



ESTUDIO DE LOS CAMBIOS VOLUMÉTRICOS DE LA CÁMARA ANTERIOR Y DE LAS MEDIDAS DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA DE GRAVES, LEVE Y MODERADA-SEVERA.

PROGRAMA DE DOCTORADO EN OPTOMETRÍA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN

Doctoranda: M^a Isabel Cid García

Directores de tesis: Dra. Marta Pérez López.
Dr. Aitor Lanzagorta Aresti.
Dr. Santiago García Lázaro.

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA, Y CIENCIAS DE LA VISIÓN
FACULTAD DE FÍSICA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Valencia, octubre 2024

**ESTUDIO DE LOS CAMBIOS VOLUMÉTRICOS DE LA
CÁMARA ANTERIOR Y DE LAS MEDIDAS DEL ÁNGULO
IRIDOCORNEAL EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA DE
GRAVES LEVE Y MODERADA-SEVERA.**

M^a ISABEL CID GARCÍA

DOCTORADO EN PROGRAMA DE DOCTORADO EN
OPTOMETRÍA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN
DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dirigida por:

DRA. MARTA PÉREZ LÓPEZ.

DR. AITOR LANZAGORTA ARESTI.

DR. SANTIAGO GARCÍA LÁZARO.

VALENCIA, OCTUBRE 2024

DECLARACIÓN

Ninguna parte de este trabajo ha sido presentada para optar a ningún otro grado ni titulación, ni en esta ni en otra universidad o institución educativa o de investigación.

D^a Marta Pérez López, oftalmóloga en la Unidad Cirugía Oculoplástica y Órbita del Hospital Universitario La Fe.

D. Aitor Lanzagorta Aresti, oftalmólogo Unidad de Glaucoma y Neurooftalmología y Tutor de residentes en FOM (Fundación de Oftalmología Médica de la Comunidad Valenciana).

D. Santiago García Lázaro, Profesor Catedrático de la Universitat de València.

CERTIFICAN: que la presente Tesis Doctoral titulada **“Estudio de los cambios volumétricos de la cámara anterior y de las medidas del ángulo iridocorneal en pacientes con orbitopatía de graves, leve y moderada-severa.”**, resume el trabajo de investigación realizado, bajo su dirección, por Doña. M^a ISABEL CID GARCÍA y constituye su Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firma el presente certificado en Valencia, a día 31 de octubre dos mil veinticuatro.

Fdo: Dra. Marta Pérez López (codirectora).

Fdo: Dr. Aitor Lanzagorta Aresti (codirector).

Fdo: Dr. Santiago García Lázaro (codirector y tutor).

AGRADEDECIMIENTOS

“Siempre parece imposible hasta que se hace”

Nelson Mandela

Realizar una tesis es todo un aprendizaje tanto a nivel personal como profesional.

Descubres e investigas mucho sobre una temática y de forma paralela descubres de ti, y de los que te rodean, esa simbiosis que te retroalimenta de paciencia, constancia y esfuerzo. Aprendes a relativizar, a superar obstáculos (que no siempre son pocos), a hacer malabares con tu vida personal, tu trabajo y “tu tesis” pero, sobre todo, te reafirmas en la importancia de dar las gracias.

Este trabajo es el esfuerzo directo de la que escribe e indirecto de todas esas personas que me habéis ayudado a que este trabajo tenga un principio y un fin.

Por eso no puedo decir más que GRACIAS.

Gracias a mi familia por su amor y paciencia infinita.

Guillermo, Alejandro, Candela, mamá... sin vuestro apoyo hubiera sido imposible encajar el puzle. Os quiero (y a ti papá...que allá donde estés seguro que estás más que orgulloso de mi: siempre presente en mi corazón)

Gracias a mis amigos incondicionales, esos que son familia, esos que siempre están.

Laura, Cristina, Jose y Amanda, Marta, M^a ángeles... con vosotros cerca el peso de la responsabilidad se hace más llevadero y los momentos de desconexión saben mejor.

Gracias a las personas brillantes que me rodean...

Gracias, Santi, por tantas llamadas de teléfono, tantas puestas en común de "mi estadística" y de cómo dar forma a los resultados para conseguir que no fueran insufribles. Eres una persona especial en mi vida y has tenido un papel fundamental de apoyo en todo este proceso.

Gracias, Aitor, por siempre estar, escuchar y ofrecerme un tiempo que no tienes. Por esa empatía y amor que nos unió y que ha hecho de puente en todos estos años de construcción de mi tesis.

Gracias, Marta, por ser ese terremoto de ideas, por contar conmigo y por ser la motivadora principal de empezar este trabajo.

Gracias, Pablo, por creer en mí y darme siempre ánimos.

Gracias, Amparo, por dejarme el espacio para desarrollarme profesionalmente, por creer en la optometría y confiar en mí.

A todos.... GRACIAS.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
RESUMEN	13
RESUM	27
LISTADO DE ABREVIATURAS	39
LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS	43
LISTADO DE TABLAS	45
LISTADO DE FIGURAS	50
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	55
1.1. ANATOMÍA DE LA ÓRBITA	58
1.1.1. ESTRUCTURAS INTRAORBITARIAS	60
1.2. MÚSCULOS EXTRAOCULARES	64
1.2.1. INERVACIÓN Y VASCULARIZACIÓN DE LOS MOE	67
1.2.2. MOVIMIENTOS DEL OJO	68
1.2.3. MECÁNICA OCULOMOTORA	71
1.3. ENFERMEDAD Y ORBITOPATÍA DE GRAVES	74
1.3.1. FISIOPATOLOGÍA	75
1.3.2. SIGNOS CLÍNICOS DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES	78
1.3.3. CLASIFICACIÓN DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES	80
1.4. PRESIÓN INTRAOCULAR Y ORBITOPATÍA TIROIDEA	81
1.5. INSTRUMENTOS DE MEDIDA	84
1.5.1. TONOMETRÍA	84
1.5.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE SEGMENTO ANTERIOR	87
1.5.3. CAMPIMETRÍA DE GOLDMANN	90
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	95
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	97
2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	99
2.3. OBJETIVOS	99
2.3.1. PRINCIPAL	99
2.3.2. SECUNDARIOS	99

CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS	101
3.1. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO	103
3.1.1. ASPECTOS ÉTICOS	103
3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	103
3.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	104
3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	105
3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	106
3.2.3. CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS	107
3.3. DESARROLLO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	108
3.3.1. VARIABLES PRIMARIAS	108
3.3.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	109
3.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
3.3.3.1. USO MULTINIVEL CON NIVEL DE SEVERIDAD	116
3.3.3.2. USO MULTINIVEL CON NIVEL DE POSICIÓN Y NIVEL DE SEVERIDAD	116
3.3.3.3. REGRESIONES LINEALES ENTRE CIERTOS PARÁMETROS	121
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	123
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	125
4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	125
4.1.2. MEDIDAS DE PIO	126
4.1.3. MEDIDAS DE ACV	127
4.1.4. MEDIDAS DE MOE	127
4.1.5. MEDIDAS DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL	130
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON MODELO MULTINIVEL:	137
4.2.1. PIO	138
4.2.2. ACV	140
4.2.3. VALORES DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL	141
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON MODELO MULTINIVEL	150
4.3.1. PIO	150
4.3.2. ACV	151

4.3.3. VALORES DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL	152
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON REGRESIONES LINEALES	162
4.4.1. PIO ~ ACV	162
4.4.2. PIO ~ ÁNGULO IRIDOCORNEAL	163
4.4.3. VOLÚMEN DE LA CA ~ ÁNGULO IRIDOCORNEAL	166
4.4.4. DIFERENCIA PIO ENTRE PPM Y SUPRA ~ UFOF	174
4.4.4.1. ~ SUMA DEL RECORRIDO DE TODOS LOS MÚSCULOS	174
4.4.4.2. ~ RECORRIDO DE CADA MÚSCULO	175
4.4.5. DIFERENCIA ACV ENTRE PPM-SUPRA ~ UFOF	177
4.4.5.1. SUMA DEL RECORRIDO DE TODOS LOS MÚSCULOS:	177
4.4.5.2. RECORRIDO DE CADA MÚSCULO:	177
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	181
5.1. PIO	184
5.1.1. VALOR DE PIO EN UNA POSICIÓN DE MIRADA	184
5.1.2. CAMBIO DEL VALOR DE PIO DE PPM A SUPRADUCCIÓN	185
5.2. MEDIDAS DE LA CA	186
5.3. ACV	187
5.3.1. VALOR DE ACV EN UNA POSICIÓN DE MIRADA	187
5.3.2. CAMBIO DEL VALOR DE ACV DE PPM A SUPRADUCCIÓN	188
5.4. ÁNGULO IRIDOCORNEAL	189
5.4.1. VALOR DE ÁNGULO IRIDOCORNEAL EN UNA POSICIÓN DE MIRADA	189
5.4.2. CAMBIOS EN EL ÁNGULO IRIDOCORNEAL DE PPM A SUPRADUCCIÓN	192
5.5. MOE	195
5.6. INTERACCIÓN ENTRE VARIABLES	198
5.6.1. ACV, PIO Y ÁNGULO IRIDOCORNEAL	198
5.6.2. DIFERENCIA DE PIO Y ACV, ENTRE POSICIONES, Y UFOF	203
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	207
CAPÍTULO 7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	213

BIBLIOGRAFÍA	217
ANEXOS	239
ANEXO I. RESUMEN DE TABLAS DE RESULTADOS	241
ANEXO II. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN ACTIVIDAD/ SEVERIDAD OT.	243
ANEXO III. APROVACIÓN CEIC	245
ANEXO IV. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	247
ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO	251

Abstract

A number of papers have reported that restrictive myopathies show increased intraocular pressure (IOP) values, which in addition are dependent on gaze position.

This fact has been associated with conditions such as orbital myositis, adhesions after orbital floor fracture, and most commonly, Graves' ophthalmopathy (GO).

There are several theories explaining the eventual causes of this IOP rise in GO: an increased episcleral venous pressure resulting from orbital congestion and venous outflow obstruction, a greater resistance to trabecular outflow, a genetic predisposition to glaucoma, an increased mucopolysaccharide deposit on the trabecular meshwork, or the restriction and compression of the globe by fibrotic and thickened rectus muscles, mainly the inferior (RI) and medial rectus (RM) muscles.

This restriction and thickening of the rectus muscles, along with the low compliance of the orbital bone cavity, could explain the compression of the globe and therefore the rise in IOP when looking upwards. In fact, previous studies have demonstrated a correlation between the degree of muscular restriction and the increase in IOP when looking upwards, through investigations into the reduction of IOP after strabismus surgery or intramuscular injection of botulinum toxin A in GO.

This Doctoral Thesis analyzes the change that occurs in the total volume of the anterior chamber (ACV), the iridocorneal angle measurements, and intraocular pressure between primary gaze position (PPM) and upward gaze in patients with inactive thyroid orbitopathy (OT) and in a control group of healthy patients, to determine whether the theory of muscular restriction alters these parameters as suggested by Haefliger et al. and as predicted by Friendwald's formula, which relates changes in IOP to changes in volume over an "ultrashort" time period. Secondly, it studies whether the severity of OT (referring to quality of life or the risk of vision loss due to the severity of clinical manifestations such as eyelid

retraction, exophthalmos, restrictive strabismus, and dysthyroid optic neuropathy (DON)) is related to these changes when it is in an inactive state (activity refers to the inflammatory process, considering pain, redness, swelling, and dysfunction).

Ethical Aspects:

This study has been approved by the Ethics Committee of La Fe Health Research Institute. It followed the ethical principles for medical research in humans established by the Declaration of Helsinki. All subjects included in the study expressed their consent after reading the patient information sheet, receiving the necessary explanations from the research staff, and signing the informed consent form as outlined in the protocol.

The treatment, communication, and sharing of personal data of all participating subjects were conducted in compliance with the Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, and Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the Council, of April 27, 2016, on Data Protection.

The study design and population are defined in Chapter 3, where it is described as an observational analytic study with a cross-sectional and controlled design. A random sample of healthy patients was used as a control group. The sample consisted of 55 subjects (32 cases and 23 controls), with both eyes potentially included, and an average age of $46,87 \pm 10,87$ years ($49,66 \pm 10,63$ in cases and $43 \pm 10,32$ in controls). The inclusion criteria are: age (between 21-70 years), diagnosis (patients diagnosed with OT with a mild or moderate-severe severity according to the CAS scale (EUGOGO) in an inactive state for at least 6 months and without any ocular pathology affecting the anterior chamber anatomy or the iridocorneal angle), clinically and analytically euthyroid state (T3 and T4 free within normal range, TSH within normal or low range) for at least 6 months, visual acuity (VA) $\geq 20/25$ (with or without refractive correction),

and patient availability and understanding (the patient must understand the purpose of the study, be available for additional hospital visits, as well as being capable of understanding the information provided in the patient information sheet and provide consent for the study).

Study variables are also defined in chapter 3: volumetric values of the anterior chamber in PPM and upward gaze, and the difference according to gaze position (upward gaze=SUPRA): ACV PPM/SUPRA/DIF.ACVP-PPM-SUPRA (measured in mm³); iridocorneal angle values measured at 500 and 750 µm from the SS in three quadrants (nasal, temporal, and inferior), in PPM/SUPRA/DIF.PPM-SUPRA: Angle Opening Distance (AOD)- AOD500 and AOD750 (measured in mm), Angle Recess Area (ARA)- ARA500 and ARA750 (measured in mm²), Trabecular-Iris Space Area (TISA)- TISA500 and TISA750 (measured in mm²), Trabecular-Iris Angle (TIA)- TIA500 and TIA750 (measured in degrees); values for the range of extraocular muscle excursion (lateral rectus (RL), superior rectus (RS), inferior oblique (OI), RM, superior oblique (OS) and RI muscles) and the total of uniocular field of fixation (UFOF): UFOFRL, UFOFRS, UFOFOI, UFOFRM, UFOFOS, UFOFRI, UFOFSuma (measured in degrees); and Goldmann applanation tonometry (GAT) values in PPM and upward gaze and the difference between them: IOP PPM/SUPRA/DIF.IOPPPM-SUPRA (measured in mmHg).

