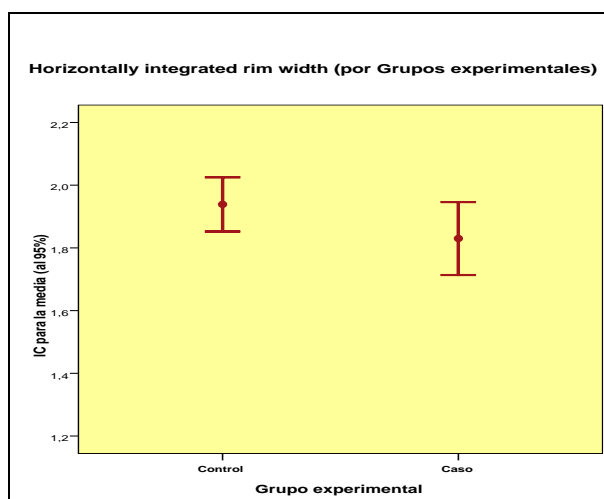


Gráfico 13: IC para HIRW.

Se observa que los intervalos de ambos grupos presentan muchos valores comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.6.6 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL DISCO ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Área del disco óptico	Control	60	2,76	,56
	Caso	58	2,86	,61

Tabla 17: Valores del Área del disco.

Se observa que el Área del disco óptico medio de los pacientes del grupo Control es inferior al de los del grupo de pacientes afectados de esquizofrenia, con una diferencia de 10 centésimas.

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = -0,96$, con una significación de $0,340$, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan un Área del disco óptico medio que no difiere significativamente del de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

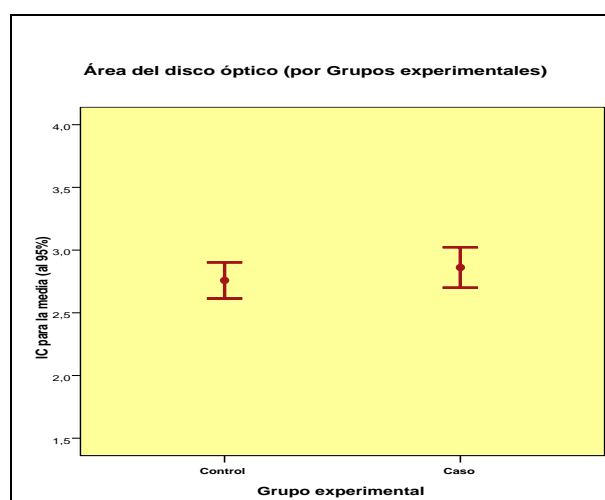


Gráfico 14: IC para área del disco.

Se observa, de nuevo, que los intervalos de ambos grupos tienen muchos valores coincidentes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.6.7 ANÁLISIS DEL ÁREA DE LA EXCAVACIÓN ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
	Grupo	N	Media	DE
Área de excavación	Control	60	,71	,78
	Caso	58	1,21	1,05

Tabla 18: Valores del Área de excavación.

Se observa que el Área de excavación medio de los pacientes del grupo Control es inferior al de los del grupo Caso (en 50 centésimas).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = -2,93$, con una significación de 0,004, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan un Área de excavación media significativamente mayor al de los del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de cada grupo con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

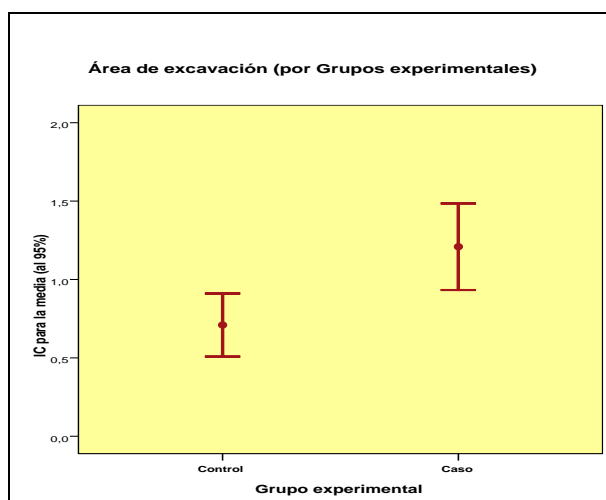


Gráfico 15: IC para área de excavación.

Se observa que hay muy pocos puntos comunes en los intervalos de ambos grupos, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.6.8 ANÁLISIS DEL ÁREA DEL ANILLO ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Área del anillo	Control	60	2,05	,89
	Caso	58	1,65	,97

Tabla 19: Área del anillo.

Se observa que el Área media del anillo de los pacientes del grupo Control es superior al de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 40 centésimas).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2,32$, con una significación de $0,022$, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados*

de esquizofrenia presentan un Área media del anillo significativamente inferior al de los del grupo Control.

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

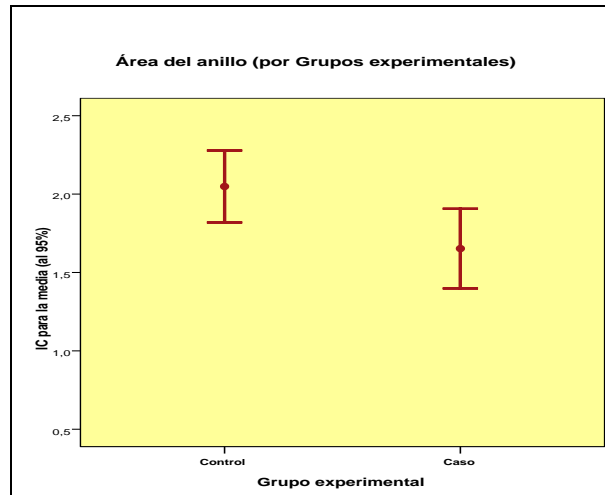


Gráfico 16: IC para área del anillo.

Se observa que hay pocos valores comunes en los intervalos de ambos grupos, lo que confirma que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.7 ANÁLISIS DE LAS MEDIDAS DE LA MÁCULA ENTRE AMBOS GRUPOS

VI.7.1 ANÁLISIS DEL GROSOR FOVEAL CENTRAL ENTRE AMBOS GRUPOS

Si se realiza un análisis similar al anterior; se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor foveal	Control	60	205,3	20,7
	Caso	58	198,2	20,9

Tabla 17: Valores del grosor foveal.

Se observa que el grosor foveal medio de los pacientes del grupo Control es superior al de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 7'1 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 1'86$, con una significación de 0'066, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control no presentan un grosor foveal significativamente diferente del de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

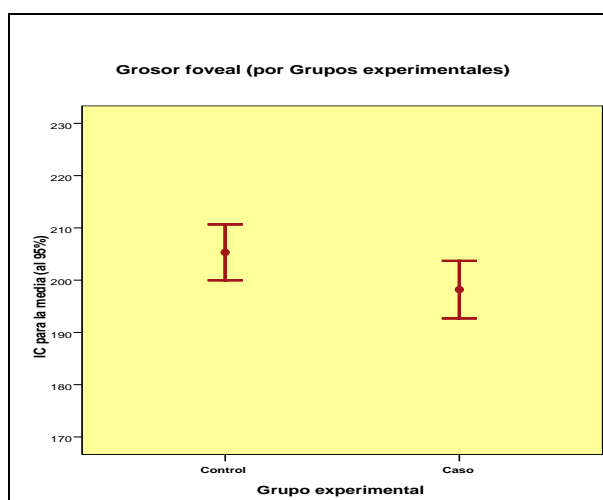


Gráfico 18: IC para grosor foveal.

Se observa que hay bastantes valores comunes a los dos intervalos, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.7.2 ANÁLISIS DEL GROSOR DEL ANILLO INTERNO ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor anillo interno	Control	60	274,9	16,0
	Caso	58	260,2	27,8

Tabla 21: Valores del grosor anillo interno.

Se observa que el Grosor medio del anillo interno de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectos de esquizofrenia (en 14'7 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 3'49$, con una significación de 0'001, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes con esquizofrenia presentan un Grosor del anillo interno significativamente menor que el de los pacientes del grupo control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

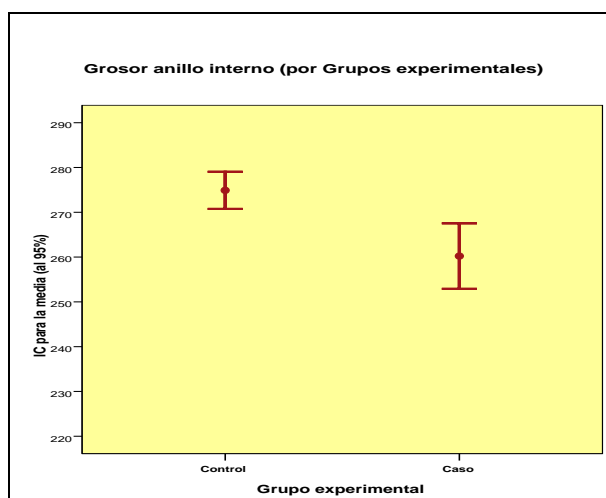


Gráfico 19: IC para grosor anillo interno.

Se observa que no hay puntos comunes entre los dos intervalos, que confirma que la diferencia es significativa.

VI.7.3 ANÁLISIS DEL GROSOR DEL ANILLO EXTERNO ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
<i>Grosor anillo externo</i>	<i>Control</i>	60	238,4	14,2
	<i>Caso</i>	58	233,6	20,5

Tabla 22: Valores del grosor del anillo externo.

Se observa que el Grosor medio del anillo externo de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 4'8 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 1'48$, con significación de $0'142$,

que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan un Grosor del anillo externo que no es significativamente diferente del de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

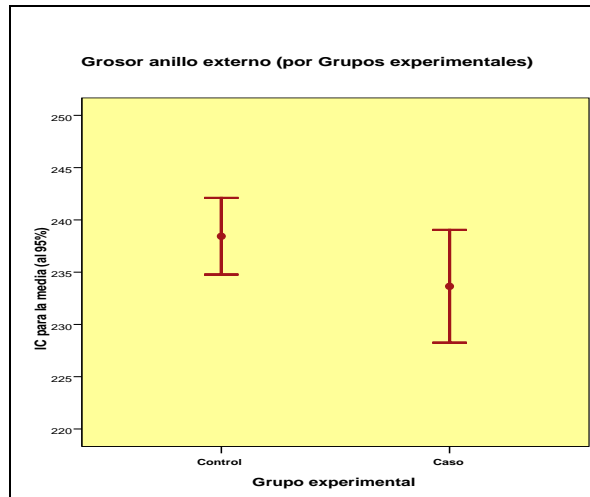


Gráfico 20: IC para grosor de anillo externo.

Se observa que ambos intervalos presentan muchos puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.7.4 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR TEMPORAL INTERNO (TIM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular temporal interno	Control	60	264,0	15,1
	Caso	58	252,2	26,7

Tabla 23: Valores del grosor de TIM.

Se observa que el Grosor macular temporal interno medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 11'8 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'95$ y una significación de $0'004$, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes con esquizofrenia presentan un Grosor macular temporal interno significativamente menor que el de los pacientes del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

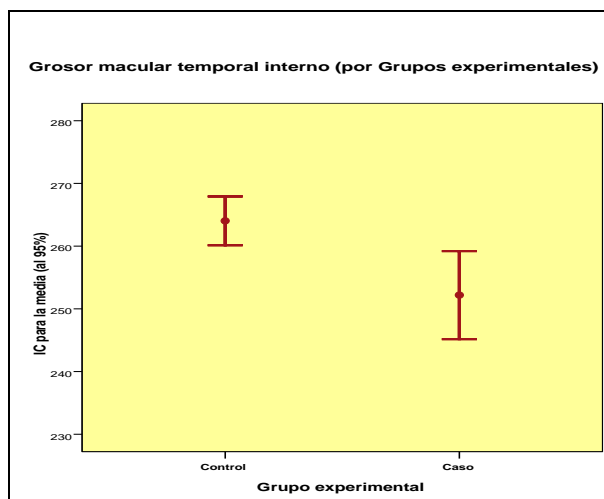


Gráfico 21: IC para grosor de TIM.

Se observa que hay pocos puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias es estadísticamente significativa.

VI.7.5 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR SUPERIOR INTERNO (SIM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular superior interno	Control	60	277,5	17,5
	Caso	58	266,7	23,7

Tabla 24: Valores del grosor de SIM.

Se observa que el Grosor macular superior interno medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 10'8 puntos)

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'82$, con una significación de 0'006, que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes con esquizofrenia presentan un Grosor macular superior interno significativamente inferior al de los pacientes del grupo Control.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

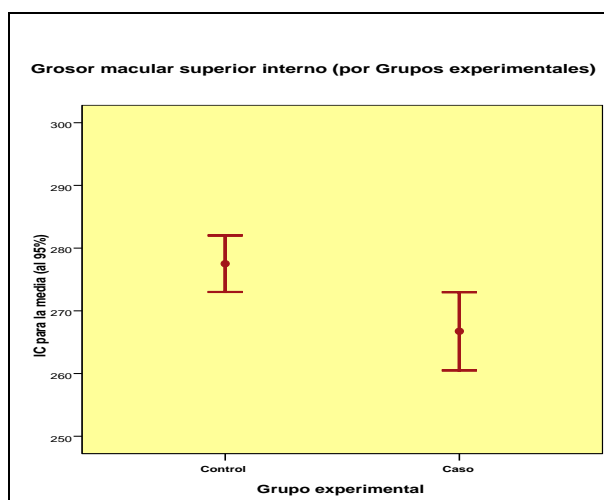


Gráfico 22: IC para grosor de SIM.

Se observa que los puntos comunes de ambos intervalos son escasos, confirmando la significación de la diferencia.

VI.7.6 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR NASAL INTERNO (NIM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular nasal interno	Control	60	279,1	17,6
	Caso	58	264,0	33,0

Tabla 25: Valores del grosor de NIM.

Se observa que el Grosor macular nasal interno medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 15'1 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 3'08$, con una significación de 0'003; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes con*

esquizofrenia presentan un Grosor macular nasal interno significativamente menor que el de los controles sanos.

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

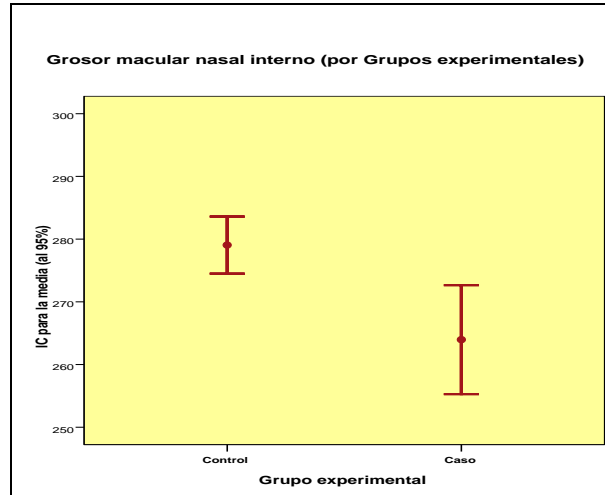


Gráfico 23: IC para grosor de NIM.

Se observa que no hay puntos en común entre los dos intervalos, lo que evidencia que la diferencia entre las medias es significativa.

VI.7.7 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR INFERIOR INTERNO (IIM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Si se realiza un análisis similar al anterior se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular inferior interno	Control	60	276,4	18,5
	Caso	58	261,0	32,7

Tabla 26: Valores del grosor de IIM.

Se observa que el Grosor macular inferior interno medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectos de esquizofrenia (en 15'4 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 3'18$, con una significación de 0'002; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectos de esquizofrenia presentan un Grosor macular inferior interno que es significativamente menor que el del grupo de los Controles.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

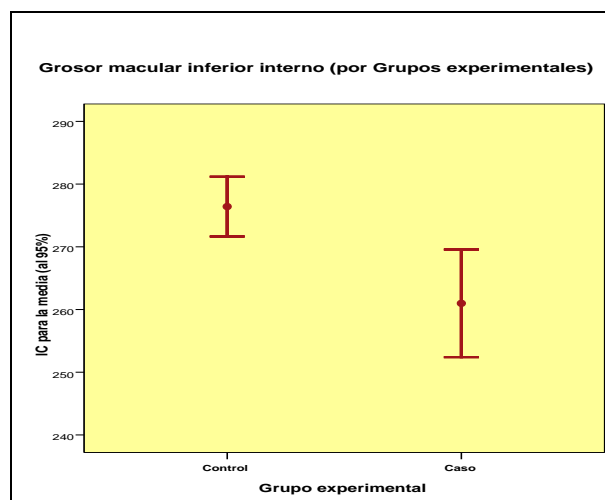


Gráfico 24: IC para grosor de IIM.

Se observa, de nuevo, que no coinciden los intervalos en ningún valor, confirmando que la diferencia es significativa.

VI.7.8 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR TEMPORAL EXTERNO (TOM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando la medición, se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular temporal externo	Control	60	220,0	13,2
	Caso	58	215,5	22,1

Tabla 27: Valores del grosor de TOM.

Se observa que el Grosor macular temporal externo medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (por 4'5 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 1'34$, con una significación de 0'185; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan un Grosor macular temporal externo que no difiere significativamente del que presentan los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

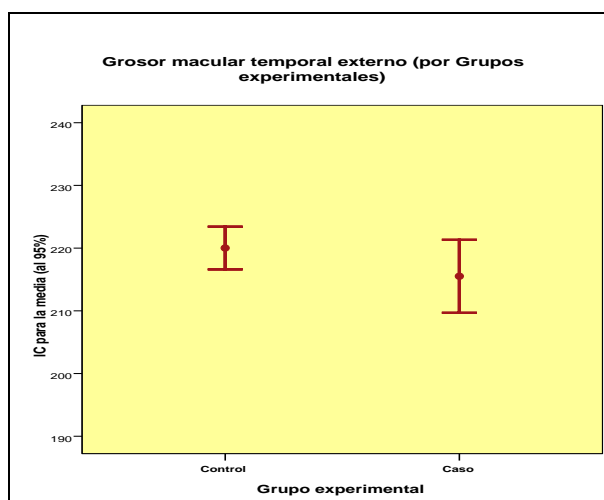


Gráfico 25: IC para el grosor de TOM.

Se observa que los intervalos presentan muchos puntos comunes lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.7.9 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR SUPERIOR EXTERNO (SOM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular superior externo	Control	60	241,2	16,5
	Caso	58	238,0	19,4

Tabla 28: Valores del grosor de SOM.

Se observa que el Grosor macular superior externo medio de los pacientes del grupo Control es ligeramente mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (tan sólo se diferencian en 3'2 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 0'96$, con una significación de $0'341$; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan un Grosor macular superior externo que no difiere significativamente del de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

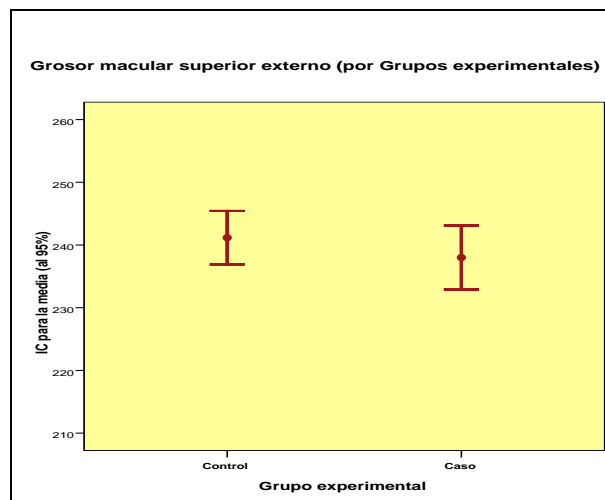


Gráfico 26: IC para el grosor de SOM.

Se observa que ambos intervalos son muy semejantes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.7.10 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR NASAL EXTERNO (NOM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Si se realiza un análisis similar al anterior; se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular nasal externo	Control	60	260,1	16,8
	Caso	58	250,6	27,2

Tabla 29: Valores del grosor de NOM.

Se observa que el Grosor macular nasal externo medio de los pacientes del grupo Control es mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 9'5 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'29$, con una significación de 0'024; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan un Grosor macular nasal externo significativamente menor que el de los controles sanos.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

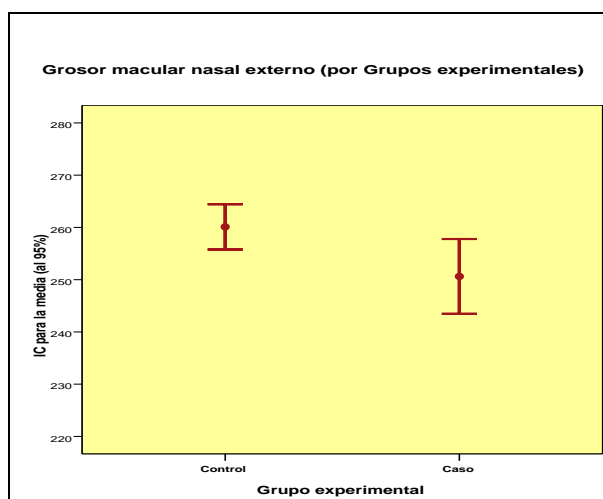


Gráfico 27: IC para el grosor de NOM.

Se observa que hay pocas coincidencias entre los intervalos, confirmando la significatividad de la diferencia.

VI.7.11 ANÁLISIS DEL GROSOR MACULAR INFERIOR EXTERNO (IOM) ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen, en primer lugar, los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
Grupo		N	Media	DE
Grosor macular inferior externo	Control	60	230,1	15,1
	Caso	58	227,3	19,8

Tabla 30: Valores del grosor de IOM.

Se observa que el Grosor macular inferior externo medio de los pacientes del grupo Control es ligeramente mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (con una diferencia de tan sólo 2'8 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 0'86$, con una significación de 0'116; que llevan a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes del grupo Control presentan un Grosor macular inferior externo que no difiere significativamente del de los pacientes afectados de esquizofrenia.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

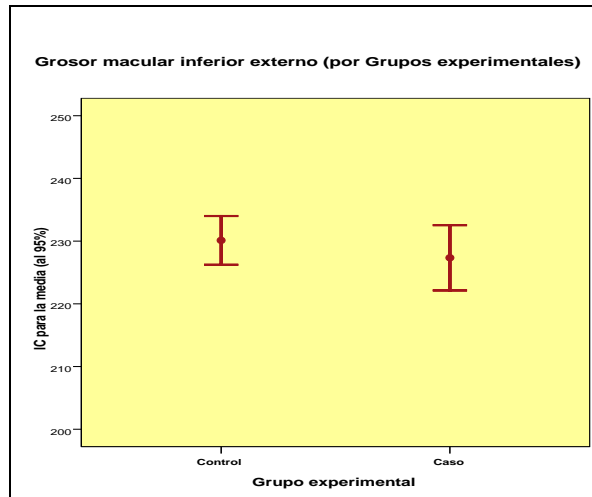


Gráfico 28: IC para el grosor de IOM

Se observa que los intervalos presentan muchos puntos comunes, lo que evidencia que la diferencia entre las medias no es significativa.

VI.7.12 ANÁLISIS DEL VOLUMEN MACULAR TOTAL ENTRE AMBOS GRUPOS

Considerando esta medición se obtienen los siguientes valores de los estadísticos:

Estadísticos de grupo				
	Grupo	N	Media	DE
Volumen macular total	Control	60	6,96	,40
	Caso	58	6,72	,59

Tabla 31: Valores del volumen macular total.

Se observa que el volumen macular total medio de los pacientes del grupo control es ligeramente mayor que el de los pacientes afectados de esquizofrenia (en 0’24 puntos).

Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realiza la prueba t de

Student, obteniéndose un valor del estadístico de $t = 2'58$, con una significación de $0'011$; que lleva a afirmar (con un nivel de confianza del 95%) que *los pacientes afectados de esquizofrenia presentan un Volumen macular total que es significativamente menor que el de los controles sanos.*

En el siguiente gráfico se representan las medias de ambos grupos con sus respectivos intervalos de confianza (al 95% de confianza).

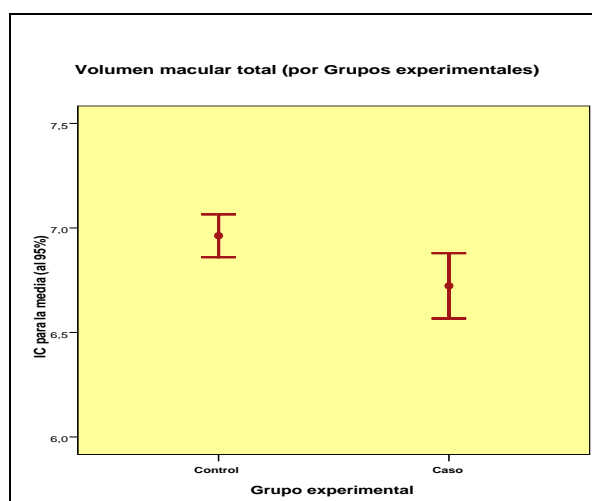


Gráfico 29: IC para el volumen macular total.

Se observa que hay muy pocos puntos de coincidencia entre los dos intervalos, confirmando la significatividad de la diferencia de medias.

VI.7.13 CORRELACIÓN ENTRE EL GROSOR PERIPAPILAR DE LA CFNR Y LAS DIFERENTES VARIABLES PSIQUIÁTRICAS

VI.7.13.1 CFNR Y LA ESCALA PANSS

ESCALA POSITIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala positiva no siguen una distribución normal, empleamos el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar. Se observa lo siguiente:

ITEMS ESCALA POSITIVA	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P TOTAL
rho*	0,000	0,104	-0,119	0,174	0,007	0,048	0,163	0,043
p-valor	0,999	0,435	0,372	0,192	0,960	0,722	0,221	0,750

Tabla 32: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y escala positiva de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Los valores de cada casilla representan, respectivamente, el coeficiente de correlación y el nivel de significación estadística (o p-valor). Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,000 (en P1), hasta un máximo de 0,174 (en P4). Estos valores indican que *las relaciones son de intensidad nula-baja (habiendo alguna relación inversa), sin resultar ninguna de ellas significativa desde un punto de vista estadístico.*

ESCALA NEGATIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala negativa no se ajustan a una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor peripapilar medio de la capa de fibras nerviosas de la retina. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA NEGATIVA	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N TOTAL
rho*	0,300	0,356	0,270	0,269	0,161	0,296	0,328	0,340
p-valor	0,122	0,116	0,141	0,241	0,227	0,124	0,112	0,109

Tabla 33: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y escala negativa de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,161 (con N5), hasta un máximo de 0,356 (con N2). Estos valores indican que *las relaciones son de intensidad media-baja, sin resultar ninguna de ellas significativa desde un punto de vista estadístico.*

ESCALA DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

Tras comprobar que las variables relativas a la escala de psicopatología general no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para verificar si existe una relación entre dichas variables y el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG1	PG2	PG3	PG4	PG5	PG6	PG7	PG8	PG9
	rho*	0,083	0,252	0,286	0,407	0,077	0,233	0,207	0,247	0,116
	p-valor	0,537	0,056	0,129	0,102	0,567	0,079	0,120	0,062	0,386
ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG10	PG11	PG12	PG13	PG14	PG15	PG16	PG TOTAL	
	rho*	-0,007	-0,031	0,070	0,173	0,207	0,199	0,263	0,218	
	p-valor	0,958	0,819	0,601	0,195	0,119	0,135	0,146	0,100	

Tabla 34: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y escala de psicopatología general de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,007 (en PG10) y un máximo de 0,407 (en PG4). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad media-baja (siendo dos de ellas inversas), *sin resultar ninguna de ellas significativa desde un punto de vista estadístico.*

VI.7.13.2 CFNR Y ESCALA COMPUESTA

Tras comprobar que la variable relativa a la Escala Compuesta sigue una distribución normal, se decide aplicar el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y las relativas al grosor medio y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar obteniéndose lo siguiente:

ESCALA COMPUESTA	GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
r^*	-0,199	-0,155	-0,139	-0,422	0,299
p-valor	0,134	0,244	0,298	0,001	0,122

Tabla 35: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y escala compuesta de PANSS.