The clinical assessment of the study is developed as follows: complete ophthalmological examination (anamnesis, VA, assessment of ocular motility, binocular vision, GAT in PPM and upward gaze), OCT TOMEY CASIA II to assess the total ACV and iridocorneal angle parameters (a 360° Star Scan will be performed in both PPM and upward gaze, ensuring the correct positioning of the SS to later analyze the nasal, temporal, and inferior quadrants).

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 software (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

In order to achieve the study objectives, multilevel models were estimated (since the sampling unit consists of two levels: patient and eye) for continuous response with a linear link function (linear mixed model) because the model involves repeated measurements in primary and upward gaze positions (with three fixed predictors: position, severity, and position-severity intercept). Linear regressions were used to analyze associations between variables. The quality index for the linear mixed model will be the VPC (variance partition coefficient), which is the proportion of total variance attributable to differences between patients. The significance level used in the analyses was 5% ($\alpha=0,05$), except in the analysis of the relationship between iridocorneal angle parameters due to the high correlation between them, where it was tightened to 1%.

In Chapter 4, the results of 107 eyes are presented: 46 from the control group and 61 from the case group, with 50 classified as moderate-severe and 11 as mild. The demographic characteristics of sex and age are shown in **Tables 8 and 9**, respectively.

The disparity in the inclusion of male and female subjects aligns with the higher incidence of OT in the female population. Sex distribution is the same in both groups; by age, the cases are older than the controls. Although it is clinically not significant, as there are no significant differences in ACV or iridocorneal angle values with age, the subsequent models were adjusted for age to control any possible influence of this imbalance.

The IOP measurements analysis is shown by case-control and by severity in PPM and upward gaze in **Table 10**, with IOP values being higher in the cases (2,073 units in PPM and 3,792 units in SUPRA) than in the controls. By severity, the moderate-severe cases are 2,417 units higher, and the mild cases are 0,806 units higher compared to controls. In upward gaze, this difference increases to 4,426 units in moderate-severe cases and 1,391 in mild cases compared to controls. The change in IOP value when shifting gaze position according to case-control is shown in **Table 20**, and by case

severity (mild and moderate-severe) in **tables 30 and 31**. It is observed that there are significant differences between primary and upward gaze (position effect: $p\text{-value} < 0,01$), where the average IOP in upward gaze is 4,77 units higher than in primary position (29,8% higher). The greatest IOP difference between positions occurs in the case group, and in terms of severity, in the moderate-severe group. When analyzing the effect between the intersection of position and group membership, both in the case-control analysis and by severity, the difference between both positions is considered equal ($p\text{-value} = 0,095$ for case-control and $p\text{-value} = 0,093$ for severity). However, there is a trend for the cases, especially the moderate-severe ones, to be slightly higher.

Table 40 shows the results of the relationship between this and ACV in PPM, where there is no effect of one variable on the other. **Table 41** shows the relationship in upward gaze, showing an inverse relationship between the two. The relationship with the iridocorneal angle parameters in both positions is shown in **Table 42** for the nasal zone (no relationship between variables) and in **Tables 43 and 44** for the temporal zone. Only in upward gaze is there a trend toward an inverse relationship between these parameters and IOP in upward gaze ($p\text{-values} < 0,05$; coefficients < 0), meaning that for each unit increase in these angle parameters, the average IOP tends to decrease by β units ($\beta = -1.456$ units as the sole factor explaining 92% of the variance). In **tables 45 and 46**, in the inferior angle zone, only in upward gaze show an inverse relationship between angle parameters and IOP when looking upward (for AOD500, TIA500, and TIA750, $p\text{-value} < 0,01$), such that for each unit increase in these parameters, the average IOP in upward gaze decreases by β units ($\beta = -1,906$ units as the sole factor explaining 89% of the variance).

The association between the difference in IOP in the two gaze positions and the degree of monocular eye movements is shown in **Tables 53 and 54** (cases by severity-control), which present the total sum of all muscles, showing no relationship ($p\text{-value} > 0,05$). In **Tables 55 and 56** (cases by

severity-control) the results are classified by the excursion of each muscle, showing a positive relationship for RS muscle excursion ($p\text{-value} < 0,05$), occurring in the moderate-severe group.

The analysis of ACV measurements, following the previous order, is presented in **Table 11**, which shows data by case-control and severity in PPM and upward gaze, with no significant differences between the groups. The difference between the two gaze positions is shown in **Tables 22 and 23**, where there are significant differences between both positions ($p\text{-value} < 0,01$), with the average ACV in upward gaze being 14406,44 units greater than in primary position (9,6% greater). This difference between positions is greater in cases than in controls (GAPs: 13% vs. 6%). By severity (classified as mild and moderate-severe cases), the association is stronger in mild cases than in any other group in **Tables 32 and 33** (GAPs: 20% for mild, 12% for moderate-severe, and 12% for controls).

The relationship between volume and the iridocorneal angle in both gaze positions is presented in **Tables 47 and 48** (nasal), showing a positive relationship between AOD/TIA at 500 microns from the SS and AOD/TISA/TIA at 750 microns ($p\text{-value} < 0,01$), with a single factor of $\beta = 4226,0$ in primary position / $6297,8$ units in upward gaze explaining 93/92% of the variance, respectively. In **Tables 49 and 50** (temporal), there is a linear and positive relationship between all parameters: when one parameter increases, the ACV increases ($\beta = 5263,7/7921,1$ units in PPM/Upward gaze is the single factor explaining 88/92% of the variance, respectively). In PPM, all values are significant ($p\text{-values} < 0,01$, coefficients < 0) except for ARA500 and TISA500, which only show a trend (approaching a significance level of 5%). In upward gaze, all parameters show this relationship with ACV ($p\text{-values} < 0,01$). In **Tables 51 and 52** (inferior), there is a positive relationship between AOD/TIA at 500 microns from the SS and AOD/TIA at 750 microns ($p\text{-values} < 0,01$), with $\beta = 4095,2 / 7217,4$ units being the single factor in primary/upper position explaining 92/89% of the variance.

The association between ACV differences between gaze positions and monocular eye movement excursion is reflected in **Tables 57 and 58** (cases by severity-control), showing no effect on either parameter (p -values $>0,05$). In **Tables 59 and 60** (cases by severity-control), the data is classified by muscle excursion, with no correlation observed for any parameter (p -values $>0,05$), though there is a positive trend between OI muscle excursion and ACV difference between the two gaze positions (p -values $=0,062$). When dividing the sample by severity groups, a positive correlation exists in the control and moderate-severe groups for RS muscle excursion (in mild cases, the model does not converge). In the moderate-severe group, there is also a positive correlation for the inferior OI muscle.

The analysis of extraocular muscle excursion measurements, both individually and summed, is represented in **tables 12 and 13** (cases by severity-control). These show no significant differences between the control and case groups for the evaluated muscles, except for the RI (p -value $=0,027$), where the value is higher in the moderate-severe group (78,538) and lower in the mild group (75,091). The analysis of iridocorneal angle measurements in PPM/upward gaze is found in **tables 14/17** (nasal), showing no significant differences between groups in either gaze position. In **table 15/18** (temporal), in PPM, there is only a trend, close to the p -value acceptance threshold ($<0,1$), suggesting that ARA750 and TISA750 parameters are lower in mild and moderate-severe cases compared to controls. However, in upward gaze, ARA500 and TISA500 maintain this significant relationship in the case-control classification (p -value $=0,024$), with moderate-severe cases being 0,058 and 0,048 units lower than the controls respectively. Nonetheless, in mild cases, the differential value is 0,005 and 0,008 units lower than in the controls respectively. At 750 microns from the scleral spur, these values are also significant, with moderate-severe cases being 0,085 and 0,076 units, and mild cases 0,004 and 0,008 units lower than the controls.

In **tables 16/19** (inferior), two iridocorneal angle parameters are statistically significant: TIA500 and TIA750. In mild cases, they are 3,15 and 3,489 units greater than in controls, respectively, while in moderate-severe cases, their value decreases by 2,459 and 2,615 units, respectively, compared to controls in PPM. In upward gaze, when analyzed by severity group, TIA500 is statistically significant, with the value for the moderate-severe group being 7,337 units lower than in controls, and for the mild group, 1,088 units lower than in controls.

The differences when changing the gaze position are shown in **tables 24 and 25** (nasal), where there are significant differences in the variation of all the analyzed angle parameters between PPM and supraduction, showing higher values in upward gaze. There is no group effect or interaction between position and group.

In **tables 26 and 27** (temporal), the positional effect is significant for all angle values, being greater in upward gaze. Only ARA and TISA parameters (500 and 750) show group effect and interaction, although at 750 microns only indicates a slight trend. The cases show lower values for these two parameters, and the difference between PPM and supraduction is greater in cases than in controls.

In **Tables 28 and 29** (inferior), statistically significant positional effects are shown for parameters such as ARA (500 and 750), AOD750 (higher in superior gaze), and TISA 750 (lower in superior gaze). Only a tendency is shown with TISA 500.

These same values are represented according to severity in **tables 34 and 35** (nasal) and **36 and 37** (temporal), where an interaction effect between position and group is shown for all parameters, except for TIA (500 and 750). For TIA 500 and 750, the difference between superior gaze and PPM is less intense in moderate-severe cases than in controls and mild cases.

Finally, **Tables 38 and 39** (inferior) show a group effect for TIA (500 and 750), ARA750, and TISA750, where the average values between positions are

lower in moderate-severe cases. An interaction effect between position and group only exists for TIA500, with a variation between positions for the control group, but not for mild and moderate cases. (Appendix I includes a summary table showing where to find the results tables for the variables under study.)

The discussion of the results and conclusions are presented in Chapters 5 and 6, where the influence of gaze position changes (positional effect) on the values of the studied variables is demonstrated, according to the severity of the patient (group effect). An increase in these variables when the gaze shifts (position-group interaction effect) has been described. As expected based on previous studies, our study confirmed the increase in IOP associated with changes in gaze position, from primary to upward gaze (4,77 units higher than in primary, a 29,8% increase), with an increase of $3,870 \pm 1,822$ units in controls, $5,981 \pm 1,196$ units in moderate-severe cases, and $4,273 \pm 1,954$ units in mild cases. In the case of ACV, there are no previous studies assessing it in superior gaze, but our study demonstrated a 9,6% increase in supraduction. The increase between gaze positions is bigger in cases (12,5% increase) compared to controls (6%). The effect on the iridocorneal angle parameters was similar: in the horizontal axis, there was an increase in linear values (AOD), area (ARA, TISA), and angle (TIA) at both 500 and 750 microns from the SS, with an increase ranging from 16,2% to 36,3% in the nasal quadrant and from 16,2% to 36,3% in the temporal quadrant. However, in the vertical axis, these values decreased by 6,7% to 10%.

Despite the greater increase in iridocorneal angle parameters with superior gaze in the moderate-severe group, they show a greater increase in IOP compared to mild cases and healthy subjects. But the increase in ACV and parameters in the temporal (except TIA) and inferior quadrants (only TIA) was less pronounced than in other groups.

When relating these variables to the excursion of extraocular muscles in the moderate-severe group, due to the action of the agonist-antagonist pair formed by the RS and RI muscles during supraduction, the relationship between the superior rectus excursion and the difference in IOP between PPM and upward gaze is negative. However, if we analyze the difference in ACV with gaze change instead of IOP, the relationship is positive.

Therefore, this study demonstrates that in moderate-severe cases, the RI muscle acts as a restrictive element to the RS in supraduction, leading to a greater change in IOP between primary gaze and supraduction. **It also acts as a compressive element** on the eyeball, reducing the change factor of the ACV and iridocorneal angle parameters, resulting in a narrower angle compared to other groups (healthy subjects and mild severity patients).

RESUMEN

Numerosos artículos han confirmado que las miopatías restrictivas están caracterizadas por una subida de la presión intraocular (PIO) y que ésta es dependiente de la posición de mirada.

Este hecho se ha asociado a condiciones tales como la miosis orbitaria, adherencias debido a la fractura del suelo orbitario y, más frecuentemente, a la oftalmopatía de Graves (OG).

Existen diferentes teorías sobre las posibles causas de este incremento de la PIO en la OG: el incremento de la presión venosa episcleral resultante de la congestión orbitaria y la obstrucción de la salida venosa, la mayor resistencia del flujo de la salida trabecular, una predisposición genética ligada al glaucoma, el incremento de deposición de mucopolisacáridos en la malla trabecular, o la restricción y compresión del globo por los músculos rectos fibróticos y engrosados, principalmente el músculo recto inferior (RI) y el recto medio (RM).

Esta restricción y engrosamiento de los músculos rectos junto con la baja compliancia de la cavidad ósea orbitaria podría explicar la compresión del globo y, por tanto, subida de la PIO en posición superior de mirada. De hecho, estudios previos han demostrado una correlación entre el grado de restricción muscular y el valor ascendente de la PIO en mirada superior, mediante las investigaciones sobre la bajada de la PIO tras la cirugía de estrabismo o la inyección intramuscular de la toxina botulínica A en OG.

Esta Tesis Doctoral analiza el cambio que se produce en el volumen total de la cámara anterior (ACV), las medidas en el ángulo iridocorneal y en la PIO, entre la posición primaria de mirada (PPM) y la mirada superior, en pacientes con orbitopatía tiroidea (OT) inactiva y en grupo control de pacientes sanos para objetivar si la teoría de la restricción muscular modifica estos parámetros tal y como sugiere Haefliger et al. y como se prevé de la fórmula de Friendwald en la que se relaciona el cambio de PIO con el cambio de ACV en un periodo de tiempo que denomina

ultracorto. De forma secundaria, estudia si la severidad de la orbitopatía tiroidea (OT) (se refiere a la calidad de vida o al riesgo de perder visión a causa de la severidad de sus manifestaciones clínicas: retracción palpebral, exoftalmos, estrabismo restrictivo y neuropatía óptica distiroidea (NOD)) se relaciona con dichos cambios cuando ésta está en estado inactivo (la actividad se refiere al proceso inflamatorio en el que se tiene en cuenta: el dolor, rubor, edema y disfunción).