* r : Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,139 (en el sector inferior) y un máximo de 0,422 (en el sector nasal). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad media-baja, siendo la mayoría de ellas inversas, y resultando una de ellas significativa (al 95%) (resaltada en gris).

Es decir, *los pacientes que presentaron una predominancia positiva en la escala compuesta, presentaron un menor grosor en el cuadrante nasal de la CFNR siendo esta correlación inversa y significativa.*

VI.7.13.3 CFNR Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)

Tras comprobar que la variable años de enfermedad se distribuye normalmente, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y las relativas al grosor medio y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, obteniéndose lo siguiente:

DURACIÓN ENFERMEDAD	GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
r*	-0,236	-0,158	-0,184	-0,414	0,120
p-valor	0,074	0,235	0,168	0,001	0,371

Tabla 36: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y duración de la enfermedad en años.

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Podemos apreciar que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,120 (en el sector temporal) y un máximo de 0,414 (en valor absoluto) (en el sector nasal). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad media-baja (siendo la mayoría de ellas inversas), y resultando significativas (al 95%) sólo en el sector nasal (resaltada en gris). Es decir, se observó que *cuantos más años lleva un paciente sufriendo la enfermedad, más disminuido se encuentra el grosor del cuadrante nasal de la CFNR*.

VI.7.13.4 CFNR Y EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LOS PARÁMETROS TRANSVERSALES

Tras comprobar que la variable Evolución en el tiempo (puntuada del I al IV) no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y las relativas al grosor medio y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina, obteniéndose lo siguiente:

EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO PARÁMETROS TRANSVERSALES	GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
ρ*	-0,034	-0,175	0,081	-0,016	0,050
p-valor	0,799	0,189	0,547	0,908	0,711

Tabla 37: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y variable evolución en el tiempo de parámetros transversales.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,016 (en el sector nasal) y un máximo de 0,175 (en valor absoluto) (en el sector superior). Estos valores indican que *las relaciones son de intensidad muy baja* (siendo tres de ellas inversas), y *no resultando ninguna de ellas significativa* (al 95%).

VI.7.13.5 CFNR Y NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO

Tras comprobar que la variable nivel de funcionamiento premórbido (puntuada del I al IV) no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y las relativas al grosor medio y por sectores de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, obteniéndose lo siguiente:

NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO		GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
	rho *	-0,136	-0,199	-0,044	-0,116	-0,040
	p-valor	0,307	0,133	0,741	0,385	0,767

Tabla 38: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y variable nivel de funcionamiento premórbido.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se constata que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,040 (en el sector temporal) y un máximo de 0,199 (en valor absoluto) (en el sector superior). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad muy baja e inversas (en su totalidad), y no resultan ninguna de ellas significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre el nivel de funcionamiento premórbido de estos pacientes y el grosor de la CFNR*.

VI.7.13.6 CFNR Y NÚMERO DE INGRESOS

Tras comprobar que la variable número de ingresos no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable (número de

ingresos) y las relativas al grosor medio y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar. Se obtiene lo siguiente:

NÚMERO DE INGRESOS	GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
rho *	-0,203	-0,069	-0,204	-0,221	0,150
p-valor	0,126	0,608	0,125	0,095	0,261

Tabla 39: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y variable número de ingresos.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,069 (en el sector superior) y un máximo de 0,221 (en valor absoluto) (en el sector nasal). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad baja-muy baja (siendo la mayoría de ellas inversas), y no resultando ninguna significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre el número de ingresos que precisaron estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor de la CFNR.*

VI.7.13.7 CFNR Y NÚMERO DE CRISIS

Tras comprobar que la variable número de crisis no se distribuye normalmente, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable (número de crisis) y las relativas al grosor total y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina. Se obtiene lo siguiente:

NÚMERO DE CRISIS	GROSOR MEDIO	SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR NASAL	SECTOR TEMPORAL
rho *	-0,064	-0,009	-0,141	-0,008	0,159
p-valor	0,634	0,945	0,290	0,951	0,234

Tabla 40: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y variable número de crisis.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,008 (en el sector nasal) y un máximo de 0,159 (en valor absoluto) (en el sector temporal). Estos valores indican que las correlaciones son de intensidad muy baja-baja (siendo la mayoría de ellas inversas), y no resultando ninguna significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre el número de crisis que precisaron estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor de la CFNR.*

VI.7.14 CORRELACIÓN ENTRE EXCAVACIÓN TOTAL Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS

VI.7.14.1 EXCAVACIÓN TOTAL Y LA ESCALA PANNS

ESCALA POSITIVA

Tras verificar que las variables relativas a la escala positiva no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA POSITIVA	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P TOTAL
rho*	-0,044	-0,033	-0,016	-0,163	-0,059	-0,033	-0,161	-0,114
p-valor	0,743	0,804	0,906	0,221	0,661	0,803	0,227	0,393

Tabla 41: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y escala positiva de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,016 (en P3) y un máximo de 0,163 (en valor absoluto) (en P4). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad muy baja-baja (siendo todas ellas inversas), y no resultando ninguna de ellas significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala positiva de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico.*

ESCALA NEGATIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala negativa no se distribuyen normalmente, se aplica el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA NEGATIVA	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N TOTAL
ρ^*	-0,252	-0,199	-0,181	-0,235	-0,057	-0,072	-0,081	-0,163
p-valor	0,057	0,134	0,173	0,076	0,673	0,591	0,543	0,220

Tabla 42: Correlación entre parámetros de excavación de total de NO y escala negativa de PANSS.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,057 (con N5) y un máximo de 0,252 (en valor absoluto) (con N1). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad baja (siendo todas ellas inversas), y no resultando significativa ninguna de ellas (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala negativa de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico.*

ESCALA DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

Tras comprobar que las variables relativas a la escala de psicopatología general no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG1	PG2	PG3	PG4	PG5	PG6	PG7	PG8	PG9
	rho*	0,021	-0,176	0,194	-0,197	-0,024	0,104	0,020	-0,050	-0,061
	p-valor	0,865	0,186	0,145	0,137	0,856	0,438	0,882	0,708	0,647
ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG10	PG11	PG12	PG13	PG14	PG15	PG16	PG TOTAL	
	rho*	-0,014	-0,017	-0,196	-0,186	-0,114	-0,040	-0,262	-0,041	
	p-valor	0,918	0,901	0,140	0,162	0,396	0,767	0,147	0,761	

Tabla 43: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y escala de psicopatología general de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,014 (con PG10) y un máximo de 0,262 (en valor absoluto) (con PG16). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad muy baja-baja (siendo la mayoría de ellas inversas), y no resultando ninguna de ellas significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala de psicopatología general de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico.*

VI.7.14.2 EXCAVACIÓN TOTAL Y ESCALA COMPUESTA

Tras comprobar que la variable relativa a la Escala Compuesta sigue una distribución Normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y la excavación total obteniéndose lo siguiente:

	EXCAVACIÓN TOTAL NO	ESCALA COMPUESTA
	r*	0,063
	p-valor	0,641

Tabla 44: Correlación entre parámetros excavación total de NO y escala compuesta de PANSS.

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se observa que el coeficiente de correlación indica una relación casi nula, no resultando significativamente distinta de cero. Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala compuesta de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico.*

VI.7.14.3 EXCAVACIÓN TOTAL Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)

Tras comprobar que la variable años de enfermedad sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y la excavación total del nervio óptico, obteniéndose lo siguiente:

EXCAVACIÓN TOTAL NO	DURACIÓN DE ENFERMEDAD
r^*	-0,003
p-valor	0,983

Tabla 45: Correlación entre parámetros de grosor de CFNR y duración de la enfermedad en años.

* r : Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se comprueba que la cuantía del coeficiente indica que la relación es prácticamente nula y, lógicamente, no es significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la duración de la enfermedad medida en años de estos pacientes y la excavación total del nervio óptico.*

VI.7.14.4 EXCAVACIÓN TOTAL Y EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LOS PARÁMETROS TRANSVERSALES

Tras comprobar que la variable evolución en el tiempo no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

EXCAVACIÓN TOTAL DE NO		EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO PARÁMETROS TRANSVERSALES
	rho*	0,016
	p-valor	0,908

Tabla 46: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y variable evolución en el tiempo de parámetros transversales.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente presenta un valor muy pequeño, indicando que la relación es casi nula; además, no es significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la variable evolución en el tiempo de los parámetros transversales y la excavación total del nervio óptico en los pacientes afectados de esquizofrenia.*

VI.7.14.5 EXCAVACIÓN TOTAL Y NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO

Tras comprobar que la variable nivel de funcionamiento no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

EXCAVACIÓN TOTAL DE NO		NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO
	rho*	-0,302
	p-valor	0,121

Tabla 47: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y variable nivel de funcionamiento premórbido.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es negativo evidenciando una relación inversa y con una cuantía indicativa de intensidad media. Por otra parte, la relación no es

significativa. Es decir, *no existe relación entre la variable funcionamiento premórbido de estos pacientes y la excavación total del nervio óptico*.

VI.7.14.6 EXCAVACIÓN TOTAL Y NÚMERO DE INGRESOS

Tras comprobar que la variable número de ingresos no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

EXCAVACIÓN TOTAL DE NO	NÚMERO DE INGRESOS
rho *	-0,065
p-valor	0,628

Tabla 48: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y variable número de ingresos.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es bajo y evidencia poca relación, no resultando significativo al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable número de ingresos de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico*.

VI.7.14.7 EXCAVACIÓN TOTAL Y NÚMERO DE CRISIS

Tras comprobar que la variable número de crisis no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y la excavación total del nervio óptico. Se obtiene lo siguiente:

EXCAVACIÓN TOTAL DE NO	NÚMERO DE CRISIS
rho*	-0,073
p-valor	0,584

Tabla 49: Correlación entre parámetros de excavación total de NO y variable número de crisis.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que, de nuevo, el coeficiente presenta un valor muy bajo indicando que la relación es casi nula y, además, resulta no significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable número de crisis de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y la excavación total del nervio óptico.*

VI.7.15 CORRELACIÓN GROSOR FOVEAL Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS

VI.7.15.1 GROSOR FOVEAL Y LA ESCALA PANSS

ESCALA POSITIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala positiva no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA POSITIVA	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P TOTAL
rho*	-0,018	-0,045	-0,116	-0,010	-0,043	0,158	0,077	-0,024
p-valor	0,895	0,736	0,384	0,942	0,749	0,235	0,568	0,859

Tabla 50: Correlación entre parámetros de grosor foveal y escala positiva de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,010 (con P4) y un máximo de 0,158 (con P6). Estos valores indican que las relaciones

son de intensidad muy baja-baja (siendo la mayoría de ellas inversas), y no habiendo ninguna que resulte significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala positiva de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

ESCALA NEGATIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala negativa no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA NEGATIVA	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N TOTAL
ρ *	0,127	0,051	-0,094	0,012	-0,171	0,018	-0,127	-0,065
p-valor	0,343	0,704	0,483	0,929	0,200	0,895	0,343	0,628

Tabla 51: Correlación entre parámetros de grosor foveal y escala negativa de PANSS.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,012 (con N4) y un máximo de 0,171 (con N5) (en valor absoluto). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad muy baja-baja (siendo la mitad de ellas inversas), y no habiendo una relación significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala negativa de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y en grosor foveal.*

ESCALA DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

Tras comprobar que las variables relativas a la escala de psicopatología general no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

TEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG1	PG2	PG3	PG4	PG5	PG6	PG7	PG8	PG9
	rho*	-0,211	-0,043	-0,111	0,012	-0,069	-0,189	-0,139	-0,009	-0,106
	p-valor	0,111	0,747	0,407	0,929	0,608	0,156	0,298	0,947	0,429
ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL		PG10	PG11	PG12	PG13	PG14	PG15	PG16	PG TOTAL	
	rho*	-0,063	-0,155	-0,059	-0,131	-0,036	0,055	0,039	-0,077	
	p-valor	0,639	0,245	0,660	0,326	0,789	0,684	0,774	0,564	

Tabla 52: Correlación entre parámetros de grosor foveal y escala de psicopatología general de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes de correlación oscilan entre un mínimo de 0,009 (en valor absoluto) (con PG8) y un máximo de 0,211 (con PG1). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad muy baja-baja; no resultando ninguna de ellas significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala de psicopatología general de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.15.2 GROSOR FOVEAL Y ESCALA COMPUESTA

Tras comprobar que la variable relativa a la Escala Compuesta sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL	ESCALA COMPUESTA
r*	0,014
p-valor	0,914

Tabla 53: Correlación entre parámetros de grosor foveal y escala compuesta de PANSS.

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se comprueba que el coeficiente presenta un valor que indica que la relación es casi nula y, por ello, no significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala compuesta de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.15.3 GROSOR FOVEAL Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)

Tras comprobar que la variable duración de la de enfermedad (medida en años) se distribuye normalmente, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL		DURACIÓN DE ENFERMEDAD
	r*	-0,149
	p-valor	0,263

Tabla 54: Correlación entre parámetros de grosor foveal y duración de la enfermedad en años

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se obtiene un coeficiente con valor que evidencia una relación muy baja e inversa entre las dos variables. Es decir, *no existe relación entre la duración de la enfermedad de esquizofrenia medida en años de estos pacientes y el grosor foveal.*

VI.7.15.4 GROSOR FOVEAL Y EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LOS PARÁMETROS TRANSVERSALES

Tras comprobar que la variable evolución en el tiempo (medida de I-IV) no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL		EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO PARÁMETROS TRANSVERSALES
	rho*	-0,200
	p-valor	0,132

Tabla 55: Correlación entre parámetros de grosor foveal y variable evolución en el tiempo de parámetros transversales.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es negativo y con cuantía que indica que la relación es más bien baja. Además, no es significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable evolución en el tiempo de los parámetros transversales de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.15.5 GROSOR FOVEAL Y NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO

Tras comprobar que la variable nivel de funcionamiento premórbido no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL		NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO
	rho*	0,010
	p-valor	0,942

Tabla 56: Correlación entre parámetros de grosor foveal y variable nivel de funcionamiento premórbido.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente presenta un valor que indica que la relación es muy baja e inversa. También que no es significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable nivel de funcionamiento premórbido de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.15.6 GROSOR FOVEAL Y NÚMERO DE INGRESOS

Tras comprobar que la variable número de ingresos no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL	NÚMERO DE INGRESOS
ρ *	-0,167
p-valor	0,210

Tabla 57: Correlación entre parámetros de grosor foveal y variable número de ingresos.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es negativo y con una cuantía que indica que la relación es baja y no significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la variable número de ingresos de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.15.7 GROSOR FOVEAL Y NÚMERO DE CRISIS

Tras comprobar que la variable número de crisis no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el grosor foveal. Se obtiene lo siguiente:

GROSOR FOVEAL	NÚMERO DE CRISIS
ρ *	-0,049
p-valor	0,712

Tabla 58: Correlación entre parámetros de grosor foveal y variable número de crisis.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

De nuevo el coeficiente es muy bajo, evidenciando una relación casi nula. Como consecuencia del casi nulo valor, el coeficiente no es significativo al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable número de crisis de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el grosor foveal.*

VI.7.16 CORRELACIÓN VOLÚMEN MACULAR Y VARIABLES PSIQUIÁTRICAS

VI.7.16.1 VOLÚMEN MACULAR Y LA ESCALA PANSS

ESCALA POSITIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala positiva no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA POSITIVA	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P TOTAL
ρ *	0,220	0,296	0,082	0,269	0,223	0,238	0,165	0,213
p-valor	0,097	0,124	0,539	0,141	0,093	0,072	0,216	0,108

Tabla 59: Correlación entre parámetros volumen macular y escala positiva de PANSS.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,082 (con P3) y un máximo de 0,296 (con P2). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad entre muy baja-baja y no resultando en ningún caso significativas. Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala positiva de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

ESCALA NEGATIVA

Tras comprobar que las variables relativas a la escala negativa no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA NEGATIVA	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N TOTAL
ρ *	0,397	0,417	0,262	0,384	0,174	0,382	0,356	0,358
p-valor	0,102	0,101	0,147	0,103	0,192	0,103	0,106	0,106

Tabla 60: Correlación entre parámetros de volumen macular y escala negativa de PANSS.

* ρ : Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Los valores de cada casilla representan, respectivamente, el coeficiente de correlación y el nivel de crítico (o p-valor). Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,174 y un máximo de 0,417; indicando con ello que las relaciones son de intensidad media-baja, no resultando ninguna de ellas significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala negativa de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

ESCALA DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

Tras comprobar que las variables relativas a la escala de psicopatología general no siguen una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL	PG1	PG2	PG3	PG4	PG5	PG6	PG7	PG8	PG9
rho*	0,032	0,212	0,237	0,340	0,197	0,157	0,257	0,326	0,260
p-valor	0,810	0,109	0,073	0,109	0,139	0,239	0,052	0,113	0,149
ITEMS ESCALA PSICOPATOLOGÍA GENERAL	PG10	PG11	PG12	PG13	PG14	PG15	PG16	PG TOTAL	
rho*	0,005	0,138	0,395	0,297	0,171	0,351	0,401	0,329	
p-valor	0,968	0,303	0,102	0,123	0,200	0,107	0,102	0,112	

Tabla 61: Correlación entre parámetros de volumen macular y escala de psicopatología general de PANSS.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que los coeficientes oscilan entre un mínimo de 0,005 (con PG10) y un máximo de 0,401 (con PG16). Estos valores indican que las relaciones son de intensidad media-baja y no resultando ninguna de ellas estadísticamente significativa (al 95%). Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala de psicopatología general de la PANSS de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VI.7.16.2 VOLÚMEN MACULAR Y ESCALA COMPUESTA

Tras comprobar que la variable relativa a la escala compuesta sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dichas variables y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	ESCALA COMPUESTA
r*	-0,123
p-valor	0,356

Tabla 62: Correlación entre parámetros volumen macular y escala compuesta de PANSS.

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se comprueba que el coeficiente es bajo y negativo, evidenciando una relación débil e inversa; no siendo estadísticamente significativo al 95%. Es decir, *no existe relación entre la puntuación en la escala compuesta de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VI.7.16.3 VOLUMEN MACULAR Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (MEDIDA EN AÑOS)

Tras comprobar que la variable duración de la enfermedad (medida en años) sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	DURACIÓN DE ENFERMEDAD
r*	-0,101
p-valor	0,451

Tabla 63: Correlación entre parámetros de volumen macular y duración de la enfermedad en años.

*r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

Se comprueba que el coeficiente es negativo y con una cuantía que lleva a considerar que la relación es de intensidad baja, no resultando significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la duración de la enfermedad de esquizofrenia medida en años y el volumen macular.*

VI.7.16.4 VOLUMEN MACULAR Y EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LOS PARÁMETROS TRANSVERSALES

Tras comprobar que la variable evolución en el tiempo de los parámetros transversales no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO PARÁMETROS TRANSVERSALES
rho*	0,079
p-valor	0,557

Tabla 64: Correlación entre parámetros de grosor foveal y variable evolución en el tiempo de parámetros transversales

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

De nuevo el coeficiente es muy bajo, evidenciando una relación casi nula. Como consecuencia del bajo valor, tampoco resulta significativo al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable evolución en el tiempo de los parámetros transversales de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VI.7.16.5 VOLUMEN MACULAR Y NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMORBIDO

Tras comprobar que la variable funcionamiento premórbido (medida de I-IV) no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (rho) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	NIVEL DE FUNCIONAMIENTO PREMORBIDO
rho*	0,105
p-valor	0,433

Tabla 65: Correlación entre parámetros de volumen macular y variable nivel de funcionamiento premórbido.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es positivo y con una cuantía que indica que la relación es baja. También se comprueba que dicho coeficiente no es significativo al

95%. Es decir, *no existe relación entre la variable nivel de funcionamiento premórbido de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VI.7.16.6 VOLUMEN MACULAR Y NUMERO DE INGRESOS

Tras comprobar que la variable número de ingresos no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	NÚMERO DE INGRESOS
ρ^*	-0,117
p-valor	0,381

Tabla 66: Correlación entre parámetros de volumen macular y variable número de ingresos.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es negativo y con una cuantía que indica que la relación es baja; no resultando significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable número de ingresos de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VI.7.16.7 VOLUMEN MACULAR Y NÚMERO DE CRISIS

Tras comprobar que la variable número de crisis no sigue una distribución normal, se decide emplear el Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman (ρ) para medir el sentido y la intensidad de la relación entre dicha variable y el volumen macular. Se obtiene lo siguiente:

VOLUMEN MACULAR	NÚMERO DE CRISIS
rho*	-0,066
p-valor	0,623

Tabla 67: Correlación entre parámetros de volumen macular y variable número de crisis.

*rho: Coeficiente de correlación entre rangos de Spearman

Se comprueba que el coeficiente es negativo y con una cuantía que indica que la relación es casi nula. Además, no es significativa al 95%. Es decir, *no existe relación entre la variable número de crisis de estos pacientes por su proceso esquizofrénico y el volumen macular.*

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

VII.1 DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODOS EMPLEADOS

Como se ha explicado en el apartado “Material y Métodos”, nuestro estudio es transversal, analítico y observacional de tipo comparativo y autocontrolado. De esta manera, no se requirió aleatorización en la obtención de los grupos muestrales al no tratarse de un estudio experimental o ensayo clínico.

En el muestreo del grupo de pacientes esquizofrénicos se ha utilizado un diseño no probabilístico llamado muestreo consecutivo, reclutando todos los pacientes esquizofrénicos accesibles de la población que cumplieren los criterios de selección durante el periodo de reclutamiento fijado para el estudio. Dicho periodo de reclutamiento se dilató durante 12 meses, por lo que la variabilidad de los enfermos visitados no se vio afectada, ni tampoco existieron interrupciones momentáneas en la selección que, del mismo modo, podrían 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 de pacientes afectados de esquizofrenia previamente reclutado. Así, se seleccionaron sujetos sanos con edades pareadas al grupo de pacientes diagnosticados de esquizofrenia, evitando un sesgo de selección mayor, ya que la edad es una variable que influye decisivamente en los parámetros aquí estudiados.

La muestra de nuestro estudio está formada por 118 ojos y se divide en dos grupos: 58 ojos correspondientes a 30 pacientes afectados de esquizofrenia y 60 ojos de 30 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.

La prevalencia de la esquizofrenia se cifra en torno al 0,7% de la población general (3). El cálculo estadístico del tamaño muestral requiere conocer los parámetros de la población de estudio de acuerdo a la fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- n = tamaño muestral requerido
- N = población total
- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso $5\% = 0,05$)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0,05 = 0,95$)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

Realizando una aproximación, el sector sanitario III de la provincia de Zaragoza, del cual es centro de referencia el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” está compuesto por 116 municipios que suponen una población total de 306.000 habitantes.

Teniendo en cuenta que la prevalencia de la esquizofrenia en nuestro medio es de 0,7 pacientes esquizofrénicos por cada 100 habitantes y que la población total del área de referencia del estudio es de 306.000 habitantes, se puede estimar en unos 2.142 la población total de enfermos de esquizofrenia en el área III de Zaragoza.

De esta manera, la n de nuestro estudio se calcularía aplicando la fórmula:

$$n = \frac{2142 \times 1,96^2 \times 0,05 \times 0,95}{0,03^2 \times (2142 - 1) + 1,96^2 \times 0,05 \times 0,95} = 203$$

Así, el tamaño muestral requerido fue de 203 pacientes esquizofrénicos. Aunque los 58 ojos de enfermos afectados de esquizofrenia estudiados no alcanzaron el tamaño muestral requerido, dicho tamaño muestral fue tenido en cuenta en todas las fórmulas de los estadísticos utilizados, mostrándose éste suficiente de manera que la significación estadística obtenida lo fue para dicho tamaño muestral.

No hemos estudiado ambos ojos por separado, ojos derechos por un lado e izquierdos por otro, debido a que en la esquizofrenia no existe ningún tipo de lateralidad, siendo la afectación bilateral, y no habiéndose encontrado diferencias significativas de afectación predominante entre hemisferios cerebrales. El estudio ha sido realizado indistintamente en ojos derechos e izquierdos descartando siempre todos aquellos ojos que mostraran algún criterio de exclusión.

En los estudios de trastornos oculares es importante tener en cuenta para la comparación estadística y el rendimiento diagnóstico, el número de ojos versus el número de pacientes estudiados (81, 82). 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. Sin embargo, una correlación perfecta depende de las medidas a estudio seleccionadas. Por ejemplo, la correlación interocular de la variación diurna de la presión intraocular es muy similar en los dos ojos de un mismo sujeto, sin embargo, los coeficientes de determinación para los pares individuales oscilan desde 0,311 hasta 0,741 (83). En este trabajo no se ha tenido en cuenta la correlación positiva interocular de las variables dado que no en todos los casos ambos ojos de cada sujeto han cumplido los criterios de inclusión requeridos para este estudio. Este hecho ha podido dar lugar a una ligera baja estimación del error estándar de las diferencias entre ambos grupos experimentales (84).

Los criterios de exclusión fueron muchos, debido a la gran cantidad de factores, unos demostrados y otros no, que pueden intervenir como factores confusores y, por tanto, como fuente de sesgo en la selección de los pacientes.

Así, quedaron fuera del estudio pacientes con refracción ocular fuera del rango de 0 a -2 dioptrías esféricas para defectos miópicos, y de 0 a +2 dioptrías esféricas para defectos hipermetrópicos. Esto fue debido a la influencia de los defectos refractivos extremos sobre el grosor de la CFNR medido mediante OCT (85-88).

Otro criterio de exclusión importante fueron aquellos pacientes que presentaron opacidad de medios ya que, en muchos casos, dicha falta de transparencia proporciona imágenes OCT de baja calidad (89,90).

VII.2 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Se piensa que la esquizofrenia es un trastorno mental secundario a la desconexión de áreas cerebrales (91,92).