Aspectos éticos:

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Ha seguido los principios éticos para la investigación médica en seres humanos establecidos por la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos incluidos en el estudio expresaron su conformidad con el mismo tras la lectura de la hoja de información al paciente, las explicaciones necesarias por parte del personal investigador y la firma del modelo y consentimiento informado recogido en el protocolo.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y a al Reglamento (UE) 2016/679 de Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

El diseño y la población a estudio se definen en el capítulo 3 tratándose de un estudio analítico observacional con un diseño transversal y controlado donde se utilizó como grupo control una muestra aleatoria de pacientes sanos. La muestra resultó ser de 55 sujetos (32 casos y 23 casos) En el que se podían incluir los dos ojos y la media de edad es de $46,87 \pm 10,87$ años ($49,66 \pm 10,63$ en los casos y $43 \pm 10,32$ en los controles). Los criterios de inclusión son: la edad (entre 21- 70 años), el diagnóstico (pacientes con diagnóstico de OT con grado de severidad leve y

moderado-severo según la escala CAS (EUGOGO) en estado inactivo en los últimos 6 meses y sin ninguna patología ocular que afecte la anatomía de la cámara anterior o ángulo iridocorneal), el estado eutiroideo clínico y analítico (T3 y T4 libres en rango normal, TSH en rango normal o bajo) durante al menos 6 meses, la agudeza visual (AV) $\geq 20/25$ (con o sin corrección refractiva) y la disponibilidad y capacidad de entendimiento del paciente (El paciente debe entender el propósito del estudio y estar disponibles para realizar visitas adicionales al hospital además de tener la capacidad para entender la información recogida en la hoja de información al paciente y de dar su consentimiento para el estudio).

También en el **capítulo 3 se definen las variables a estudio**: valores volumétricos de la cámara anterior del ojo en PPM y mirada superior y la diferencia según posición de mirada (mirada superior= SUPRA): ACV PPM / SUPRA / DIF.ACVP-PPM-SUPRA (medida en mm³), valores del ángulo iridocorneal medidos a 500 y 750 μ m del espolón escleral (EE) y en tres cuadrantes: nasal, temporal e inferior, en PPM /SUPRA /DIF.PPM-SUPRA: distancia de abertura angular (AOD)- AOD500 y AOD750 (medida en mm), área de recesión angular (ARA)- ARA500 y ARA750 (medida en mm²), área iridotrabecular (TISA)- TISA500 y TISA750 (medida en mm²) y abertura angular (TIA)- TIA500 y TIA750 (medida en °), valores del rango de excursión de los músculos extraoculares (recto lateral (RL), recto superior (RS), oblicuo inferior (OI), RM, oblicuo superior (OS), RI) y de la suma total de ellos obtenidos en el campo monocular de fijación (UFOF): UFOFRL, UFOFRS, UFOFOI, UFOFRM, UFOFOS, UFOFRI, UFOFSuma (medida en °) y valores de tonometría de aplanamiento de Goldmann (TAG) en PPM y mirada superior y la diferencia entre ellos: PIO PPM / SUPRA / DIF.PIOPPM-SUPRA (medida en mmHg), **y se desarrolla la metodología del estudio** de la siguiente forma: exploración oftalmológica completa (anamnesis, AV, valoración de motilidad ocular, visión binocular, TAG en PPM y en mirada superior), realización de OCT TOMEY CASIA II para valoración de ACV y los parámetros del ángulo iridocorneal (se realizará

el Scan Star 360° tanto en PPM como en mirada superior comprobando la correcta posición del EE para analizar posteriormente los cuadrantes nasal, temporal e inferior).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software SPSS 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Para la consecución de los objetivos planteados, se ha estimado modelos multinivel (ya que la unidad muestral consta de dos niveles: paciente y ojo) para respuesta continua con función de enlace lineal (modelo lineal mixto) ya que el modelo es de medidas repetidas en las posiciones primaria y superior (consta de tres predictores fijos: posición, gravedad e intercepto posición-gravedad). Para analizar la asociación entre variables se han utilizado regresiones lineales. El índice de calidad que se muestra para el modelo lineal mixto será el VPC (coeficiente de partición de varianza): es la proporción de varianza total que es debida a la diferencia entre pacientes. El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0,05$) excepto en el análisis de la relación existente entre los parámetros del ángulo iridocorneal debido a la alta correlación existente entre ellos por lo que se ha endurecido al 1%.

En el capítulo 4, se presentan los resultados de 107 ojos: 46 del grupo control y 61 del grupo casos siendo 50 clasificados como moderados-severos y 11 como leves con una media de edad de $49,66 \pm 10,63$ en los casos y $43 \pm 10,32$ en los controles. Las características demográficas de sexo y edad se muestran en las **Tablas 8 y 9** respectivamente.

La disparidad en la inclusión de sujetos hombres y mujeres concuerda con la mayor incidencia de la OT en población femenina. La distribución del sexo es la misma en ambos grupos; por edad, los casos son más mayores que en los controles, aunque clínicamente no es significativo: no existen diferencias significativas ni en ACV ni en los valores del ángulo iridocorneal, los modelos posteriores, se han ajustado por edad para anular la posible influencia de ese desequilibrio.

El análisis de las medidas de la PIO se presenta según casos-control y según severidad en PPM y en mirada superior en la **Tabla 10** siendo mayor el valor de PIO en los casos (2,073 unidades en PPM y 3,792 unidades en SUPRA) que en los controles. Según severidad, en comparación con los controles, los moderados-severos son 2,417 unidades mayores y las leves 0,806 unidades mayores. En supraducción esta diferencia aumentó a 4,426 unidades en los moderados-severos y a 1,391 en el caso de los leves. El cambio del valor de la PIO al cambiar de posición de mirada según casos-control se muestra en la **Tabla 20** y según casos (clasificados por severidad: leves y moderados severos)- control en la **Tabla 30 y 31**. En ellas se observa que existen diferencias significativas entre la posición primaria y la mirada superior (efecto posición: $p\text{-valor}=0,000$) de manera que el valor medio de PIO en mirada superior es 4,77 unidades mayor que en posición primaria (29,8% mayor). Si la clasificación de la muestra se divide en casos-control (efecto grupo), la diferencia de PIO entre posiciones es mayor en el grupo casos y atendiendo a la severidad: la diferencia mayor se produce en el grupo de moderados- severos. Al analizar el efecto que se produce entre la intersección de la posición y el grupo de pertenencia, entre casos-control: la diferencia entre ambas posiciones se considera igual tanto en el análisis por casos-control ($p\text{-valor}=0,095$) como según gravedad ($p\text{-valor}=0,093$) aunque se considera que existe cierta tendencia a que los casos, y los moderados-severo, sea algo mayor. En la **Tabla 40** se observan los resultados de la relación de ésta con el volumen de la cámara anterior en PPM, no existiendo efecto de una variable sobre otra, y en la **Tabla 41** se refleja en mirada superior, mostrándose una relación inversa entre ambas. La relación que mantiene con los parámetros del ángulo iridocorneal en ambas posiciones se muestra en la **Tabla 42** en la zona nasal (no existe relación entre las variables), en las **Tabla 43 y 44** en la zona temporal, sólo en mirada superior muestran que existe una tendencia a que exista una relación inversa entre estos parámetros y la PIO en mirada superior ($p\text{-valores}<0,05$;

coeficientes <0) de manera que, por cada unidad que aumentan dichos parámetros del ángulo, la media de la PIO tiende a disminuir β unidades ($\beta=-1,456$ unidades como factor único que explica el 92% de la varianza). En las **Tablas 45 y 46**, en la zona inferior del ángulo, sólo en mirada superior se muestra que sí existe una relación inversa entre los parámetros del ángulo y la PIO al mirar hacia arriba (para AOD500, TIA500 y TIA750 p-valor $<0,01$), de manera que, por cada unidad que aumentan dichos parámetros, la media de la PIO en mirada superior disminuye β unidades ($\beta=-1,906$ unidades como factor único que explica el 89% de la varianza).

La asociación que presenta la diferencia de PIO entre las dos posiciones de mirada y el grado de excursión de los movimientos monoculares del ojo se ve reflejado en las **Tablas 53, 54** (casos según severidad-control) que muestran el valor de la suma total de todos los músculos, siendo inexistente su relación (p-valor $>0,05$), y en **55 y 56** (casos según severidad-control) donde los resultados están clasificados por la excursión de cada músculo en la que sí existe relación positiva para la excursión del músculo RS (p-valor $<0,05$) que se produce en el grupo de moderados-severos.

El análisis de las medidas del volumen de la cámara anterior, siguiendo el orden anterior, en la **Tabla 11** aparecen los datos según casos-control y según severidad en PPM y en mirada superior sin existir diferencias significativas entre los grupos, la diferencia entre las dos posiciones se muestra en las **Tablas 22 y 23**, existiendo diferencias significativas entre ambas posiciones (p-valor=0,000) de manera que el valor medio del ACV en posición superior es 14406,44 unidades mayor que en posición primaria (un 9,6% mayor) y que esta diferencia entre posiciones se da más intensa en los casos que en los controles (GAPs:13% vs 6%). Según casos (clasificados por severidad: leves y moderados severos)- control en la **Tabla 32 y 33** donde esta asociación se da más intensa en los leves que en los otros grupos (GAPs: 20% para los leves vs 12% los moderados-severos y 12% los controles).

La relación entre el volumen y el ángulo iridocorneal, en las dos posiciones de mirada, se presentan en las **Tablas 47 y 48** (nasal) mostrando que existe relación positiva entre AOD/TIA a 500 micras del EE y AOD/TISA/TIA 750 micras del mismo ($p\text{-valor}<0,01$) con un factor único de $\beta= 4226,0$ en posición primaria/ $6297,8$ unidades en mirada superior que explica el 93/92% de la varianza respectivamente. En las **Tablas 49 y 50** (temporal) sí existe relación lineal y positiva entre todos los parámetros: cuando aumenta un parámetro aumenta el volumen de la cámara anterior ($\beta= 5263,7/7921,1$ unidades en PPM/Mirada superior es el factor único que explica el 88/92% respectivamente de la varianza). En PPM todos los valores son significativos ($p\text{-valores}<0,01$, coeficientes <0) excepto para ARA500 y TISA500 que solo presentan esa tendencia (aproximación de significación del 5%). En posición de mirada superior existe esta relación para todos los parámetros con ACV ($p\text{-valores}<0,01$). En las **Tablas 51 y 52** (inferior) existe relación positiva entre AOD/ TIA a 500 micras del espolón escleral y AOD/TIA a 750 micras del mismo ($p\text{-valores}<0,01$) siendo $\beta= 4095,2 / 7217,4$ unidades el factor único en posición primaria/posición superior que explica el 92/89% de la varianza. La asociación que presenta la diferencia de volumen de la cámara anterior entre las dos posiciones de mirada y el grado de excursión de los movimientos monoculares del ojo se ve reflejado en las **Tablas 57, 58** (casos según severidad-control) que muestran el valor de la suma total de todos los músculos en las que no existe efecto sobre ambos parámetros ($p\text{-valores}>0,05$) y en las **Tablas 59 y 60** (casos según severidad-control) donde los datos están clasificados por la excursión de cada músculo y en los que se observa que no existe correlación con ningún parámetro ($p\text{-valores}>0,05$) sólo existe una tendencia positiva entre la excursión del músculo OI y la diferencia de ACV obtenida entre las dos posiciones de mirada ($p\text{-valores}=0,062$). Al dividir la muestra por grupos de severidad: existe correlación positiva en el grupo control y moderado-severo para la excursión del músculo RS (en leves no converge el modelo). En el grupo

moderado-severo también existe una correlación positiva para músculo OI.

El análisis de las medidas de la excursión de los músculos extraoculares de forma individual y su sumatorio está representada en la **Tabla 12 y 13** (casos según severidad-control) que muestran que no hay diferencias significativas entre grupo control y caso en los músculos evaluados excepto para el RI ($p\text{-valor}=0,027$) en el que su valor es mayor para el grupo de severidad moderado-severo (78,538) y menor para el grupo de leves (75,091).

El análisis de las medidas del ángulo iridocorneal realizados en PPM/mirada superior se encuentran en las **Tablas 14/17** (nasal) donde no existen diferencias significativas entre grupos en ninguna de las dos posiciones de mirada. En la **Tabla 15/18** (temporal), en PPM sólo existe una tendencia, por su proximidad al valor de aceptación del $p\text{-valor}$ ($<0,1$), de ser menores los parámetros ARA750 y TISA750 en los casos leves y en los moderados-severos respecto a los controles. Sin embargo, en mirada superior, ARA500 y TISA500 mantienen esa relación de forma estadísticamente significativa en la clasificación grupo-control ($p\text{-valor}=0,024$), siendo en los moderados-severos 0,058 y 0,048 unidades, respectivamente, menores que los controles, sin embargo, el valor diferencial en los leves es 0,005 y 0,008 unidades, respectivamente, menor que en los controles. A 750 micras del EE, estos valores también son significativos, siendo en los moderados-severos 0,085 y 0,076 unidades y en los leves 0,004 y 0,008 unidades, respectivamente, menores que los controles. En las **Tablas 16/19** (inferior) son dos los parámetros del ángulo estadísticamente significativos: TIA500 y TIA750, Siendo, respectivamente, para las leves 3,15 y 3,489 unidades mayores que los controles, y para los casos moderados-severos, el valor disminuye, respectivamente, 2,459 y 2,615 unidades respecto a los controles en PPM. En mirada superior, cuando el análisis lo realizamos por grupos de severidad, TIA500 es estadísticamente significativo siendo el valor del grupo de moderados-

severos 7,337 unidades menor que el de los controles y, para el grupo de los leves, 1,088 unidades menores que el valor de los controles. La diferencia que se produce en el valor de las variables al cambiar de posición de mirada se muestra en la **Tabla 24 y 25** (nasal) en las que existen diferencias significativas entre la variación del valor, de todos los parámetros del ángulo analizados, que se produce cuando los medimos en PPM y supraducción, siendo mayor en mirada superior. No existe efecto grupo ni interacción entre posición-grupo. En las **Tablas 26 y 27** (temporal) el efecto posición es significativo para todos los valores del ángulo siendo mayor en mirada superior. Sólo para los parámetros ARA y TISA (500 y 750) existe efecto grupo e interacción, aunque a 750 sólo indica una cierta tendencia. Los casos presentan valores menores para estos dos parámetros y la diferencia entre PPM y supraducción se da más intensa en casos que en controles. En las **Tablas 28 y 29** (inferior) se muestra los parámetros con significación estadística con efecto posición: ARA (500 y 750), AOD750, siendo mayor su valor en mirada superior, y TISA 750 (500 sólo tendencia) con valores menores en mirada superior que en PPM. Estos mismos valores se representan según severidad en las **Tablas 34 y 35** (nasal), **36 y 37** (temporal) en las que se muestra que sí existe efecto interacción posición*grupo para todos los parámetros, excepto para TIA (500 y 750), para los cuales la diferencia entre la mirada superior y PPM es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves. Por último, en las **Tablas 38 y 39** (inferior) reflejan que sí que existe efecto grupo para TIA (500 y 750), ARA750 y TISA750 para los que el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos y que sólo existe efecto interacción posición*grupo para TIA500 en el que se produce una variación entre posiciones para el grupo control, pero para leves y moderados no se da. (En el Anexo I se mostrará una tabla resumen de dónde encontrar las tablas de resultados de las variables a estudio)