Las anomalías cerebrales focales más evidentes en pacientes afectos de esquizofrenia son aquellas que muestran una pérdida de volumen en la materia gris del SNC, así como un incremento del volumen ventricular, hallazgos ambos que podrían estar relacionados (93). Las anomalías neuropatológicas mejor validadas en esquizofrenia incluyen posibles reducciones de densidad neuronal en el tálamo pero no en el córtex cerebral o hipocampo, si bien en estas estructuras las neuronas piramidales pueden tener somas más pequeños y con menor arborización dendrítica (94).

Este conocimiento proviene de importantes avances en la tecnología de la imagen, incluyendo métodos de neuroimagen estructural (TAC, RMN), y neuroimagen funcional (PET) que nos proporcionan una visión sin precedentes de las estructuras neuroanatómicas *in vivo* (91, 95, 96) y que revelan déficits volumétricos de la materia gris en aquellos pacientes con esquizofrenia crónica (97), en pacientes en su primer episodio de psicosis (98), en una fase prodrómica de la enfermedad (99) o en personas con un alto riesgo genético de padecer esquizofrenia (100). En la esquizofrenia de inicio infantil también se produce una pérdida progresiva de volumen de materia gris en los primeros años de la enfermedad (101). De igual forma, se ha podido constatar un compromiso de la integridad de la materia blanca en primeros episodios de la enfermedad (102) y en esquizofrenia crónica (103).

Estudios de imagen de carácter longitudinal también han sugerido la posible existencia de una pérdida acelerada de materia gris respecto a controles sanos, inmediatamente después del primer episodio psicótico de esquizofrenia (104), con resultados similares en pacientes crónicos (105) y en aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo, incluso antes de que tenga lugar su primer episodio psicótico (106).

Estudios recientes con Surface-Based Morphometry han informado que los citados cambios volumétricos afectan tanto al área (107) como al espesor (108) cortical de las regiones frontal, temporal y occipital. Diversos factores genéticos y ambientales

parecen contribuir a dichas alteraciones (109). Así, adolescentes con primeros episodios de psicosis (110) y familiares de primer grado (111) ya muestran dichos cambios.

Un reciente metanálisis sobre estudios realizados con espectroscopía por RMN ha documentado reducciones de N-Acetil-Aspartato en tálamo y región temporal en familiares de pacientes esquizofrénicos (112) y, usando tensor-difusión, familiares de pacientes presentaron alteraciones en la sustancia blanca frontal y parietal (113).

Sin embargo, la realización de una RMN, aún siendo una prueba no invasiva y libre de rayos X, puede plantear problemas en algunos pacientes que presentan claustrofobia o intolerancia al ruido intenso. Además de su elevado coste, puede requerir un periodo de una hora para su realización y no se puede realizar en personas portadoras de marcapasos u otros aparatos metálicos.

Una de las dificultades en la medición de los volúmenes cerebrales de pacientes con esquizofrenia mediante RMN es que la pérdida volumétrica es inferior a un 4% anual, lo que puede estar cerca del límite de detección por resonancia magnética, conocida la precisión de los métodos volumétricos (114, 115).

Las anormalidades neuropatológicas descritas en la esquizofrenia, junto con los cambios observados mediante ERG son indicativos de que puedan existir alteraciones en la arquitectura retiniana (116). Esta posibilidad también se ha descrito en aquellas personas con alto riesgo genético de padecer esquizofrenia (117) y en el autismo (118). Así, en la búsqueda de nuevos marcadores biológicos en la esquizofrenia, que se puedan obtener de forma rápida, no invasiva y con menos costes que la RMN, se sitúan las alteraciones observables en la retina, pues ésta a través del nervio óptico no es más que una proyección del Sistema Nervioso Central.

La CFNR, constituida por los axones de las células ganglionares de la retina, y que puede considerarse una prolongación del tejido nervioso, posee unas características que la hacen única y diferente, siendo el único lugar del organismo en el que es posible la observación directa del tejido neural. Debido a que sus axones carecen de mielina hasta que atraviesan la lámina cribosa, la CFNR constituye una estructura ideal para visualizar los procesos de neurodegeneración, neuroprotección o regeneración.

A continuación, dirigiremos nuestra mirada a los avances en el desarrollo de la OCT como una novedosa tecnología que posibilita un análisis objetivo de los fenómenos neurodegenerativos que tienen lugar en el seno de la retina.

Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Nuestro grupo publicó recientemente el primer estudio (“short report”) que relaciona el padecimiento de la esquizofrenia con el grosor peripapilar de la CFNR medido mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (39). Se trata de un estudio preliminar que incluía diez pacientes esquizofrénicos y mostraba que los pacientes afectos de esquizofrenia presentan una disminución del grosor peripapilar de la CFNR. Dicha reducción era estadísticamente significativa, tanto en lo que respecta al valor promedio (en los cuatro cuadrantes) del grosor de la CFNR, como en lo referente al cuadrante nasal.

El presente estudio confirma la reducción, previamente observada, del grosor promedio peripapilar de la CFNR. No obstante, tras multiplicar por tres el tamaño muestral, además del cuadrante nasal, también el cuadrante superior e inferior se encuentran significativamente disminuidos.

Hasta el momento, únicamente un estudio similar ha sido llevado a cabo por Chu y cols. en pacientes afectos de esquizofrenia (119). En dicho estudio, en que fueron estudiados 38 pacientes afectos de esquizofrenia y 11 pacientes con trastorno esquizoafectivo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la CFNR tanto globalmente como a nivel individual en cada uno de sus cuadrantes entre pacientes sanos y enfermos. Sin embargo, se observó que los pacientes con trastorno esquizoafectivo obtuvieron un espesor de la CFNR en el cuadrante nasal derecho estadísticamente menor que aquellos pacientes afectos de esquizofrenia.

Las mediciones de la CFNR mediante OCT son de particular interés en numerosas enfermedades neurológicas que cursan con pérdida axonal (120). Así, Parisi describió en 1999, a través de mediciones cuantitativas obtenidas mediante OCT, que existía daño en las células ganglionares de la retina en pacientes con antecedente de

neuritis óptica y que, además, estas mediciones se correlacionaban con el electroretinograma en patrón (pERG) (121).

Más tarde, la OCT confirmó que la neuritis óptica no era la única causa de daño en el nervio óptico de sujetos con esclerosis múltiple (EM), ya que pacientes sin episodios inflamatorios conocidos a nivel del nervio óptico presentaban espesores de la CFNR a nivel peripapilar significativamente menores que controles sanos ajustados por edad y sexo (122,123). Además, estos valores disminuidos del grosor de CFNR se correlacionaban con mediciones de atrofia cerebral medidas mediante RMN (124). Así, son muchos los autores que proponen a la OCT como una herramienta útil en el estudio y seguimiento de la EM al considerarlo un método fiable y reproducible para cuantificar la reducción del espesor peripapilar de la CFNR, en estos pacientes (125-127). Por otra parte, los resultados que arrojan las mediciones del grosor de la CFNR en los diferentes subtipos de progresión de EM ayudan a esclarecer el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad (128, 129).

En estudios post-mortem de pacientes con enfermedad de Alzheimer se había detectado degeneración neuronal en el nervio óptico, siendo dicho daño selectivo a nivel de las células ganglionares de la retina. Esta degeneración a nivel de la CFNR se objetivó igualmente mediante fotografías monocromáticas y, más tarde, mediante OCT y láser confocal de barrido (130, 131). La presencia de defectos en la CFNR es discutida en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer por algunos autores, dado que no encontraron diferencias respecto al grosor de la CFNR entre pacientes con demencia tipo Alzheimer medido mediante polarimetría láser de barrido (132). Otros autores, sin embargo, defienden la existencia de una reducción generalizada del grosor de la CFNR en estadios iniciales de pacientes con demencia tipo Alzheimer (13, 14, 130, 133). No obstante, en fases avanzadas de la enfermedad, todos los estudios demuestran la existencia de estas anomalías.

En sujetos sanos, la disminución del grosor de la CFNR a nivel peripapilar ha sido asociada con un peor rendimiento cognitivo, particularmente en pacientes menores de 40 años (134).

De igual forma, la enfermedad de Parkinson (EP) ha sido estudiada mediante OCT donde se ha visto una disminución en el grosor peripapilar de la CFNR (135,136).

Mientras que ya era conocido el descenso en los valores de dopamina de la retina de pacientes afectos de EP, el desarrollo de nuevas tecnologías permitió en el año 2004 objetivar un adelgazamiento en la CFNR en estos pacientes, más marcado en los sectores inferior e infero-temporal (135). Moschos y cols., estudiando 16 pacientes con EP sin afectación visual, observaron una disminución significativa del grosor de la CFNR en los cuadrantes inferior y temporal, así como una disminución en la actividad eléctrica foveal en el ERG-mf. Concluyeron que ambas técnicas permiten detectar precozmente un cierto deterioro funcional visual subclínico en pacientes con EP (137).

Más recientemente, Jindarha y cols. (11) revisaron la utilidad de la OCT en la práctica clínica de enfermedades neurológicas tales como la esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. La disminución de las células ganglionares de la retina observada en estos trastornos puede reflejar cambios degenerativos en el cerebro. Por ello, propusieron que la disminución en el grosor de la capa de fibras del nervio óptico sea utilizada como un marcador biológico en estas enfermedades.

Reciente es también el uso de la OCT en otras enfermedades como el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) donde la tomografía de coherencia óptica podría ser de gran utilidad en el diagnóstico precoz y seguimiento de las alteraciones que esta enfermedad causa en la retina (138-140).

En un estudio de carácter longitudinal llevado a cabo en 187 ojos de sujetos sanos que evaluó mediante OCT la pérdida fisiológica de fibras de la retina que tiene lugar con la edad, se concluyó que una persona sana ve reducido cada año su espesor promedio de CFNR en 0,16 μm . Además, esta pérdida de fibras nerviosas es más acusada a partir de los 50 años (141). Conocida la reducción gradual del grosor de la CFNR en sujetos normales debido al envejecimiento fisiológico y natural, la disminución del espesor de la CFNR observada en nuestros pacientes no puede atribuirse al envejecimiento ya que fue significativamente mayor que la observada en los controles ajustados por edad.

De esta manera, la pérdida de las células ganglionares de la retina y de sus fibras en pacientes afectos de esquizofrenia podría ser atribuida a un proceso neurodegenerativo retrógrado con implicación de estructuras neurorretinianas.

Grosor y volumen macular

Del mismo modo que se propuso la medición del grosor de la CFNR como marcador de pérdida axonal, se pensó que la medición del espesor y volumen macular mediante tomografía de coherencia óptica podría reflejar los somas neuronales y permitir cuantificar la pérdida neuronal (120).

En nuestro estudio hemos encontrado una disminución estadísticamente significativa del volumen macular total y del grosor macular del anillo interno, tanto globalmente como por sectores (temporal, nasal, superior e inferior). A medida que nos alejamos de la mácula, a nivel del anillo externo macular sólo el grosor del sector nasal está significativamente disminuido respecto al grupo de los controles sanos.

Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Chu y cols. no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los volúmenes maculares de pacientes afectados de esquizofrenia y afectados de trastorno esquizoafectivo y controles sanos (119).

En otras enfermedades de tipo neurodegenerativo, como la enfermedad de Alzheimer, se ha constatado mediante OCT una disminución del volumen macular total que se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad (15).

Del mismo modo, en la enfermedad de Parkinson, Altintas y cols. encontraron una disminución del grosor retiniano en el cuadrante superior del anillo interno y cuadrantes temporal, nasal e inferior del anillo externo, así como el volumen macular respecto a sujetos control (19). Más tarde, Hajee y cols. hallaron que el grosor macular se encontraba disminuido a nivel superior e inferior del anillo macular interno respecto a sujetos sanos de la misma edad (136). Aaker y cols. Informaron de una disminución significativa del grosor macular en pacientes afectados de Parkinson respecto a sujetos sanos en los sectores nasal e inferior del anillo interno y superior del anillo externo (142).

Nervio óptico

A pesar de que los valores de presión intraocular en los pacientes esquizofrénicos se encontraban dentro del rango de normalidad, y teniendo en cuenta que la hipertensión ocular fue un criterio de exclusión en el presente estudio, dichos valores resultaron significativamente superiores a los registrados en el grupo control.

En un estudio llevado a cabo en 28 pacientes por Souza y cols. para evaluar la influencia de los fármacos antipsicóticos sobre la presión intraocular en pacientes afectos de esquizofrenia, se observó que en tres de ellos la presión intraocular se encontraba elevada y que uno de ellos, además, mostraba un aumento en la excavación del nervio óptico. En los cuatro casos descritos, los pacientes con esquizofrenia se encontraban en tratamiento con ziprasidona (143). En nuestro estudio, ninguno de los pacientes esquizofrénicos estudiados se encontraba en tratamiento con dicho medicamento.

Este dato, junto al aumento de la excavación del nervio óptico y el adelgazamiento de la CFNR observado a nivel peripapilar, sugieren la existencia de una posible asociación entre la esquizofrenia y el glaucoma normotensivo (GNT). Este hecho también ocurre en otras patologías de tipo degenerativo donde la incidencia de GNT está aumentada (144, 145). Así, por ejemplo, se ha postulado una relación entre la enfermedad de Alzheimer y el GNT. Ambas son alteraciones neurodegenerativas progresivas que podrían compartir un mecanismo fisiopatológico común. Se especula que la optineurina puede jugar un papel neuroprotector a nivel del nervio óptico, de manera que su alteración provoca pérdida de visión y una neuropatía óptica parecida a la observada en el glaucoma normotensivo (146).

Asimismo, un estudio anatomopatológico exhaustivo demostró alteraciones en el metabolismo de la optineurina tanto en la enfermedad de Alzheimer como en otras enfermedades neurodegenerativas: esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Pick (147).

Ello sugiere una nueva hipótesis para la neurodegeneración que se produce en la enfermedad de Alzheimer, y que incluiría una neurotoxicidad crónica de optineurina imitando el mecanismo molecular que ocurre en el GNT. De esta forma, las alteraciones

de la optineurina pueden ser un factor de riesgo común en el GNT y en la enfermedad de Alzheimer (148). En la esquizofrenia no se han estudiado por el momento alteraciones en la optineurina.

Otro mecanismo implicado en la patogénesis del glaucoma normotensivo, de manera que produce disminución de células ganglionares retinianas y degeneración del nervio óptico siendo la PIO normal, es la alteración en los transportadores de glutamato, especialmente los subtipos NMDA. Así, se piensa que los transportadores de glutamato son necesarios para prevenir daño retiniano citotóxico (149).

Varias líneas de evidencia respaldan la hipótesis de que la esquizofrenia puede estar asociada a una disfunción continua de la transmisión de glutamato, la cual involucra a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (150).

Esta hipótesis arranca básicamente del reconocimiento de que la exposición a los fármacos perjudica la transmisión del NMDA, conduciendo en los individuos sanos a una constelación de síntomas clínicos y cognitivos que reflejan toda la gama sintomática de la esquizofrenia. La hipótesis del NMDA conseguiría explicar los síntomas positivos, negativos y cognitivos.

Datos más recientes indican que tanto la hipofunción del NMDA como las teorías del desequilibrio en la dopamina podrían estar íntimamente relacionadas, de forma que el endofenotipo de la dopamina asociado a la esquizofrenia puede aparecer como consecuencia de la falta de conectividad entre la corteza prefrontal y sus conexiones, lo que generaría alteraciones en la transmisión del NMDA (151).

Se podría hipotetizar que las alteraciones en los transportadores de glutamato podrían ser un factor de riesgo común en la génesis de la esquizofrenia y del GNT. No obstante, sería necesario estudiar la función visual mediante un campo visual añadido al estudio estructural ya realizado para apoyar estas posibles relaciones.

Variables clínicas psiquiátricas y años de evolución de enfermedad

El deterioro cognitivo en la esquizofrenia aparece ya en estadios iniciales de la enfermedad (23), siendo generalizado a todos los dominios del funcionamiento

cognoscitivo (24). Una disminución en el espesor del córtex frontal, temporal y parietal ha sido asociada con peores puntuaciones en el coeficiente intelectual verbal, así como en la memoria verbal y funciones ejecutivas en pacientes crónicos (25). Alteraciones en el área cortical frontal y temporal han sido asociadas a un deterioro intelectual en primeros episodios de psicosis (26), mientras que alteraciones en la sustancia blanca en las regiones frontal y temporal se han relacionado con déficits en funciones ejecutivas en estos pacientes (27).

En nuestro estudio no hemos encontrado una correlación significativa entre la gravedad de las variables clínicas (puntuadas mediante la escala PANNS) y la reducción del grosor peripapilar de la CFNR en los pacientes con esquizofrenia, tal y como sugeríamos en la cuarta hipótesis de nuestro trabajo. Tampoco se ha constatado una correlación entre dichas variables y las alteraciones maculares y del nervio óptico observadas en nuestros pacientes.

En los pacientes con demencia de tipo Alzheimer se ha observado, sin embargo, que la gravedad del daño cognoscitivo guarda relación con una reducción del volumen macular (15).

Del mismo modo, la gravedad en la enfermedad de Parkinson se ha relacionado con el grosor de la retina en su porción foveal, habiéndose descrito una correlación entre el espesor macular y el deterioro global y motor secundario a la enfermedad (19). Se ha constatado igualmente que existe una relación inversa entre el grosor de la CFNR a nivel peripapilar y la habilidad cognitiva en estos pacientes. Concretamente, la alteración en el cuadrante temporal se asociaba a una mayor alteración física de la enfermedad (152).

Teniendo en cuenta que la sintomatología no cognoscitiva negativa en pacientes esquizofrénicos está relacionada con anomalías corticales frontales y temporales (28), nuestro estudio no ha podido demostrar, tal y como se sugería en la quinta hipótesis de nuestro trabajo, que los pacientes esquizofrénicos con predominancia de sintomatología negativa mostrarían una mayor reducción en el grosor peripapilar de la CFNR. De hecho, y en base a la escala compuesta de esquizofrenia, nuestros resultados sugieren que son los pacientes con predominancia de sintomatología positiva los que más alteración retiniana presentan. De manera que, cuanto más predominancia de sintomatología positiva muestra el paciente, más adelgazamiento encontramos en el

grosor de la CFNR a nivel del cuadrante nasal, siendo dicha correlación significativa e inversa.

En el estudio llevado a cabo por Chu y cols. se encontró una asociación inversa y significativa entre los valores del volumen macular de los pacientes afectos de esquizofrenia y de trastorno esquizoafectivo y la severidad de la sintomatología positiva (119). Además, si en el análisis sólo eran tenidos en cuenta los pacientes afectos de esquizofrenia esta asociación entre el volumen macular y severidad de sintomatología positiva era más fuerte (119).

Creemos necesario estudiar esta asociación entre la gravedad de los síntomas positivos y valores más disminuidos del volumen macular en una muestra mayor debido a que podrían estar representándose anormalidades “estado-dependientes” similares a aquellas reportadas por Balogh y cols. En su estudio con ERG, Balogh y cols. describen cambios transitorios en la retina que durante los brotes agudos de la enfermedad se correlacionan con la gravedad de los síntomas positivos y que fueron atribuidos a anormalidades estado-dependientes en el metabolismo fosfolipídico y/o alteraciones en la transmisión dopaminérgica (116).

Sería interesante ampliar el estudio en el futuro, de manera que pudiésemos analizar por separado a pacientes con sintomatología de predominancia positiva por una parte y negativa por otra parte, tanto en la fase temprana como avanzada de la enfermedad.

En este trabajo realizado mediante OCT hemos encontrado una asociación inversa y significativa entre el grosor del cuadrante nasal de la CFNR y los años de evolución de la enfermedad, pudiendo este parámetro convertirse en un indicador de evolución de la esquizofrenia.

Hasta el momento, en un metanálisis realizado por Harrison no se ha encontrado ninguna relación consistente entre la pérdida de peso cerebral y la duración de la enfermedad en pacientes afectos de esquizofrenia (153).

En otras enfermedades como la esclerosis múltiple, se ha observado una disminución progresiva del grosor de la capa de fibras nerviosas en el tiempo (16, 154). Dicha pérdida ha sido asociada a atrofia cerebral (17,18). Del mismo modo, en la enfermedad de Parkinson, grosores disminuidos en la CFNR han sido correlacionados

con mayores discapacidades en la enfermedad de Parkinson y con una mayor duración de la enfermedad (155).

VII.3 OCT COMO MARCADOR BIOLÓGICO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Teniendo en cuenta estas recientes observaciones es obligado plantearse si la retina no podría ser considerada como una verdadera ventana hacia el cerebro.

En primer lugar, se debe confirmar si la reducción en el grosor de la CFNR medido mediante OCT corresponde exclusivamente a pérdida axonal. Trip y cols. confirmaron este extremo al demostrar que el grosor de la CFNR se correlaciona mejor con la amplitud de la onda P100 de los potenciales evocados visuales (que refleja la integridad axonal) que con su latencia (que refleja la integridad de la vaina de mielina) (122).

En segundo lugar, se debe comprobar si la pérdida axonal medida a nivel del nervio óptico se relaciona directamente con el daño neuronal en otras localizaciones. Esta hipótesis parece confirmarse por la buena relación observada entre las mediciones de la CFNR y la atrofia cerebral estimada mediante RMN, tanto en lo que respecta al volumen de las lesiones en T1 y T2 como en la fracción de parénquima cerebral en pacientes con EM sin antecedente de neuritis óptica (156).

La posibilidad de utilizar células ganglionares de la retina como un marcador biológico de daño axonal cerebral permitirá indagar, en el futuro, en la patogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas del SNC y en el daño neuronal secundario a las mismas. De esta manera, dispondríamos de un marcador biológico óptimo por su accesibilidad y sencillez para la monitorización cuantitativa de la neurodegeneración, la neuroprotección y la neuroregeneración, un reto todavía no alcanzado.

En un futuro no muy lejano estaremos en condiciones de buscar daño subclínico en pacientes con factores de riesgo conocidos, determinar nuevos agentes potencialmente dañinos o, por el contrario, fármacos neuroprotectores e incluso reparadores para el SNC.

Todo parece indicar que las nuevas herramientas de análisis digital de imagen de la retina y el nervio óptico constituyen un método útil en el análisis del daño neuronal y su manejo (10).

En los últimos años, el estudio de los estadios precoces de las enfermedades mentales en general, y de las psicosis en particular, se ha convertido en un tema de máxima relevancia, fundamentalmente en lo que al desarrollo de líneas de investigación se refiere.

Este nuevo enfoque exige avanzar un paso más desde el paradigma de la “enfermedad mental establecida”, que ha venido dominando la Psiquiatría tradicional, al de la “enfermedad mental en sus fases iniciales”. Ello plantea el reto de tener que desarrollar un nuevo cuerpo teórico y una nueva praxis: la necesidad de fijar la atención en el estudio de la psicosis desde su inicio, para desde ahí delimitar la naturaleza del hecho psicopatológico que se da ya en las fases tempranas de la enfermedad (157).

Desde hace más de un siglo se viene discutiendo si la esquizofrenia es una enfermedad neurodegenerativa (158). En la actualidad, seguimos sin poder afirmar que exista un proceso neurodegenerativo con cambios estructurales progresivos en el cerebro tras el debut de la enfermedad (159- 161).

Los resultados encontrados en este estudio llevado a cabo mediante OCT en pacientes esquizofrénicos son potencialmente relevantes tanto para psiquiatras como para oftalmólogos, viniendo a corroborar el sustrato biológico que subyace en una enfermedad psiquiátrica por antonomasia como es la esquizofrenia.

Originariamente, la esquizofrenia fue concebida como un trastorno neurodegenerativo. Sin embargo el concepto de “neurodegeneración” fue progresivamente sustituido por el de “trastorno del neurodesarrollo”. Esta perspectiva no consigue justificar algunas de las características fundamentales de la enfermedad (indicios de cambios estructurales progresivos en múltiples regiones cerebrales, largo periodo de latencia entre lesiones producidas al inicio de la vida y la aparición de síntomas clínicos y la prueba de que los medicamentos antipsicóticos pueden modificar el curso de la enfermedad).

Se han identificado déficits histopatológicos, neuroquímicos y neuroestructurales sutiles, aunque cada vez más reproducibles. Los estudios

longitudinales con RMN proporcionan pruebas de que la fisiopatología de la esquizofrenia presenta un desarrollo en parte progresivo. Los resultados postmortem revelan que la atrofia neuronal y la pérdida de neuropilos pueden representar una base neuronal para la progresión.

De este modo, la esquizofrenia representa un trastorno del neurodesarrollo que incluye también características neurodegenerativas limitadas. La pérdida de las células ganglionares de la retina y de sus fibras en pacientes con esquizofrenia vendría a apoyar ese componente de neurodegeneración limitada presente en la enfermedad.

La reducción del grosor de la CFNR constatada, por vez primera, en nuestro estudio viene a demostrar “in vivo” que la presencia de la enfermedad se relaciona con una disfunción morfológica de los pacientes afectados de esquizofrenia.

Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica o un marcador biológico adecuado para la identificación de la enfermedad. Es necesario aunar esfuerzos en la búsqueda de pruebas de detección precoz e indicadores de progresión de la enfermedad, teniendo en cuenta que ésta es un trastorno de gran impacto y prevalencia en la salud pública. Dichos métodos diagnósticos deberían ser accesibles, reproducibles, baratos, objetivos, seguros, de fácil utilización e inocuos para el paciente.

La tomografía de coherencia óptica reúne muchas de esas características, por lo que, en el supuesto de que demuestre suficientes índices de validez y fiabilidad, se postularía como un futuro marcador biológico de la enfermedad, lo cual sería de vital importancia de cara a establecer un diagnóstico precoz y a mejorar su pronóstico.

Por todo ello, sería necesaria la realización de nuevos estudios que tuvieran en cuenta dichos puntos. Asimismo, consideramos interesante la realización en el futuro de estudios longitudinales para observar si el adelgazamiento descrito en la retina aparece en las primeras fases de la enfermedad o en fases avanzadas de la misma, y cómo evoluciona dicho adelgazamiento a lo largo del desarrollo del trastorno. Además, sería interesante estudiar si la medición del grosor de la retina se correlaciona con deterioro cerebral y comprobar si éste se puede prevenir con los tratamientos psicofarmacológicos.

Nuestro deseo es continuar trabajando para seguir profundizando en la investigación de manera que comparemos los resultados de la medición del grosor de la CFNR mediante OCT con neuroimagen (RMN) y con pruebas neuropsicológicas.

Asimismo, queremos difundir estos hallazgos a la comunidad científica para animar a otros grupos a replicar y mejorar nuestros hallazgos.

VII.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dada la complejidad que entraña la exploración de este tipo de pacientes, el tamaño muestral utilizado ha quedado reducido a 58 ojos de pacientes esquizofrénicos, pese a que en un principio fuesen reclutados muchos más. En el muestreo consecutivo empleado en el grupo de pacientes afectos de esquizofrenia incluimos todos los individuos de la población accesibles que cumpliesen los criterios de selección en el periodo de reclutamiento fijado para el estudio, exceptuando aquellos que voluntariamente no quisieron participar en dicho estudio tras leer detenidamente el consentimiento informado, o aquellos que tras haber comprendido y firmado el consentimiento informado no quisieron completar todas las pruebas del estudio. Esta situación ha podido ocasionar un sesgo en la muestra.