La discusión de los resultados y las conclusiones se exponen en el capítulo 5 y 6 respectivamente en el que se demuestra la influencia del cambio de mirada (efecto posición) en los valores de las variables a estudio según la severidad del paciente (efecto grupo) produciéndose un aumento de las mismas al realizarse el cambio (efecto interacción posición-grupo). Tal y como se esperaba por estudios previos, en nuestro estudio se corroboró el incremento de PIO asociados a cambios de posición de mirada, de primaria a supraducción (4,77 unidades mayor que en primaria (29,8%) aumentando $3,870 \pm 1,822$ unidades en los controles y $5,981 \pm 1,196$ unidades en los moderados-severos y $4,273 \pm 1,954$ unidades en los leves). En el caso de ACV, no existen estudios previos que lo valoren en mirada superior pero nuestro estudio demostró que su valor aumenta en supraducción un 9,6% y que el aumento de éste, entre posiciones de mirada, es más acusado en los casos (porcentaje de aumento del 12,5%) que en los controles (6%). El efecto para los parámetros del ángulo iridocorneal fue el mismo en el eje horizontal se produce un aumento de los valores lineales (AOD), de área (ARA, TISA) y del ángulo (TIA) tanto a 500 como a 750 micras del EE. Aumentando entre un 16,2% a un 36,3% en el cuadrante nasal y entre un 16,2% a un 36,3% en el cuadrante temporal. Sin embargo, en el eje vertical se produce un descenso de estos valores entre un 6,7% y un 10%. Sin embargo, pese al incremento del valor de las variables al cambiar a mirada superior, en el grupo de moderados-severo, se produce de forma más intensa el aumento de la PIO respecto al grupo de leves y pacientes sanos pero, por contra, se produce de forma menos intensa el aumento de ACV y de los parámetros del cuadrante temporal (excepto TIA) y el cuadrante inferior (sólo TIA) respecto a los otros grupos.

Al relacionar estas variables con la excursión de los músculos extraoculares, en el grupo de moderados-severos, debido a la acción de la pareja agonista- antagonista que forman el recto superior con el recto inferior en supraducción, la relación que existe entre el valor de excursión

del recto superior y la diferencia de PIO, entre PPM y supraducción, es negativa pero si lo analizamos cambiando el valor de la PIO por la diferencia que se produce con el cambio de mirada del volumen de la CA es positiva.

Por lo tanto, este estudio demuestra que, en el caso de los moderados-severos, el RI actúa de elemento restrictivo del RS, en el movimiento de supraducción, produciendo un aumento en el factor de cambio de la PIO, entre posición primaria de mirada y supraducción, y **como elemento compresivo**, del globo ocular, provocando una disminución del factor de cambio de ACV y de los parámetros del ángulo iridocorneal, tornándose más estrechos respecto a los otros grupos estudiados (pacientes sanos y pacientes con severidad leve)

RESUM

Nombrosos articles han confirmat que les miopaties restrictives estan caracteritzades per una pujada de la pressió intraocular (PIO) i que aquesta és dependent de la posició de mirada.

Este fet s'ha associat a condicions com ara la miosi orbitària, adherències a causa de la fractura del sòl orbitari i, més sovint, a l'oftalmopatia de Greus (OG).

Existeixen diferents teories sobre les possibles causes d'este increment de la PIO en la OG: l'increment de la pressió venosa epiescleral resultant de la congestió orbitària i l'obstrucció de l'eixida venosa, la major resistència del flux de l'eixida trabecular, una predisposició genètica lligada al glaucoma, l'increment de deposició de mucopolisacàridos en la malla trabecular, o la restricció i compressió del globus pels músculs rectes fibròtics i engrossits, principalment el múscul recte inferior (RI) el recte medi (RM).

Esta restricció i engruiximent dels músculs rectes juntament amb la baixa compliància de la cavitat òssia orbitària podria explicar la compressió del globus i, per tant, la pujada de la PIO en posició superior de mirada. De fet, estudis previs han demostrat una correlació entre el grau de restricció muscular i el valor ascendent de la PIO en mirada superior, mitjançant les investigacions sobre la baixada d'aquesta després de la cirurgia d'estrabisme o la injecció intramuscular de la toxina botulínica A en OG.

Esta Tesi Doctoral analitza el canvi que es produeix en el volum total de la càmera anterior (ACV), les mesures en l'angle iridocorneal i en la PIO, entre la posició primària de mirada (PPM) i la mirada superior, en pacients amb orbitopatia tiroidea inactiva (OT) i en grup control de pacients sans per a objectivar si la teoria de la restricció muscular modifica aquets paràmetres tal com suggerix Haefliger et al. i com es preveu de la fórmula de Friendwald en la qual es relaciona el canvi PIO amb el canvi de ACV en un període de temps que es denomina ultracurt. De manera secundària, estudia si la severitat de la OT (es refereix a la qualitat de vida o al risc de perdre visió a causa de la severitat de les seues manifestacions

clíniques: retracció palpebral, exoftàlmia, estrabisme restrictiu i neuropatia òptica distiroidea (NOD)) es relaciona amb aquets canvis quan aquesta està en estat inactiu (l'activitat es refereix al procés inflamatori en el qual es té en compte: el dolor, rubor, edema i disfunció).

Aspectes ètics:

Este estudi ha sigut aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut d'Investigació Sanitària La Fe. Ha seguit els principis ètics per a la investigació mèdica en éssers humans establerts per la Declaració de Hèlsinki. Tots els subjectes inclosos en l'estudi van expressar la seua conformitat amb el mateix després de la lectura de la fulla d'informació al pacient, les explicacions necessàries per part del personal investigador i la firma del model i consentiment informat arreplegat en el protocol.

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajusta al que es disposa en la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals i al Reglament (UE) 2016/679 de Parlament europeu i del Consell, de 27 d'abril de 2016 de Protecció de Dades.

El disseny i la població a estudi es defineixen en el capítol 3 tractant-se d'un estudi analític observacional amb un disseny transversal i controlat on es va utilitzar com a grup control una mostra aleatòria de pacients sans. La mostra va resultar ser de 55 subjectes (32 casos i 23 casos) En el qual es podien incloure els dos ulls i la mitjana d'edat és de $46,87 \pm 10,87$ anys ($49,66 \pm 10,63$ en els casos i $43 \pm 10,32$ en els controls). Els criteris d'inclusió són: l'edat (entre 21- 70 anys), el diagnòstic (pacients amb diagnòstic d'OT amb grau de severitat lleu i moderat-sever segons l'escala CAS (EUGOGO) en estat inactiu en els últims 6 mesos i sense cap patologia ocular que afecte l'anatomia de la càmera anterior (CA) o angle iridocorneal, l'estat eutiroides clínic i analític (T3 i T4 lliures en rang normal, TSH en rang normal o baix) durant almenys 6 mesos, la agudesa visual (AV) $\geq 20/25$ (amb o sense correcció refractiva) i la disponibilitat i capacitat d'enteniment del pacient (el pacient ha d'entendre el propòsit

de l'estudi i estar disponibles per a realitzar visites addicionals a l'hospital a més de tindre la capacitat per a entendre la informació arreplegada en la fulla d'informació al pacient i de donar el seu consentiment per a l'estudi).

També **en el capítol 3 es defineixen les variables a estudi:** valors volumètrics de la cambra anterior de l'ull en PPM i mirada superior i la diferència segons posició de mirada (mirada superior = SUPRA): ACV PPM / SUPRA / DIF.ACVP-PPM-SUPRA (mesura en mm³), valors de l'angle iridocorneal mesurats a 500 i 750 µm del EE i en tres quadrants: nasal, temporal i inferior, en PPM /SUPRA /*DIF.PPM-SUPRA: distància d'apertura angular (AOD)- AOD500 i AOD750 (mesura en mm), àrea de recessió angular (ARA)- ARA500 i ARA750 (mesura en mm²), àrea iridotrabecular (TISA)- TISA500 i TISA750 (mesura en mm²) i obertura angular (TIA)- TIA500 i TIA750 (mesura en °), valors del rang d'excursió dels músculs extraoculars (RL, RS, OI, RM, US, RI) i de la suma total d'ells mesurats amb el camp monocular de fixació (UFOF): UFOFRL, UFOFRS, UFOFOI, UFOFRM, UFOFOS, UFOFRI, UFOFSuma (mesura en °) i valors de tonometria d'aplanament de Goldmann (TAG) en PPM i mirada superior i la diferència entre ells: PIO PPM/SUPRA / DIF.PIOPPM-SUPRA (mesura en mmHg), **i es desenrotlla la metodologia de l'estudi** de la manera següent: exploració oftalmològica completa (anamnesi, AV, valoració de motilitat ocular, visió binocular, TAG en PPM i en mirada superior), realització de OCT TOMEY CASIA II per la valoració d' ACV i els paràmetres de l'angle iridocorneal (es realitzarà l'Scan Star 360° tant en PPM com en mirada superior comprovant la correcta posició de l'esperó escleral (EE) per a analitzar posteriorment els quadrants nasal, temporal i inferior).

Per a l'anàlisi estadística s'ha utilitzat el programari SPSS 21.0 (*SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Per a la consecució dels objectius plantejats, s'ha estimat models multinivell (ja que la unitat mostral consta de dos nivells: pacient i ull) per a resposta contínua amb funció d'enllaç lineal (model lineal mixt) ja que

el model és de mesures repetides en les posicions primària i superior (consta de tres predictors fixos: posició, gravetat i intercepto posició-gravetat). Per a analitzar l'associació entre variables s'han utilitzat regressions lineals. L'índex de qualitat que es mostra per al model lineal mixt serà el VPC (coeficient de partició de variància): és la proporció de variància total que és deguda a la diferència entre pacients. El nivell de rellevància emprat en les anàlisis ha sigut del 5% (* $\alpha=0,05$) excepte en l'anàlisi de la relació existent entre els paràmetres de l'angle iridocorneal a causa de l'alta correlació existent entre ells pel que s'ha endurit a l'1%.

En el capítol 4, es presenten els resultats de 107 ulls: 46 del grup control i 61 del grup casos sent 50 classificats com a moderats-severs i 11 com a lleus amb una mitjana d'edat de $49,66 \pm 10,63$ en els casos i $43 \pm 10,32$ en els controls. Les característiques demogràfiques de sexe i edat es mostren en les **taules 8 i 9** respectivament.

La disparitat en la inclusió de subjectes homes i dones concorda amb la major incidència de la OT en la població femenina. La distribució del sexe és la mateixa en tots dos grups; per edat, els casos són més majors que en els controls, encara que clínicament no és significatiu: no existeixen diferències significatives ni en ACV ni en els valors de l'angle iridocorneal, els models posteriors, s'han ajustat per edat per a anul·lar la possible influència d'eixe desequilibri.

L'anàlisi de les mesures de la PIO es presenta segons casos-control i segons severitat en PPM i en mirada superior en la **taula 10** sent major el valor de *PIO en els casos (2,073 unitats en PPM i 3,792 unitats en SUPRA) que en els controls. Segons severitat, en comparació amb els controls, els moderats-severs són 2,417 unitats majors i les lleus 0,806 unitats majors. En supraducció esta diferència va augmentar a 4,426 unitats en els moderats-severs i a 1,391 en el cas dels lleus. El canvi del valor de la PIO en canviar de posició de mirada segons casos-control es mostra en la **taula 20** i segons casos (classificats per severitat: lleus i moderats severs)-control en la **taula 30 i 31**. En elles s'observa que existeixen diferències

significatives entre la posició primària i la mirada superior (efecte posició: $p\text{-valor}=0,000$) de manera que el valor mitjà de *PIO en mirada superior és 4,77 unitats major que en posició primària (29,8% major). Si la classificació de la mostra es divideix en casos-control (efecte grup), la diferència de PIO entre posicions és major en el grup casos i atesa la severitat: la diferència major es produeix en el grup de moderats-severs. En analitzar l'efecte que es produeix entre la intersecció de la posició i el grup de pertinença, entre casos-control: la diferència entre totes dues posicions es considera igual tant en l'anàlisi per casos-control ($p\text{-valor}=0,095$) com segons gravetat ($p\text{-valor}=0,093$) encara que es considera que existeix una certa tendència al fet que els casos, i els moderats-sever, siga una mica major. **En la taula 40** s'observen els resultats de la relació d'esta amb ACV en PPM, no existint efecte d'una variable sobre una altra, i en la **taula 41** es reflecteix en mirada superior, mostrant-se una relació inversa entre ambdues. La relació que manté amb els paràmetres de l'angle iridocorneal en totes dues posicions es mostra en la **taula 42** en la zona nasal (no existeix relació entre les variables), en les **taula 43 i 44** en la zona temporal, només en mirada superior mostren que existeix una tendència al fet que existisca una relació inversa entre estos paràmetres i la PIO en mirada superior ($p\text{-valores}<0,05$, coeficients <0) de manera que, per cada unitat que augmenten estos paràmetres de l'angle, la mitjana de PIO tendeix a disminuir β unitats ($\beta=-1,456$ unitats com a factor únic que explica el 92% de la variància) . En les **taules 45 i 46**, en la zona inferior de l'angle, només en mirada superior es mostra que sí que existeix una relació inversa entre els paràmetres de l'angle i la PIO al mirar cap amunt (per a AOD500, TIA500 i TIA750 $p\text{-valor}<0,01$), de manera que, per cada unitat que augmenten aquestos paràmetres, la mitjana de PIO en mirada superior disminueix β unitats ($\beta=-1,906$ unitats com a factor únic que explica el 89% de la variància).