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.

Puede que algunas diferencias entre parámetros o correlaciones que en este estudio no han resultado estadísticamente significativas, sí lo fueran si se incrementase el tamaño muestral.

Dada la complejidad de exploración que conlleva este tipo de pacientes, no pudieron llevarse a cabo de forma óptima campos visuales valorables que apoyaran las alteraciones estructurales observadas en la retina de estos pacientes

El hecho de haber sido excluidos pacientes poco colaboradores o con bajo nivel de conciencia ha supuesto otra limitación del estudio ya que ha dificultado el reclutamiento de pacientes esquizofrénicos en estadio avanzado entre los pacientes estudiados.

Otra limitación del estudio ha sido el hecho de que no se halla dividido a los pacientes por subtipos de enfermedad, sino que se les ha considerado en su conjunto con el diagnóstico general de esquizofrenia. Tal vez sea éste el motivo de no haber encontrado una relación inversa entre los parámetros retinianos y los diferentes ítems de la PANSS. Existe la posibilidad de que la esquizofrenia no sea una sola enfermedad, sino que comprenda un grupo de trastornos de etiologías heterogéneas. Por ello, los datos y/o marcadores encontrados mediante OCT podrían sólo justificarse en algunos subtipos de esquizofrenia. Igualmente, hay que tener en cuenta que los valores de la PANSS se toman en un momento puntual de la enfermedad. En esta muestra la mayor parte de los pacientes fueron evaluados en una fase aguda de la enfermedad, lo cual proporciona datos de mayor gravedad. Así, es posible que mediciones de déficit cognitivos más finos (pruebas neuropsicológicas que supongan un indicador más global del trastorno) puedan detectar esa relación.

Finalmente, en este estudio no se ha tenido en cuenta la influencia del tratamiento psicofarmacológico tanto sobre la psicopatología observada en los pacientes y medida mediante la escala PANSS, como sobre los hallazgos anatómicos en la CFNR. De igual modo que desconocemos los efectos de los antipsicóticos en el volumen total del cerebro (162 - 164), no podemos excluir los potenciales efectos neuroprotectores de los fármacos antipsicóticos atípicos y que pueden dar lugar a diferencias menores entre ambos grupos (165).

VIII. CONCLUSIONES

VIII. 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 afectos de esquizofrenia presentan una disminución estadísticamente significativa en el grosor peripapilar de la CFNR, tanto globalmente como, en particular, a nivel del cuadrante superior, inferior y nasal respecto a controles sanos ajustados por edad.
2. Los pacientes afectos de esquizofrenia presentan una disminución estadísticamente significativa de todos los grosores maculares internos (nasal, temporal, superior e inferior) y específicamente del grosor macular nasal externo, así como una disminución del volumen macular total respecto a sujetos sanos de la misma edad.
3. Los pacientes esquizofrénicos muestran una excavación total, horizontal y vertical del nervio óptico significativamente aumentada respecto a la del grupo control. Del mismo modo, el área de excavación media del nervio óptico también está significativamente aumentada, mientras que el área media del anillo del nervio óptico está significativamente disminuida en pacientes afectos de esquizofrenia respecto a sujetos sanos de la misma edad.
4. No hemos encontrado una correlación inversa entre la gravedad de las variables clínicas y la reducción del grosor peripapilar de la CFNR en pacientes con esquizofrenia.
5. En los pacientes esquizofrénicos con predominancia de sintomatología positiva existe una correlación inversa estadísticamente significativa entre la puntuación

de la escala compuesta y el grosor de la CFNR en su cuadrante nasal; de manera que a mayor predominancia de sintomatología positiva más disminuido se encuentra el grosor de la CFNR a nivel del sector nasal.

6. Cuanto mayor es el número de años de padecimiento de la esquizofrenia, menores son los valores de la CFNR. La duración de la enfermedad sólo mostró una correlación estadísticamente significativa con el grosor de la CFNR en su cuadrante nasal.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO I:

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESCRITO PARA EL PACIENTE

Título del PROYECTO: Descripción y análisis de las alteraciones de la mácula y capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con esquizofrenia.

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:

ANEXO II:

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESCRITO PARA PACIENTES DISCAPACITADOS

Título del PROYECTO: Descripción y análisis de las alteraciones de la mácula y capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con esquizofrenia

Yo..... (nombre y apellidos del representante legal) como representante legal de

D./Dña.....(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 la participación de mi representado es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio.

Doy mi conformidad para que sus 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:

ANEXO III**Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)**

Escala Positiva (PANSS-P)	
1. Delirios	1 2 3 4 5 6 7
2. Desorganización Conceptual	1 2 3 4 5 6 7
3. Alucinaciones	1 2 3 4 5 6 7
4. Excitación	1 2 3 4 5 6 7
5. Grandiosidad	1 2 3 4 5 6 7
6. Susplicacia/perjuicio	1 2 3 4 5 6 7
7. Hostilidad	1 2 3 4 5 6 7
Escala Negativa (PANSS-N)	
1. Embotamiento afectivo	1 2 3 4 5 6 7
2. Retraimiento emocional	1 2 3 4 5 6 7
3. Contacto pobre	1 2 3 4 5 6 7
4. Retraimiento social	1 2 3 4 5 6 7
5. Pensamiento abstracto	1 2 3 4 5 6 7
6. Fluidez de la conversación	1 2 3 4 5 6 7
7. Pensamiento estereotipado	1 2 3 4 5 6 7
Psicopatología General (PANSS-PG)	
1. Preocupación somática	1 2 3 4 5 6 7
2. Ansiedad	1 2 3 4 5 6 7
3. Sentimientos de culpa	1 2 3 4 5 6 7
4. Tensión motora	1 2 3 4 5 6 7
5. Manierismos / posturas	1 2 3 4 5 6 7
6. Depresión	1 2 3 4 5 6 7
7. Enlentecimiento motor	1 2 3 4 5 6 7
8. Falta de colaboración	1 2 3 4 5 6 7
9. Pensamientos inusuales	1 2 3 4 5 6 7
10. Desorientación	1 2 3 4 5 6 7
11. Atención deficiente	1 2 3 4 5 6 7
12. Ausencia de insight	1 2 3 4 5 6 7
13. Trastornos de la volición	1 2 3 4 5 6 7
14. Control deficiente de los impulsos	1 2 3 4 5 6 7
15. Ensimismamiento	1 2 3 4 5 6 7
16. Evitación social activa	1 2 3 4 5 6 7

X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lönnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan;64(1):19-28.
2. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004 Jun;363(9426):2063-72.
3. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
4. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan;9(1):14-27.
5. Heijmans BT, Kremer D, Tobi EW, Boomsma DI, Slagboom PE. Heritable rather than age-related environmental and stochastic factors dominate variation in DNA methylation of the human IGF2/H19 locus. *Hum Mol Genet*. 2007 Mar 1;16(5):547-54.
6. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, Feldcamp LA, Virtanen C, Halfvarson J, Tysk C, McRae AF, Visscher PM, Montgomery GW, Gottesman II, Martin NG, Petronis A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*. 2009 Feb;41(2):240-5.
7. Moreno D, Burdalo M, Reig S, Parellada M, Zabala A, Desco M, Baca-Baldomero E, Arango C. Structural neuroimaging in adolescents with a first psychotic episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Nov;44(11):1151-7.
8. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC. Neuroimaging and molecular genetics of schizophrenia: pathophysiological advances and therapeutic potential. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153 Suppl 1:S120-4.
9. Arango C, McMahon RP, Lefkowitz DM, Pearlson G, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Patterns of cranial, brain and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondeficit patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008 Feb 28;162(2):91-100.

10. Pueyo V, Ara JR, Martín J. The retina as a biological marker of neuronal damage. *Arch Soc Esp oftalmol*. 2010;85(5):163-164.
11. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(1):16-23.
12. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M.. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep;113(7):523-6.
13. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(5):2285-2289.
14. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer's disease: evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett*. 2010 Aug 9;480(1):69-72.
15. 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(1):18-24.
16. Henderson AP, Trip SA, Trip SA, Scholottmann PG, Almann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257(7):1083-91.
17. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Oct 16;69(16):1603-9.
18. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, Hussein S, Cox JL, Hojnacki D, Ramanathan M. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 May 15;268(1-2):12-7.
19. Altintas O, Ifleri P, Ozkan B, Calar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in parkinson's disease . *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2):137-46.
20. Chen Y, Levy DL, Sheremata S, Holzman PS. Compromised late-stage motion processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr 15;55(8):834-41.

21. Kent BW, Weinstein ZA, Passarelli V, Chen Y, Siever LJ. Deficient visual sensitivity in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1-3):144-50.
22. Hébert M, Gagné AM, Paradis ME, Jomphe V, Roy MA, Mérette C, Maziade M. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry.* 2010 Feb 1;67(3):270-4.
23. Joyce E, Huddy V. Defining the cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med.* 2004 Oct;34(7):1151-5.
24. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008 Nov 1;64(9):823-7.
25. Hartberg CB, Lawyer G, Nyman H, Jönsson EG, Haukvik UK, Saetre P, Bjerkan PS, Andreassen OA, Hall H, Agartz I. Investigating relationships between cortical thickness and cognitive performance in patients with schizophrenia and healthy adults. *Psychiatry Res.* 2010 May 30;182(2):123-33.
26. Gutierrez-Galve L, Wheeler-Kingshott CA, Altmann DR, Price G, Chu EM, Leeson VC, Lobo A, Barker GJ, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. Changes in the frontotemporal cortex and cognitive correlates in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry.* 2010 Jul 1;68(1):51-60.
27. Perez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, McGuire PK, Barker GJ, Roiz-Santiañez R, Mata I, de Lucas EM, Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. White matter integrity and cognitive impairment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2010 Apr;167(4):451-8.
28. Nesvåg R, Saetre P, Lawyer G, Jönsson EG, Agartz I. The relationship between symptom severity and regional cortical and grey matter volumes in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Apr 30;33(3):482-90.
29. Yamauchi K, Aki H, Tomotake M, Iga J, Numata S, Motoki I, Izaki Y, Tayoshi S, Kinouchi S, Sumitani S, Tayoshi S, Takikawa Y, Kaneda Y, Taniguchi T, Ishimoto Y, Ueno S, Ohmori T. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Aug;62(4):404-11
30. Zetsche T, Preuss UW, Frodl T, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Hegerl U, Möller HJ, Meisenzahl EM. White matter alterations in schizophrenic patients

- with pronounced negative symptomatology and with positive family history for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Aug;258(5):278-84.
31. Saz P, López-Antón R, Dewey ME, Ventura T, Martín A, Marcos G, De La Cámara C, Quintanilla MA, Quetglas B, Bel M, Barrera A, Lobo A. Prevalence and implications of psychopathological non-cognitive symptoms in dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Feb;119(2):107-16.
 32. Lobo A, López-Antón R, de-la-Cámara C, Quintanilla MA, Campayo A, Saz P. Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, Alzheimer's type. *Neurotox Res*. 2008 Oct;14(2-3):263-72.
 33. Lyketsos CG, Dunn G, Kaminsky MJ, Breakey WR. Medical comorbidity in psychiatric inpatients: relation to clinical outcomes and hospital length of stay. *Psychosomatics*. 2002 Jan-Feb;43(1):24-30.
 34. Spalletta G, Caltagirone C. Global cognitive level and antidepressant efficacy in post-stroke depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Sep;175(2):262-3.
 35. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 May;17(5):403-8.
 36. Rainer M, Jungwirth S, Krüger-Rainer C, Croy A, Gatterer G, Haushofer M. Family caregivers of patients with dementia: impact of factors of burden. *Psychiatr Prax*. 2002 Apr;29(3):142-7.
 37. Hinton L, Haan M, Geller S, Mungas D. Neuropsychiatric symptoms in Latino elders with dementia or cognitive impairment without dementia and factors that modify their association with caregiver depression. *Gerontologist*. 2003 Oct;43(5):669-77.
 38. Hart DJ, Craig D, Compton SA, Critchlow S, Kerrigan BM, McIlroy SP, Passmore AP. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Nov;18(11):1037-42.
 39. Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Gutiérrez-Galve 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(4): 227-235.

40. Sadock B, Sadock V. Sinopsis de Psiquiatría. Kaplan & Sadock. 10º ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2008.
41. Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, Öberg S, Sullivan PF, Hultman CM. Familial aggregation of schizophrenia: The moderating effect of age at onset, parental immigration, paternal age and season of birth. *Scand J Public Health*. 2012 Feb;40(1):43-50.
42. Jablensky A. The epidemiological horizon. En: Hirsch SR, Weinberger DR. *Schizophrenia*. 2.^a ed. Oxford: Blackwell Science; 2004.
43. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan;9(1):14-27.
44. Lieberman J. *Tratado de Esquizofrenia*. Barcelona: Ars Medica; 2008.
45. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia A critical review of the data and their interpretation. *Brain* (1999) 122 (4): 593-624.
46. Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics.. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 Jan;43(1):31-5.
47. Cotter D, Mackay D, Frangou S, Hudson L, Landau S. Cell density and cortical thickness in Heschl's gyrus in schizophrenia, major depression and bipolar disorder.. *Br J Psychiatry*. 2004 Sep;185:258-9.
48. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*. 1998 Mar;392(3):402-12.
49. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17.. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Oct;52(10):805-18.
50. Pierri JN, Volk CL, Auh S, Sampson A, Lewis DA. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 May;58(5):466-73.
51. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN. Lateral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:735-9.
52. Brown R, Colter N, Corsellis N. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:36-42.

53. Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Falrowicz A. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1232-5.
54. Ettinger U, Chitnis XA, Kumari V, Fannon DG, Sumich AL, O'Ceallaigh S. Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2001;158:116-8.
55. Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Soni W. Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1829-34.
56. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996;351:1495-503.
57. Vance AL, Velakoulis D, Maruff P. Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt? *NZ J Psychiatry*. 2000;34:14-25.
58. Achával D, Villarreal MF, Costanzo EY, Douer J, Castro MN, Mora MC, Nemeroff CB, Chu E, Bär KJ, Guinjoan SM. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011 Nov 30.
59. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis.. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1785-804.
60. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51.
61. Wyatt RJ. Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991 Oct;5(3):201-2.
62. Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Soni W, Sumich A, Lowe J, Santamaria M, Sharma T. Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2000 Nov;157(11):1829-34.
63. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia.. *Am J Psychiatry*. 2000 May;157(5):808-15. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2001 Jun;158(6):986.
64. Catts VS, Catts SV, McGrath JJ, Féron F, McLean D, Coulson EJ, Lutze-Mann LH. Apoptosis and schizophrenia: a pilot study based on dermal fibroblast cell lines.. *Schizophr Res*. 2006 May;84(1):20-8.

65. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity.. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Oct;17(4):205-29.
66. Cuesta M, Peralta V. Manual de Puntuación de la PANSS (1994). Versión española. Janssen.
67. Stephen C. Massey. Anatomía funcional de la retina de los mamíferos. En: Stephen J. Ryan. *Retina*. 4th ed. New York, USA: Elseiver; 2009: p. 41-79.
68. 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.
69. Morrison JC. The microanatomy of the optic nerve. En: Drance sm (ed). *Optic nerve in glaucoma*. Amsterdam: kugler, 1995: p. 57-78.
70. Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ. Organización microscopica de la cabeza del nervio óptico. En: Honrubia FM, García-Sanchez J, Pastor JC. (eds). *Diagnóstico precoz del glaucoma*. Zaragoza: Edelvives, 1997: p. 145-79.
71. 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;73:11-6.
72. Becker M, Masterson K, Delavelle J, Viallon M, Vargas MI, Becker CD. Imaging of the optic nerve. *Eur J Radiol*. 2010 May;74(2):299-313.
73. Huang D, Swanson EA, Lin CP. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.
74. Van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26:57–77.
75. Costa RA, Mirian S, Luiz RAS. Retinal assessment using optical tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25:325–353.
76. Millá E, Larena C. Tomografía de coherencia óptica (OCT) en glaucoma. *Annals de´Oftalmologia* 2006;14(1):12-22.
77. Kanamori A, Escano MF, Eno A. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmological* 2003;217:273-8.
78. Feuer WJ, Budenz DL, Anderson DR, Cantor L, Greenfield DS, Savell J, Schuman JS, Varma R. Topographic differences in the age-related changes in

- the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography. *Glaucoma*. 2011 Mar;20(3):133-8.
79. Zhang Z, He X, Zhu J, Jiang K, Zheng W, Ke B. Macular measurements using optical coherence tomography in healthy Chinese school age children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 11;52(9):6377-83.
80. Marsh BC, Cantor LB, WuDunn D, Hoop J, Lipyanik J, Patella VM, Budenz DL, Greenfield DS, Savell J, Schuman JS, Varma R. J. Optic nerve head (ONH) topographic analysis by stratus OCT in normal subjects: correlation to disc size, age, and ethnicity. *Glaucoma*. 2010 Jun-Jul;19(5):310-8.
81. Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects?. *Arch Ophthalmol*. 1973;89(1):1-2.
82. Ray WA., O'Day DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(8):1186-8.
83. Liu JH, Sit AJ, Weinreb RN. Variation of 24-hour intraocular pressure in healthy individuals: right eye versus left eye. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1670-5.
84. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol*. 2012;2012:728457.
85. Zhao Z, Jiang C. Effect of myopia on ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements: a Fourier domain optical coherence tomography study of young Chinese persons. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Dec 10.
86. Oner V, Aykut V, Tas M, Alakus MF, Iscan Y. Effect of refractive status on peripapillary retinal nerve fibre layer thickness: a study by RTVue spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(1):75-9.
87. Oner 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(1):102-7.
88. Wu RY, Wong TY, Zheng YF, Cheung CY, Perera SA, Saw SM, Aung T. Influence of refractive error on optic disc topographic parameters: the singapore malay eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(1):81-6.

89. Lee DW, Kim JM, Park KH, Choi CY, Cho JG. Effect of media opacity on retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography. *J Ophthalmic Vis Res.* 2010;5(3):151-7.
90. Hwang YH, Kim YY. Effect of peripapillary vitreous opacity on retinal nerve fiber layer thickness measurement using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):789-92.
91. Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:317-332.
92. Di X, Chan RC, Gong QY. White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1390-1394.
93. Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitativemagnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 464-472.
94. Harrison, P.J., Weinberger, D.R. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on thematter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 2005;10, 40–68.
95. Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122:69-87.
96. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:556-566.
97. Ellison-Wright, I., Bullmore, E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 108, 3–10.
98. Bangalore, S.S., Goradia, D.D., Nutche, J., Diwadkar, V.A., Prasad, K.M.R., Keshavan, M.S. Untreated illness duration correlates with gray matter loss in first-episode psychoses. *Neuroreport* 2009; 20, 729–734.
99. Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Wood, S.J., Suckling, J., Phillips, L.J., Yung, A.R., Bullmore, E.T., Brewer, W.J., Soulsby, B., Desmond, P., McGuire, P. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a crosssectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet* 2003; 361, 281–288.

100. Witthaus, H., Kaufman, C., Bohner, G., Ozgurday, S., Gudlowski, Y., Gallinat, J., Ruhrmann, S., Brune, M., Heinz, A., Klingebiel, R., Juckel, G. Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2009; 173, 163–169.
101. Sporn, A.L., Greenstein, D.K., Gogtay, N., Jeffries, N.O., Lenane, M., Gochman, P., Clasen, L.S., Blumenthal, J., Giedd, J.N., Rapoport, J. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2003; 160, 2181–2189.
102. Price, G., Cercignani, M., Parker, G.J.M., Altmann, D.R., Barnes, T.R.E., Barker, G.J., Joyce, E.M., Ron, M.A. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *NeuroImage*. 2007; 35, 458–466.
103. Kanaan, R.A., Barker, G.J., Brammer, M., Giampietro, V., Shergill, S.S., Woolley, J.B., Picchioni, M., Touloupoulou, T., McGuire, P. White matter microstructure in schizophrenia: effects of disorder, duration and medication. *The British Journal of Psychiatry*, 2009; 194, 236–242.
104. Sun, D., Stuart, G.W., Jenkinson, M., Wood, S.J., McGorry, P.D., Velakoulis, D., van Erp, T.G., Thompson, P.M., Toga, A.W., Smith, D.J., Cannon, T.D., Pantelis, C. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Molecular Psychiatry*. 2009;14, 976–986.
105. Brans, R.G., van Haren, N.E., van Baal, G.C., Staal, W.G., Schnack, H.G., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E. Longitudinal MRI study in schizophrenia patients and their healthy siblings. *The British Journal of Psychiatry*. 2008; 193, 422–423.
106. Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R., Walterfang, M., Phillips, L.J., Soulsby, B., Kawasaki, Y., McGorry, P.D., Suzuki, M., Velakoulis, D., Pantelis, C. Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naive people at risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2010;196, 206–211.
107. Calabrese DR, Wang L, Harms MP, Ratnanather JT, Barch DM, Cloninger CR, Thompson PA, Miller MI, Csernansky JG. Cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia subjects and their non-psychotic siblings. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):61-70.

108. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(9):878-88.
109. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, Jacobson K, Lyons MJ, Grant MD, Franz CE, Xian H, Tsuang M, Fischl B, Seidman L, Dale A, Kremen WS. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb Cortex* 2009; 19(11):2728-35.
110. Janssen J, Reig S, Alemán Y, Schnack H, Udias JM, Parellada M, Graell M, Moreno D, Zabala A, Balaban E, Desco M, Arango C. Gyral and sulcal cortical thinning in adolescents with first episode early-onset psychosis. *Biol Psychiatry* 2009; 66(11):1047-54.
111. Goghari VM, Rehm K, Carter CS, MacDonald AW 3rd. Regionally specific cortical thinning and gray matter abnormalities in the healthy relatives of schizophrenia patients. *Cereb Cortex* 2007; 17(2):415-24.
112. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2011; 69(5):495-503.
113. Karlsgodt KH, Niendam TA, Bearden CE, Cannon TD. White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 2009; 66(6):562-9.
114. Howard MA, Roberts N, García-Fiñana M, Cowell PE. Volume estimation of prefrontal cortical subfields using MRI and stereology. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2003;10(3):125-38.
115. MacFall J R, Payne M E, Krishnan KRR. MR scanner geometry changes: phantom measurements compared to intracranial contents calculations. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2004;11: 2182.
116. Balogh, Z., Benedek, G., Kéri, S. Retinal dysfunctions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007; 32, 297–300.
117. Hébert, M., Gagné, A.-M., Paradis, M.-E., Jomphe, V., Roy, M.-A., Mérette, C., Mazaide, M. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high

- genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biological Psychiatry* 2009; 67, 270–274.
118. Ritvo, E.R., Creel, D., Realmuto, G., Crandall, A.S. Electroretinograms in autism: a pilot study of b-wave amplitudes. *The American Journal of Psychiatry* 1988; 145, 229–232.
119. Chu EM, Kolappan M, Barnes TR, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Res.* 2012;203(1):89-94.
120. Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in Neurology. *Rev Neurol Dis* 2009;6(4):E105-E120.
121. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1999;40:2520-7.
122. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neuro.* 2005;58:383-91.
123. Pueyo V, Martín J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, Pablo L, Honrubia F. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:609-14.
124. Siger, M., Dziegielewski, K., Jasek, L., Bieniek, M., Nicpan, A., Nawrocki, J., Selmaj, K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *Journal of Neurology* 2008; 255, 1555–1560.
125. 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.
126. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:664-675.
127. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman C. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921-32.

128. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*. 2008;131: 277-287.
129. Costello F, Hodge W, Pan YI. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci* 2009;281(1-2):74-79.
130. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1860-1867.
131. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology*. 2006;28:67:1852-1854.
132. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scan*. 2001;79:187-191.
133. Paquet C, Boissonnot M, Roger F. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007;420:97-99.
134. Van Koolwijk, L.M., Desriet, D.D., van Duijn, C.M., Oostra, B.A., van Swieten, J.C., de Koning, I., Klaver, C.C., Lemij, H.G. Association of cognitive functioning with retinal nerve fiber layer thickness. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009; 50, 4576–4580.
135. Inzelberg R, Ramírez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004;44:2793-7.
136. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR. Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:737-741.
137. Moschos M, Tagaris G, Markopoulus I, Tsapakis S. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *Euro J Ophthalmol*. 2011;21:24-29.
138. Calvo P, Ferrández B, Ferreras A, Marín JM. Retinal nerve fiber layer thickness alterations in patients with obstructive sleep apnea. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012; Jan;87(1):1-2.
139. 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; Apr;249(4):585-93.
140. Casas P, Ascaso FJ, Tejero MP, Vicente E, 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* (en prensa).
141. 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.
142. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.*2010;4:1427-1432.
143. Souza VB, Moura Filho FJ, Souza FG, Pereira Filho SA, Coelho SS, Furtado FA, Gonçalves TB, Vasconcelos KF. Intraocular pressure in schizophrenic patients treated with psychiatric medications. *Arq Bras Oftalmol.* 2008; Sep-Oct;71(5):660-4.
144. Tamura H, kawakami H, Kato T, Yokoyama T, Sasaki K. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006;246:79-83.
145. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2002;47:165-8.
146. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brise G, Miller L, Coca-Prados M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002;295:1077-9.
147. Osawa T, Minuzo Y, Fujita Y, Takatama M, Nakazato Y, Okamoto K. Optineurin in neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2011;31,569-574.
148. Yun-Hai L, Tian T. Hypothesis of optineurin as a new common risk factor in normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2011; Oct;77(4):591-2.
149. Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah H, Okumura A, Nametaka K. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J. Clin. Invest.* 2007;117:1763-1770.

150. Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1003:318-27.
151. Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann NY Acad Sci* 2003;1003:138-158.
152. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:906-912.
153. Harrison PJ, Freemantle N, Geddes J R. Meta-analysis of brainweight in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 64: 25-34.
154. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Almárcegui C, Dolz I, Martín J, Ara JR, Honrubia FM. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2010;85(5):179-186.
155. 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.
156. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM. Relationship of optic nerve and brain conventional and non- conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by TCO and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2009;282:96-105.
157. Vázquez-Barquero JL, García J, Torres-González F. Spanish psychiatric reform: what can be learned from two decades of experience? *Acta Psychiatr Scand Suppl.*2004;(410):89-95.
158. Rund BR. Is there a degenerative process going on in the brain of people with Schizophrenia? *Front Hum Neurosci* 2009;3:36.
159. Lagodka A, Robert P. Is late-onset schizophrenia related to neurodegenerative processes? A review of literatura. *Encephale.* 2009;35(4):386-93.
160. Puri BK. Progressive structural brain changes in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2010;;10(1):33-42.

161. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(1):21-7.
162. DeLisi LE, Hoff AL, Schwart J E, Shields GW, Halthore SN, Gupta SM, Henn FA, Anand AK. Brainmorphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitativemagnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1991; 29:159-175.
163. Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1430-1436.
164. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, Gur RC. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(2):145-152.
165. Navari, S., Dazzan, P. Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychological Medicine*. 2009; 39, 1763–1777.