L'associació que presenta la diferència de PIO entre les dos posicions de mirada i el grau d'excursió dels moviments monoculars de l'ull es veu

reflectit en les **taules 53, 54** (casos segons severitat-control) que mostren el valor de la suma total de tots els músculs, sent inexistent la seua relació ($p\text{-valor}>0,05$), i en **55 i 56** (casos segons severitat-control) on els resultats estan classificats per l'excursió de cada múscul en la qual sí que existeix relació positiva per a l'excursió del múscul RS ($p\text{-valor}<0,05$) que es produeix en el grup de moderats-severs.

L'anàlisi de les mesures del volum de la cambra anterior, seguint l'orde anterior, en la **taula 11** apareixen les dades segons casos-control i segons severitat en PPM i en mirada superior sense existir diferències significatives entre els grups, la diferència entre les dos posicions es mostra en les **taules 22 i 23**, existint diferències significatives entre totes dues posicions ($p\text{-valor}=0,000$) de manera que el valor mitjà de ACV en posició superior és 14406,44 unitats major que en posició primària (un 9,6% major) i que esta diferència entre posicions es dona més intensa en els casos que en els controls (Gaps:13% vs 6%). Segons casos (classificats per severitat: lleus i moderats severs)- control en la **taula 32 i 33** on esta associació es dona més intensa en els lleus que en els altres grups (Gaps: 20% per als lleus vs 12% els moderats-severs i 12% els controls).

La relació entre el volum i l'angle iridocorneal, en les dos posicions de mirada, es presenten en les **taules 47 i 48** (nasal) mostrant que existeix relació positiva entre AOD/TIA a 500 micres de EE i AOD/TISA/TIA 750 micres del mateix ($p\text{-valor}<0,01$) amb un factor únic de $\beta= 4226,0$ en posició primària/ 6297,8 unitats en mirada superior que explica el 93/92% de la variància respectivament. En les **taules 49 i 50** (temporal) sí que existeix relació lineal i positiva entre tots els paràmetres: quan augmenta un paràmetre augmenta el volum de la cambra anterior ($\beta= 5263,7/7921,1$ unitats en PPM/Mirada superior és el factor únic que explica el 88/92% respectivament de la variància). En PPM tots els valors són significatius ($p\text{-valores}<0,01$, coeficients <0) excepte per a ARA500 i TISA500 que només presenten eixa tendència (aproximació de significació del 5%). En posició de mirada superior existeix esta relació per

a tots els paràmetres con ACV (p -valores $<0,01$). En les **taules 51 i 52** (inferior) existeix relació positiva entre AOD/ TIA a 500 micres de EE i AOD/TIA a 750 micres del mateix (p -valores $<0,01$) sent $\beta = 4095,2 / 7217,4$ unitats el factor únic en posició primària/posició superior que explica el 92/89% de la variància. L'associació que presenta la diferència de ACV entre les dos posicions de mirada i el grau d'excursió dels moviments monoculars de l'ull es veu reflectit en les **taules 57, 58** (casos segons severitat-control) que mostren el valor de la suma total de tots els músculs en les quals no existeix efecte sobre tots dos paràmetres (p -valores $>0,05$) i en les **taules 59 i 60** (casos segons severitat-control) on les dades estan classificades per l'excursió de cada múscul i en els quals s'observa que no existeix correlació amb cap paràmetre (p -valores $>0,05$) només existeix una tendència positiva entre l'excursió del múscul OI i la diferència de ACV obtinguda entre les dos posicions de mirada (p -valores $=0,062$). En dividir la mostra per grups de severitat: existeix correlació positiva en el grup control i moderat-sever per a l'excursió del múscul RS (en lleus no convergeixen el model). En el grup moderat-sever també existeix una correlació positiva per a múscul OI.

L'anàlisi de les mesures de l'excursió dels músculs extraoculars de manera individual i el seu sumatori està representada en la **taula 12 i 13** (casos segons severitat-control) que mostren que no hi ha diferències significatives entre grup control i cas en els músculs avaluats excepte per al RI (p -valor $=0,027$) en el qual el seu valor és major per al grup de severitat moderat-sever (78,538) i menor per al grup de lleus (75,091).

L'anàlisi de les mesures de l'angle iridocorneal realitzats en PPM/mirada superior es troben en les **taules 14/17** (nasal) on no existeixen diferències significatives entre grups en cap de les dos posicions de mirada. En la **taula 15/18** (temporal), en PPM només existeix una tendència, per la seua proximitat al valor d'acceptació del p -valor ($<0,1$), de ser menors els paràmetres ARA750 i TISA750 en els casos lleus i en els moderats-severs respecte als controls. No obstant això, en mirada superior, ARA500 i

TISA500 mantenen eixa relació de forma estadísticament significativa en la classificació grup-control (p -valor=0,024), sent en els moderats-severs 0,058 i 0,048 unitats, respectivament, menors que els controls, no obstant això, el valor diferencial en els lleus és 0,005 i 0,008 unitats, respectivament, menor que en els controls. A 750 micres del EE, estos valors també són significatius, sent en els moderats-severs 0,085 i 0,076 unitats i en els lleus 0,004 i 0,008 unitats, respectivament, menors que els controls. En les **taules 16/19** (inferior) són dos els paràmetres de l'angle estadísticament significatius: TIA500 i TIA750, Sent, respectivament, per a les lleus 3,15 i 3,489 unitats majors que els controls, i per als casos moderats-severs, el valor disminueix, respectivament, 2,459 i 2,615 unitats respecte als controls en PPM. En mirada superior, quan l'anàlisi el realitzem per grups de severitat, TIA500 és estadísticament significatiu sent el valor del grup de moderats-severs 7,337 unitats menor que el dels controls i, per al grup dels lleus, 1,088 unitats menors que el valor dels controls. La diferència que es produeix en el valor de les variables en canviar de posició de mirada es mostra en la **taula 24 i 25** (nasal) en les quals existeixen diferències significatives entre la variació del valor, de tots els paràmetres de l'angle analitzats, que es produeix quan els mesurem en PPM i supraducció, sent major en mirada superior. No existeix efecte grup ni interacció entre posició-grup. En les **taules 26 i 27** (temporal) l'efecte posició és significatiu per a tots els valors de l'angle sent major en mirada superior. Només per als paràmetres LLAURA i TISA (500 i 750) existeix efecte grup i interacció, encara que a 750 només indica una certa tendència. Els casos presenten valors menors per a estos dos paràmetres i la diferència entre PPM i supraducció es dona més intensa en casos que en controls. En les **taules 28 i 29** (inferior) es mostra els paràmetres amb significació estadística amb efecte posició: ARA (500 i 750), AOD750, sent major el seu valor en mirada superior, i TISA 750 (500 només tendència) amb valors menors en mirada superior que en PPM. Estos mateixos valors es representen segons severitat en les **taules 34 i 35** (nasal), **36 i 37** (temporal) en les quals es mostra que sí que existeix

efecte interacció posició-grup per a tots els paràmetres, excepte per a TIA (500 i 750), per als quals la diferència entre la mirada superior i PPM és menys intensa en els moderats-severs que en controls i lleus. Finalment, en les **taules 38 i 39** (inferior) reflecteixen que si que existeix efecte grup per a TIA (500 i 750), ARA750 i TISA750 per als quals la mitjana dels valors entre totes dues posicions és menor en els moderats-severs i que només existeix efecte interacció posició-grup per a TIA500 en el qual es produeix una variació entre posicions per al grup control, però per a lleus i moderats no es dona. (En l'Annex I es mostrarà una taula resumida d'on trobar les taules de resultats de les variables a estudi)

La discussió dels resultats i les conclusions s'exposen en el capítol 5 i 6

respectivament en el qual es demostra la influència del canvi de mirada (efecte posició) en els valors de les variables a estudi segons la severitat del pacient (efecte grup) produint-se un augment de les mateixes en realitzar-se el canvi (efecte interacció posició-grup). Tal com s'esperava per estudis previs, en el nostre estudi es va corroborar l'increment de PIO associats a canvis de posició de mirada, de primària a supraducció (4,77 unitats major que en primària (29,8%) augmentant $3,870 \pm 1,822$ unitats en els controls i $5,981 \pm 1,196$ unitats en els moderats-severs i $4,273 \pm 1,954$ unitats en els lleus). En el cas de ACV, no existeixen estudis previs que el valoren en mirada superior però el nostre estudi va demostrar que el seu valor augmenta en supraducció un 9,6% i que l'augment d'este, entre posicions de mirada, és més acusat en els casos (percentatge d'augment del 12,5%) que en els controls (6%). L'efecte per als paràmetres de l'angle iridocorneal va ser el mateix n l'eix horitzontal es produeix un augment dels valors lineals (AOD), d'àrea (ARA, TISA) i de l'angle (TIA) tant a 500 com a 750 micres del EE. Augmentant entre un 16,2% a un 36,3% en el quadrant nasal i entre un 16,2% a un 36,3% en el quadrant temporal. No obstant això, en l'eix vertical es produeix un descens d'estos valors entre un 6,7% i un 10%. No obstant això, malgrat l'increment del valor de les variables en canviar a mirada superior, en el grup de moderats-sever, es produeix de

forma més intensa l'augment de la PIO respecte al grup de lleus i pacients sans però, per contra, es produeix de forma menys intensa l'augment de ACV i dels paràmetres del quadrant temporal (excepte TIA) i el quadrant inferior (només TIA) respecte als altres grups.

En relacionar estes variables amb l'excursió dels músculs extraoculars, en el grup de moderats-severs, a causa de l'acció de la parella agonista-antagonista que forma el RS amb el RI en supraducció, la relació que existeix entre el valor d'excursió del RS i la diferència de PIO, entre PPM i supraducció, és negativa però si ho analitzem canviant el valor de la PIO per la diferència que es produeix, amb el canvi de mirada, de ACV és positiva.

Per tant, este estudi demostra que, en el cas dels moderats-severs, el RI actua d'element restrictiu del RS, en el moviment de supraducció, produint un augment en el factor de canvi de la PIO, entre posició primària de mirada i supraducció, **i com a element compressiu,** del globus ocular, provocant una disminució del factor de canvi del ACV i dels paràmetres de l'angle iridocorneal, tornant-se més estrets respecte als altres grups estudiats (pacients sans i pacients amb severitat lleu)

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACA	Área de la cámara anterior
ACD	Profundidad de la cámara anterior
ACV	Volumen de la cámara anterior
ACW	Anchura de la cámara anterior
AOD	Distancia de abertura angular
ARA	Área de recesión angular
AV / VA	Agudeza Visual
CA	Cámara Anterior
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
CCT	Espesor corneal central
CI	Consentimiento Informado
CNO	Cabeza del Nervio Óptico
CV	Campo Visual
EE	Espolón Escleral
EPS	Elevador del Párpado Superior
EUGOGO	<i>European Group of Grave's Orbitopathy</i>
FD	Fourier Domain
FDA	Agencia de alimentos y medicamentos
GAT / TAG	Tonometría de aplanación del Goldmann
GPAA	Glaucoma primario de ángulo abierto
HC	Histéresis Corneal
HTO	Hipertensión Ocular
IA	Área del iris
IT	Grosor del iris
LL	Ley de Listing
LV	<i>Lens Vault</i>
MOE	Músculos Extra Oculares

NC	Nervio Craneal
NOD	Neuropatía Óptica Distiroidea
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OCT-SA	Tomografía de Coherencia Óptica de segmento anterior
OG	Orbitopatía de Graves
OI	Oblicuo Inferior
OS	Oblicuo Superior
OT	Orbitopatía Tiroidea
PIO / IOP	Presión intraocular
PPM	Posición Primaria de Mirada
RI	Recto Inferior
RL	Recto Lateral
RM	Recto Medio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RS	Recto Superior
SD-OCT	OCT de dominio espectral
SUPRA	Supraducción
SS	Swept-source
TD	Time Domain
TIA	Ángulo iridotrabecular
TISA	Área iridotrabecular
TSH-R	Receptor de la Hormona Estimulante de Tiroides
TSI	<i>Thyroid Stimulating Immunoglobulins</i>
UFOF	Campo monocular de fijación
VISA	Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance
VOL	Volumen

LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Acciones principales y secundarias de los MOE.	73
Tabla 2. Tabla comparativa de la necesidad del uso de un modelo univel frente a un modelo multinivel.	115
Tabla 3. Tabla comparativa de dos modelos: con intercepto aleatorio y con pendiente aleatoria para ver la necesidad de ambos mediante un estadístico de contraste LR.	118
Tabla 4. Tabla resumen de los parámetros a estimar en un modelo lineal mixto.	118
Tabla 5. Tabla resumen de los efectos fijos.	119
Tabla 6. Tabla resumen de los efectos fijos.	120
Tabla 7. Tabla resumen de los parámetros de covarianza,	120
Tabla 8. Resultados demográficos por sexo según grupos.	125
Tabla 9. Resultados demográficos por edad según grupos.	125
Tabla 10. Análisis descriptivo de la PIO en las dos posiciones de mirada observada según casos-control y según grupos de severidad.	126
Tabla 11. Análisis descriptivo de ACV en las dos posiciones de mirada observada según casos-control y según grupos de severidad.	127
Tabla 12. Análisis descriptivo de los MOE según grupos (casos-control).	128
Tabla 13. Análisis descriptivo de los MOE según severidad de la patología.	129
Tabla 14. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en la zona nasal del ángulo.	130
Tabla 15. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en zona temporal.	131
Tabla 16. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en zona inferior.	132
Tabla 17. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en la zona nasal del ángulo.	133
Tabla 18. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en zona temporal.	134

Tabla 19. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en zona inferior.	135
Tabla 20. Datos de PIO resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.	138
Tabla 21. Análisis de resultados de PIO según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	139
Tabla 22. Datos de ACV resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.	140
Tabla 23. Análisis de resultados de ACV según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	140
Tabla 24. Datos del ángulo iridocorneal, de la zona nasal, resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.	141
Tabla 25. Análisis de resultados del ángulo en nasal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	143
Tabla 26. Datos del ángulo iridocorneal, de la zona temporal, resumidos por severidad y según posición.	144
Tabla 27. Análisis de resultados del ángulo temporal en según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	146
Tabla 28. Datos del ángulo iridocorneal, de la zona inferior, resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.	147
Tabla 29. Análisis de resultados del ángulo inferior en según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grup	149
Tabla 30. Datos de PIO resumidos según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.	150

Tabla 31. Análisis de resultados de PIO según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	150
Tabla 32. Datos de ACV resumidos según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.	151
Tabla 33. Análisis de resultados de ACV según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	151
Tabla 34. Datos de ángulo iridocorneal en la zona nasal según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.	152
Tabla 35. Análisis de resultados del ángulo en la zona nasal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	154
Tabla 36. Datos de ángulo iridocorneal en la zona temporal según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.	155
Tabla 37. Análisis de resultados del ángulo en la zona temporal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	157
Tabla 38. Datos de ángulo iridocorneal en la zona inferior según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.	158
Tabla 39. Análisis de resultados del ángulo en la zona inferior según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.	161
Tabla 40. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en PPM y el del volumen de CA en la misma posición de mirada.	162
Tabla 41. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en mirada superior y el del volumen de CA en la misma posición de mirada.	162

Tabla 42. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO y los valores del ángulo iridocorneal en la zona nasal del mismo, en las dos posiciones de mirada examinadas (PPM y SUPRA) **163**

Tabla 43. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO y los valores del ángulo iridocorneal en la zona temporal del mismo, en las dos posiciones de mirada examinadas (PPM y SUPRA) **164**

Tabla 44. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en mirada superior y del factor único que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en la misma posición de mirada. **164**

Tabla 45. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en PPM/SUPRA y los valores del ángulo iridocorneal en la zona inferior del mismo correlacionadas con la misma posición de mirada de PIO. **165**

Tabla 46. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en mirada superior, y el valor de PIO en mirada superior. **166**

Tabla 47. Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona nasal del mismo. **167**

Tabla 48. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona nasal y en PPM/ posición de mirada superior, y el valor de PIO en PPM/ mirada superior. **169**

Tabla 49. Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona temporal del mismo. **170**

Tabla 50. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en PPM/ supraducción y el valor de ACV en PPM/ supraducción. **171**

Tabla 51. Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona inferior del mismo. **172**

Tabla 52. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en PPM/ posición de mirada superior, y el valor de ACV en PPM/ mirada superior. **173**

<u>Tabla 53. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF en toda la muestra.</u>	174
<u>Tabla 54. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF según grupos de severidad.</u>	175
<u>Tabla 55. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF de toda la muestra.</u>	175
<u>Tabla 56. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF por grupos de severidad.</u>	176
<u>Tabla 57. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de ACV entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF en toda la muestra.</u>	177
<u>Tabla 58. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de volumen de CA entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF según grupos de severidad.</u>	177
<u>Tabla 59. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de ACV entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF de toda la muestra.</u>	178
<u>Tabla 60. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de volumen de CA entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF por grupos de severidad.</u>	178
<u>Tabla 61. Resumen de resultados de los parámetros del ángulo iridocorneal analizados por cuadrantes y por efecto grupo, posición e interacción.</u>	195

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la Órbita	58
Figura 2. Esquema de los orificios orbitarios y sus relaciones.	59
Figura 3. Senos periorbitarios y su relación con las órbitas.	60
Figura 4. Estructuras intraorbitarias	61
Figura 5. Músculos extraoculares y tendón de Zinn(29)	64
Figura 6. Capas musculares de los MOE y su conexión con el sistema de poleas.	66
Figura 7. Esquema de los ejes orbitario y visual.	69
Figura 8. Posiciones oculares: PPM, posiciones secundarias y posiciones terciarias donde se observa la torsión del ojo.	70
Figura 9. Ejes de Fick y plano Listing.	70
Figura 10. Acción muscular controlada por poleas	72
Figura 11. Representación gráfica de los movimientos de ducción del ojo.	73
Figura 16. Consecuencias a nivel clínico de la inflamación que desencadena la cascada inmunológica.	76
Figura 17. Tonometría de aplanación de Goldmann donde se observan los 2 meniscos de fluoresceína que formarán los semicírculos.	85
Figura 18. Cabezal del tonómetro de Goldmann y su contacto con la córnea para poder producir la aplanación en PPM (A) y en supraducción (B).	86
Figura 19. Ejemplo de pantalla de resultados de la OCT-SA que proporciona la información cualitativa y cuantitativa de la CA y del ángulo iridocorneal.	87
Figura 20. Representación gráfica de AOD, ARA, TISA y TIA a 500 y 750 μm	88
Figura 21. Ejemplo de pantalla de resultados de la SA-OCT que proporciona la información cualitativa y cuantitativa del ACV mostrado en verde en la imagen.	90
Figura 22. Ejemplo de tarjeta de resultados del perímetro de Goldamn con los seis ejes cardinales modificados	91
Figura 24. Pantalla de datos de ACV.	111

Figura 25. Representación de la fuerza que ejercen los MOE en el globo ocular en Supraducción/PPM (figuras A/B respectivamente). En la columna del paciente con OT, al estar el RI engrosado la presión que ejerce sobre el globo ocular se presupone mayor cuando mira hacia arriba que en un paciente normal. **199**

Figura 26. Comportamiento de los materiales viscoelásticos cuando se aplica una fuerza exterior. **205**

Figura 27. Imagen 3D extraída de CASIA en la que se representa cómo con la rotación de 360° de la CA, alrededor de los 4 cuadrantes, se calcula el volumen de la misma. **206**

LISTADO DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Dispersión de la PIO según severidad de la patología con líneas de ajuste para cada paciente.	116
Gráfico 2. Representación del valor de PIO en PPM y supraducción.	116
Gráfico 3. Dispersión agrupada de PIO por posición: PPM y supraducción, y por paciente.	117
Gráfico 4. Dispersión agrupada de valor predictor (PIO) por posición: PPM y supraducción, y por paciente.	121
Gráfico 5. Representación de las diferencias de PIO entre posiciones de mirada.	138
Gráfico 6. Representación de las diferencias de PIO entre casos-control.	138
Gráfico 7. Representación de las diferencias de PIO entre posiciones y según casos-control.	138
Gráfico 8. Correlación inversa entre el valor de PIO en supraducción y el volumen de CA en esa misma posición de mirada.	163
Gráfico 9. Dispersión simple con ajuste de línea a los valores pronosticados para el Factor único el Factor único, del valor del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en mirada superior, mostrando correlación inversa con el valor de PIO en supraducción.	165
Gráfico 10. Dispersión simple con ajuste de línea a los valores pronosticados para el Factor único, del valor del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en mirada superior, mostrando correlación inversa con el valor de PIO en supraducción.	166
Gráfico 11. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de AOD 500 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.	167
Gráfico 12. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de TIA 500 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.	168

Gráfico 13. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de AOD 750 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.

168

Gráfico 14. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de TISA 750 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.

168

Gráfico 15. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de TIA 750 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.

168

Gráfico 16. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único.

169

Gráfico 17. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de los valores del ángulo en zona temporal (De izquierda a derecha: AOD y TIA a 500 micras y AOD, ARA TISA Y TIA a 750 micras), relacionados de forma significativa con el valor de volumen de la CA.

171

Gráfico 18. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único en la zona temporal del ángulo relacionados con el volumen de CA en PPM/ mirada superior.

172

Gráfico 19. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de los valores del ángulo en zona inferior (De arriba abajo: AOD y TIA a 500 micras y AOD y TIA a 750 micras, en la parte izquierda en PPM y en la parte derecha en mirada superior), relacionados de forma significativa con el valor de volumen de la CA.

173

Gráfico 20. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único en la zona inferior del ángulo relacionados con el volumen de CA en PPM/ mirada superior.

174

Gráfico 21. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de PIO obtenido de la diferencia de medidas de PMM y Supra y el valor de la excursión de RS obtenido en la medición de UFOF por grupos de severidad.

176

Gráfico 22/23. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de volumen de CA obtenido de la diferencia de medidas de PMM y Supra y el valor de la

excursión de RS/OI obtenido en la medición de UFOF por grupos de severidad.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La **oftalmopatía de Graves** (OG), orbitopatía tiroidea, u oftalmopatía tiroidea (OT) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta principalmente al tejido retro-ocular y a la órbita.

Se considera la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves (1), afectando alrededor del 30-50% de los paciente (2). Aunque comúnmente está asociada al hipertiroidismo, su denominación es controvertida ya que también se puede desarrollar en pacientes con hipotiroidismo y eutiroidismo.

Pese a que hay escasos datos sobre su prevalencia en Europa, se considera que es de aproximadamente 10/10,000 personas (su variante con hipotiroidismo sería sobre 0,02-1,10/10,000) (3)

En la historia natural de su evolución, la corrección rápida de la disfunción tiroidea se asocia a un menor riesgo de la progresión de la OG inicialmente leve o ausente (4). Sumado a esto, una menor duración de la enfermedad reduce el estado de severidad de la patología (5), al igual que la reducción del tabaquismo evita progresar a estadios graves que signifiquen una amenaza visual (6). De ahí deriva la importancia de la detección y derivación del paciente con OG o en riesgo de progresión de la misma (fumadores o hipertiroidismo inestable).

Para el correcto manejo de la Orbitopatía Tiroidea es necesario clasificar la enfermedad según criterios de actividad (presencia de inflamación orbitaria) y de gravedad (severidad en la afectación funcional).

En la parte introductoria de este estudio, inicialmente, hablaremos de las estructuras anatómicas implicadas en la patología: órbita, músculos extraoculares y glándula tiroides, para, posteriormente, hablar de la patología en sí y, finalmente, explicar los instrumentos utilizados para la medida de las variables analizadas.

1.1. ANATOMÍA DE LA ÓRBITA

Conocer la anatomía de la órbita y las relaciones que presentan las estructuras que la conforman es fundamental para entender el impacto que puede tener en ella cualquier proceso patológico que afecte a la misma.

La órbita es una cavidad con forma de pirámide cuadrangular, de vértice posterior y base anterior, que aloja y protege al globo ocular.

Su base, rotada lateralmente, es el reborde orbitario que mide aproximadamente 40 mm de ancho y 35 mm de alto. Tiene una profundidad de 45 mm desde el vértice y un volumen aproximado de 30 cm³ de los cuales 6 ó 7 son ocupados por el globo ocular (7,8).

Se halla formada por siete huesos (malar o cigomático, maxilar superior, unguis o lagrimal, frontal, etmoides, esfenoides y palatino) y está definida por cuatro paredes (medial, lateral, techo y suelo) que van del reborde orbitario al vértice que se corresponde topográficamente con la hendidura/fisura orbitaria superior (figura 1).

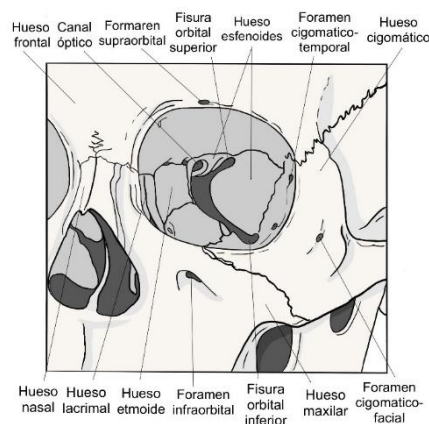


Figura 1. Anatomía de la Órbita

Nota: Adaptada de "Review of Ophthalmology" (p.162), por Friedman N. et al., 2018, Elsevier.

Las cuencas orbitarias se encuentran simétricamente dispuestas en el macizo óseo a ambos lados de las fosas nasales.

Describir la anatomía de los agujeros orbitarios (Fisura orbitaria superior e inferior y conducto óptico) nos permite entender las estructuras nerviosas que pasan a través de los mismos (figura 2).

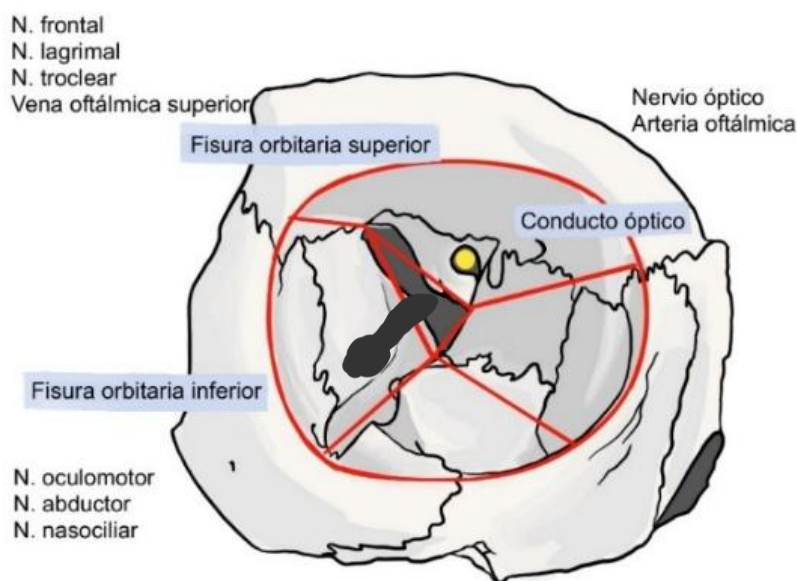


Figura 2. Esquema de los orificios orbitarios y sus relaciones.

Nota: Adaptada de "Oftalmología Clínica" por Bowling B. KANSKI, 2016, Elsevier.

Hay cinco nervios craneales que, al menos en parte, atraviesan la órbita para realizar funciones sensoriales y motoras importantes para la misma. Los nervios simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo, que participan en la regulación de la fisiología del ojo y los anexos oculares, también discurren a través de la órbita.

Es de gran importancia reconocer lo próximos que están los senos periorbitarios (frontales, maxilares, etmoidales y esfenoidales) de la órbita (figura 3) puesto que procesos como inflamaciones, traumatismos o tumores, en una cavidad con límites estructurales y con un volumen no expansible, puede producir congestión orbitaria (9) (figura 3).

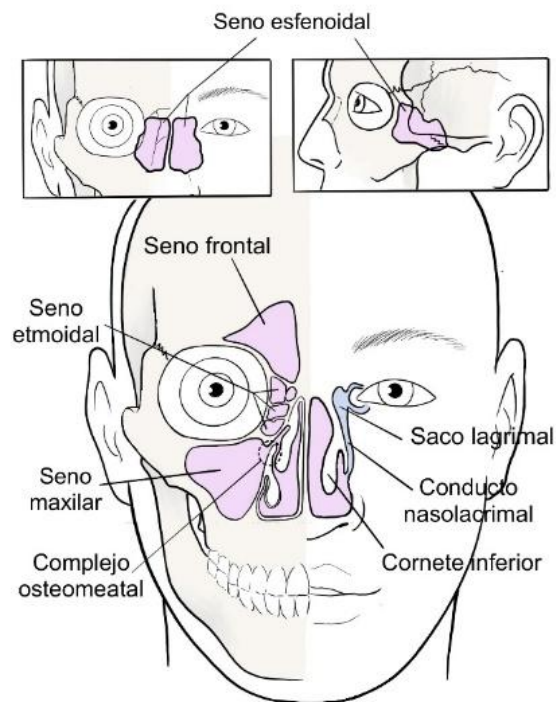


Figura 3. Senos periorbitarios y su relación con las órbitas.

Nota: Adaptada de "Orbital Anatomy"(p.7), por Sidney M. Gospe et al., 2018, Wolter Kluwer Health.

1.1.1. ESTRUCTURAS INTRAORBITARIAS

La órbita es la cavidad en la que el globo ocular está protegido y realiza sus movimientos. Para ello, todas las estructuras internas presentes en la órbita deberán relacionarse de forma suave y precisa.

Estas estructuras intraorbitarias son: los músculos extraoculares (MOE) la cápsula de Tenon y sus expansiones, el tejido conjuntivo-ligamentoso orbitario, el sistema vásculo-nervioso y la grasa orbitaria (figura 4).

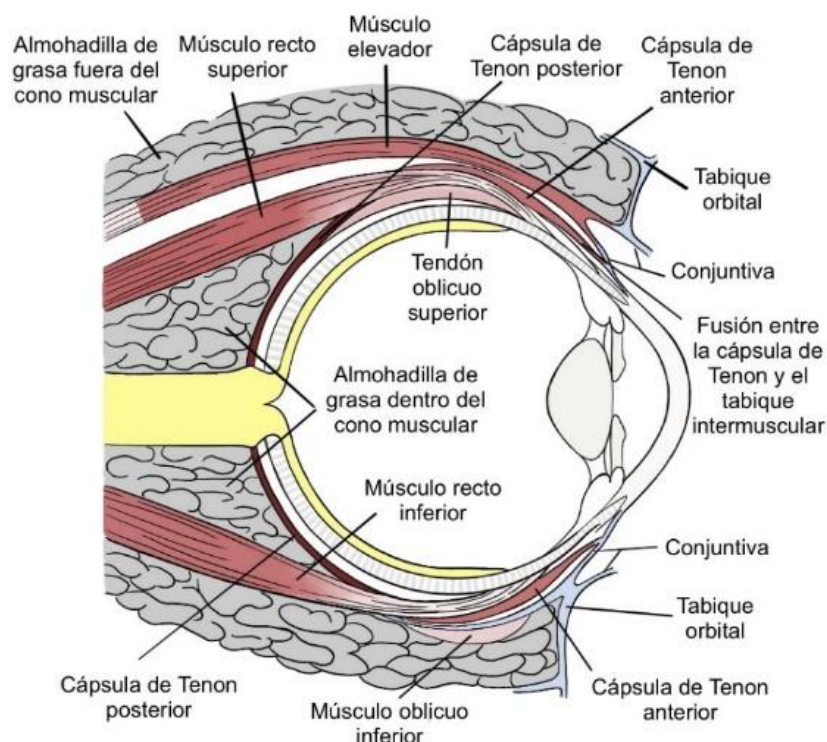


Figura 4. Estructuras intraorbitarias

Nota: Adaptada de "Review of Ophtalmology" (p.166), por Friedman N. et al., 2018, Elsevier.

Tanto el globo ocular como los músculos extraoculares que dirigen los movimientos del ojo, están recubiertos por una membrana fibroelástica (**cápsula de Tenon**), cuya extensión abarca desde el borde corneal hasta la entrada del nervio óptico en el globo.

La capa interna de esta cápsula consta de dos componentes. El primero es una vaina muscular que envuelve a los músculos rectos por su cara externa (orbitaria) e interna (escleral) y el segundo es una membrana intermuscular que mantiene unido cada músculo con su músculo vecino lateral favoreciendo que los músculos realicen sus movimientos oculares sin perder su plan de acción.

Su capa externa se inserta en el borde corneal, fusionada con la conjuntiva, y va hacia detrás, conectada con el tejido epiescleral, cubriendo la capa interna de la cápsula de Tenon. Ambas capas, interna y externa, acaban fusionadas a nivel del ecuador del globo

difuminándose poco a poco y confundiéndose con la grasa orbitaria en su porción posterior.

La capa externa está separada de la interna y la esclera por el espacio supraesclerótico de Schwalbe o espacio de Tenon.

Las expansiones de la cápsula de Tenon son una extensión de la vaina (pliegues ligamentosos de Guérin) de los músculos rectos horizontales, que pasa por detrás de la inserción escleral hasta llegar a la pared orbitaria, que sirven de ligamentos de contención en la sujeción del globo ocular y en el control de los movimientos del mismo.

Las **poleas tenonianas** son como unos manguitos compuestos de elastina, colágeno y fibra muscular lisa, que atraviesan los cuatro músculos rectos antes de llegar a la esclera. Los manguitos de los cuatro músculos se hayan conectados formando un sistema de poleas en las que se insertan la cara orbitaria de los músculos en su paso a través de ellas.

En conclusión, la cápsula de Ténon además de la sujeción del globo, la facilitación de los movimientos de rotación del ojo y la vinculación que genera entre los músculos vecinos tiene la función de generar un sistema de poleas que permite que el músculo no pierda su acción principal en las posiciones secundarias de mirada (10).

La **grasa orbitaria** representa casi el 50% del volumen total de la órbita(8). Es una masa que rellena la porción posterior de la órbita facilitando los movimientos suaves y ejerciendo una labor muy importante de amortiguación. Se encuentra retenida por la periórbita, la cápsula de Tenon y el tabique orbitario. La dehiscencia del tabique orbitario o algún defecto en la cápsula de Tenon pueden provocar un prolapso de la misma en los párpados o en el tejido subconjuntival respectivamente (9). Desde su centro, de detrás hacia delante, es atravesada por el nervio óptico, los vasos y nervios orbitarios.

La **vascularización de la órbita** proviene fundamentalmente de la arteria oftálmica (rama de la carótida interna que entra en la órbita a través del

conducto óptico) aunque también participan la arteria meningo-lacrimal (rama de la menínea media) y las arterias palpebrales (rama de la facial).

La arteria oftálmica, en su trayecto por la órbita, da múltiples ramas: arterias que irrigan la parte posterior del nervio óptico, arterias ciliares largas y cortas posteriores, arteria central de la retina, arteria lagrimal, arteria supraorbitaria, arterias musculares, arterias palpebrales arteria etmoidal posterior y anterior. Estas últimas atraviesan sus respectivos orificios en la pared orbitaria medial y son puntos quirúrgicos para tener en cuenta debido a que se encuentran al nivel de la lámina cribosa (11).

El drenaje venoso depende fundamentalmente de la vena oftálmica superior que recibe los siguientes colectores: venas etmoidales anterior y posterior, ramas musculares, venas varicosas superointerna y superoexterna, vena lagrimal y vena central de la retina. También se describe la vena oftálmica inferior, que recibiría a las venas musculares y las venas vorticosas inferiores, que realzaría su terminación en la vena oftálmica superior terminando directa y finalmente en el seno cavernoso.

1.2. MÚSCULOS EXTRAOCULARES

Existen siete músculos extraoculares encargados de los movimientos oculares y de los anejos del ojo. Cuatro de ellos son los músculos rectos (medio, lateral, superior e inferior), dos son oblicuos (superior e inferior) y, por último, el músculo elevador del párpado superior (EPS) del que la vaina fibrosa que lo recubre está conectada con la del recto superior formando una vaina fascial conjunta. (12,13).

Los **músculos rectos** tienen su origen en el Tendón de Zinn. Éste es una banda fibrosa circular, situada en el vértice de la órbita, que rodea al nervio óptico y a alguna parte de la fisura orbitaria superior. A través de los orificios, la órbita comunica, mediante vasos y nervios, con la cavidad endocraneal. Por el canal óptico discurren el nervio óptico y la arteria oftálmica y por la hendidura esfenoidal atraviesan el nervio oculomotor, nasociliar y abducens. (figura 5)

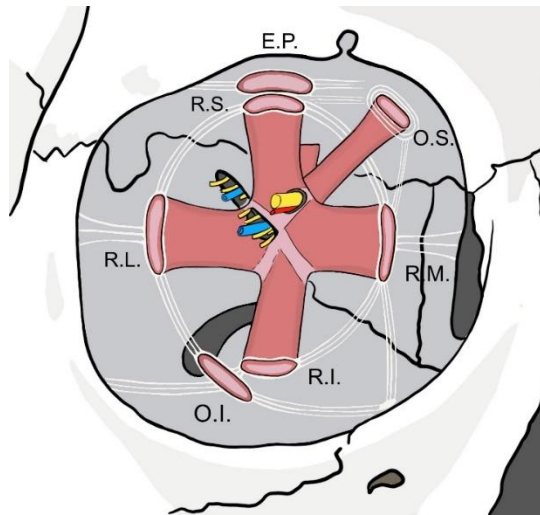


Figura 5. Músculos extraoculares y tendón de Zinn(14)

Nota: Adaptada de "Estrabismos" (p.16), por José Perea, 2006, Artes Gráficas Toledo.

Tienen una longitud aproximada de 40 mm desde su origen al vértice orbitario y se dirigen, de forma divergente, hacia el globo ocular insertándose en la esclerótica mediante expansiones tendinosas (14).

Serán los tendones los que marquen su diferencia de longitud, siendo el recto medio el más corto y el recto lateral el más largo.

Esta inserción anatómica de los músculos, que empieza con la inserción en la esclera del recto medio (5 mm) y aumenta progresivamente hasta el recto superior (8 mm), se conoce como espiral de Tillaux. Aunque existe diversos resultados en la literatura parece ser que la tendencia general es que la distancia entre el limbo y la esclera aumenta desde el recto medio al recto superior en contra del sentido de las agujas del reloj.

Los músculos rectos se clasifican en músculos rectos horizontales (recto medio (RM) y recto lateral (RL) que se encuentran próximos a la pared de la órbita medial y lateral respectivamente) y músculos rectos verticales (recto superior (RS) e inferior (RI) que se encuentran a 23° del eje visual por arriba y por debajo de la órbita respectivamente).

Los **músculos oblicuos** son el superior (OS) y el inferior (OI). Como los cuatro músculos rectos, el músculo oblicuo superior se encuentra en el vértice de la órbita siendo su origen, a nivel del tendón de Zinn, entre el recto superior y el medio. Antes de llegar al reborde orbitario, se adelgaza, volviéndose tendinoso, para pasar por la tróclea que actúa de polea del mismo redirigiéndolo hacia abajo, posterior y lateralmente, formando un ángulo de 50° a 55° sobre el eje visual en PPM y pasando por debajo del recto superior (15). El oblicuo inferior difiere del resto en que es el más corto de todos los músculos extraoculares y que su origen no está en el fondo de la órbita sino posterior al mismo y lateral al orificio de la fosa lagrimal (en el periostio del hueso maxilar) discuriendo lateral, superior y posteriormente, por la cara orbitaria del recto inferior para ingresar en su polea de tejido conectivo por debajo de éste e insertarse en la cápsula de Tenon (16).

Además de la inserción anatómica, existe una inserción fisiológica, que se define como el lugar en el que el músculo tiene el primer contacto con el globo. Esta inserción no varía de distancia respecto al centro de

rotación, sino que será el arco de contacto (distancia desde la inserción fisiológica hasta la inserción anatómica escleral) el que varíe con los movimientos del ojo.

Según la estructura de poleas (17), también se podría entender como inserción funcional aquella que se produce desde la polea hasta la inserción escleral ya que la polea permite que el ojo no cambie su línea de acción en todo el trayecto muscular, cuando hace un cambio de mirada, sino solo desde la polea hasta la inserción anatómica.

Los músculos extraoculares son tejidos musculares de tipo esquelético estriado que permiten los movimientos voluntarios. Están compuestos de fibras musculares cortas que permiten actos motores rápidos como son la contracción o los movimientos oculares. Presentan una proporción de 1:1, una fibra nerviosa por fibra muscular, de forma que su inervación es hasta 10 veces superior a la que presenta el músculo esquelético pudiendo estar inervadas las fibras de forma individual o múltiple (18-20).

Se organizan en dos capas: la orbital externa y la global interna. La primera actúa solo en las poleas de tejido conectivo y la segunda es la que acaba insertándose en la esclera permitiendo el movimiento del ojo (figura 6).

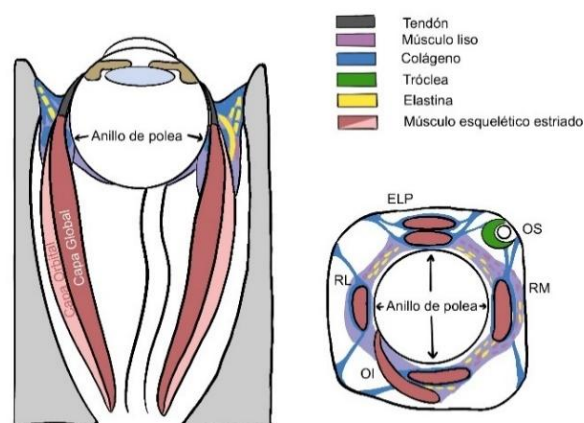


Figura 6. Capas musculares de los MOE y su conexión con el sistema de poleas.

Nota: Adaptada de "Biological organization of the extraocular muscles" (p. 49), por Robert F. Spencer y John D. Porter, 2006, Elsevier.

1.2.1. INERVACIÓN Y VASCULARIZACIÓN DE LOS MOE

La inervación de los MOE está proporcionada por 3 nervios craneales (NC):

- Oculomotor (III)
- Troclear (IV)
- Abducens (VI)

El nervio oculomotor, a su vez, se divide en dos ramas al atravesar la hendidura esfenoidal:

- Superior: que inerva al recto superior (alguna de estas fibras siguen su curso para inervar, a su vez, el músculo elevador del párpado)
- Inferior, que inerva al recto medio, al recto inferior y al oblicuo inferior. (esta rama tiene un componente parasimpático que inervaría al esfínter de la pupila y al músculo ciliar).

El nervio troclear inerva al oblicuo superior y el nervio abducens al recto lateral.

Las últimas publicaciones que versan sobre la inervación en los MOE destacan dos propiedades:

1. Alta proporción de ramas nerviosas (1/3 ó 1/5) (21-23).
2. Posibilidad de compartimentación muscular y que las capas musculares sean capaces de tener actividad independiente (20,24)

El aporte sanguíneo que reciben todos los músculos extraoculares proviene fundamentalmente de la arteria oftálmica.

- La rama lateral irriga: RL, RS, OS y elevador del párpado superior.
- La rama medial irriga: RI, RM y OI.

Parcialmente, los músculos están irrigados por otras arterias:

- RL: arteria lagrimal.
- OI y RI: arteria infraorbitaria.

A su vez, los músculos rectos también reciben suministro de sangre de las arterias ciliares anteriores (25).

1.2.2. MOVIMIENTOS DEL OJO

Los movimientos del ojo consisten principalmente en movimientos de rotación (los movimientos de traslación son tan pequeños que pueden considerarse despreciables) alrededor de tres puntos de referencia: eje visual (en relación con el eje de la órbita), centro de rotación y eje de rotación.

Los movimientos oculares se valoran en monocular (ducciones) y binocular (versiones) en las posiciones diagnósticas de los músculos extraoculares que coinciden con el campo de acción principal de los mismos. Los MOE trabajan de forma conjunta como pares de fuerzas, de tal forma que los músculos de cada par tienen en común tanto el eje de rotación como el plano de acción.

La posición de referencia, a la hora de hablar de los movimientos oculares, es la **posición primaria de mirada** (PPM). Se considera que en esta posición los ejes visuales están paralelos y es la que se produce cuando miramos a un objeto situado en el infinito, ubicado a la altura de nuestros ojos, con la cabeza recta.

Cuando el ojo está en PPM, el eje principal de las cuencas orbitarias forma entre sí un ángulo de 45° con el centro de su base virtual (reborde orbitario) y un ángulo de 23° con el eje visual del ojo (figura 7).

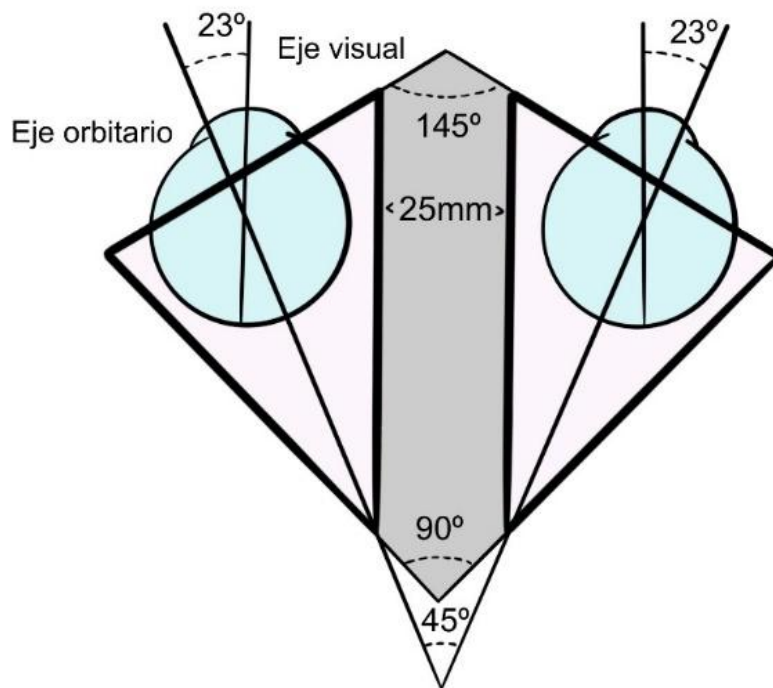


Figura 7. Esquema de los ejes orbitario y visual.

Nota: Adaptada de "Estrabismos" (p.3), por José Perea, 2006, Artes Gráficas Toledo.

A consecuencia de la no coincidencia del eje visual con el eje orbitario, los músculos horizontales, en estado de vigilia, deben hacer un equilibrio constante y asimétrico (recto medio más hipertónico que recto lateral) de fuerzas para que el ojo se mantenga con fijación frontal.

Este equilibrio que producen los músculos horizontales también se produce en el resto de los músculos extraoculares que actúan como pares de fuerzas conjugadas (músculo agonista y antagonista para una misma dirección)

El centro de rotación se considera el punto nodal del ojo respecto al que se producen los movimientos oculares (en un ojo emétrope se encuentra a 13,5 mm del vértice de la córnea). Así, en los movimientos horizontales o verticales, la parte anterior del ojo, respecto al punto nodal, se moverá hacia un lado y la parte posterior, respecto al mismo punto, se moverá hacia el lado inverso.

Los ejes de rotación del ojo tienen su origen en el centro de rotación del mismo. Se definen como ejes de Fick siendo tres ejes perpendiculares entre sí: horizontal (X), vertical (Z) y anteroposterior (Y), respecto a un plano de referencia, plano de listing, que definen las efes X y Z. (figura 9).

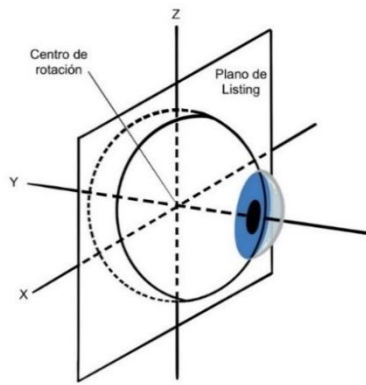


Figura 9. Ejes de Fick y plano Listing.

Nota: Adaptada de "Estrabismos" (p.49), por José Perea, 2006, Artes Gráficas Toledo.

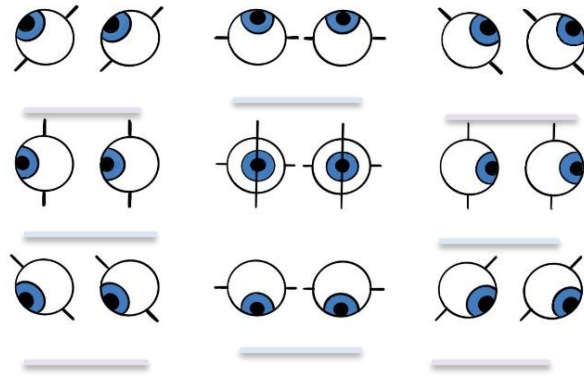


Figura 8. Posiciones oculares: PPM, posiciones secundarias y posiciones terciarias donde se observa la torsión del ojo.

Alrededor de los ejes verticales y horizontales se producen los movimientos de rotación sencillos y voluntarios del ojo dando lugar a las **posiciones secundarias**. En el caso de los movimientos en el eje Y, los movimientos que se producen son involuntarios y torsionales (también llamados posturales por una inclinación de la cabeza para mantener el eje vertical de la córnea como reflejo de la cabeza, coordinado con el sistema vestibular, de conservar el meridiano vertical de la retina perpendicular al horizonte).

Las **posiciones terciarias** son movimientos voluntarios en los ejes oblicuos que, pasando por el centro de rotación y contenidos en el plano de Listing, produce el ojo entre los ejes horizontales y verticales de Fick(10) (figura 8).

1.2.3. MECÁNICA OCULOMOTORA

Los movimientos coordinados que produce el ojo se consiguen gracias a la interacción que presentan los músculos del mismo ojo y con el otro. Estas interacciones dan el nombre a los músculos que ejercen la interacción entre ellos:

Agonistas: músculo protagonista, mayoritariamente, del movimiento que se quiere realizar.

Antagonista: músculo que se opone a la acción que realiza el músculo agonista.

Pareja de músculos agonista-antagonista: según la ley de Sherrington o de inervación recíproca, cuando un músculo se contrae, su músculo antagonista se relaja en la misma medida para conseguir un movimiento armónico y equilibrado.

Sinergistas: músculos que trabajan de forma conjunta para realizar un movimiento concreto en una posición de mirada.

A nivel binocular hablaríamos de **yunta:** músculos de cada ojo que trabajarían como pareja de fuerzas para mover los dos ojos en la misma dirección. Según la ley de Hering, la inervación que recibirían los músculos yunta, que participan para lograr una posición de mirada, sería igual y simultánea.

La ley de Listing (LL) explica un modelo sencillo y representa la vía de mínimo esfuerzo muscular. Plantea que, cuando la cabeza está inmóvil y erguida, las posiciones terciarias se alcanzan mediante una sola torsión ocular, producida en el eje donde se encuentra el plano de Listing, siempre partiendo desde PPM. Esta ley se satisface, para cualquier posición, si el eje de rotación del ojo cambia la mitad del cambio en la orientación del desplazamiento ocular (regla del semiángulo (26)).

Matemáticamente, las rotaciones del cualquier objeto sólido no son conmutativas. Esto aplicado al ojo significaría que la orientación final del ojo cambiaría en función del orden de las torsiones parciales realizadas por el ojo para llegar a una posición terciaria (27). Sin embargo, esta falta de conmutividad se subsana con la existencia de un sistema de poleas cuando se cumple la regla del semiángulo: las secuencias de rotaciones oculares, para el cerebro, parecen conmutativas de forma que la orientación final no depende de la posición de mirada de la que parta el ojo (28). La polea permite que el ojo no cambie su línea de acción en todo el trayecto muscular, cuando hace un cambio de mirada, sino solo desde la polea hasta la inserción anatómica (figura 10).

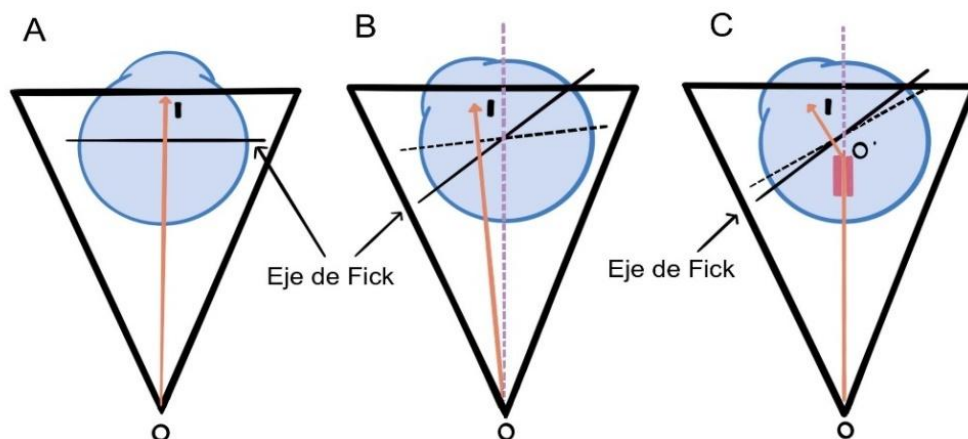


Figura 10. Acción muscular controlada por poleas en las que se observa como:

A. El eje de un músculo recto es perpendicular al eje de Fick (línea rosa $\overline{OI}$ respecto a línea negra) en PPM.

B. Si no existiera la acción de las poleas, cuando el ojo se desviara, su línea de acción $\overline{OI}$ se quedaría no perpendicular al eje de Fick disminuyendo su capacidad de rotación y acción.

C. Con la acción de las poleas, cambia la línea de acción muscular a $\overline{O'I}$ permitiendo que el músculo mantenga su acción principal, al quedarse casi perpendicular al eje de Fick, aunque el globo ocular rote.

Nota: Adaptada de "Estrabismos" (p.64), por José Perea, 2006, Artes Gráficas Toledo.

ACCIÓN AISLADAS DE LOS MÚSCULOS EXTRAOCULARES

La acción que cada músculo confiere en PPM se correspondería con la acción principal. Las acciones secundarias y terciarias son aquellas que debe ejercer el músculo cuando varía de posición diferente a la primaria (tabla1).

Músculo Agonista	Músculo Antagonista	Acción principal	Acción secundaria	Acción terciaria
Recto Medio	Recto Lateral	Adducción	-	-
Recto Lateral	Recto Medio	Abducción	-	-
Recto Superior	Recto Inferior	Elevación	Intorsión	Adducción
Recto Inferior	Recto Superior	Depresión	Extorsión	Adducción
Oblicuo Superior	Oblicuo Inferior	Intorsión	Depresión	Abducción
Oblicuo Inferior	Oblicuo Superior	Extorsión	Elevación	Abducción

Tabla 1. Acciones principales y secundarias de los MOE.

Según la ley de Sherrington, los músculos actúan como una pareja de músculo agonista-antagonista para una dirección de movimiento dada. Donde el músculo agonista se contraería hacia su dirección de acción principal y el músculo antagonista se relajaría, en la misma proporción, para conseguir un movimiento armónico y equilibrado. (tabla 1)

La representación gráfica de los movimientos de ducción del ojo se muestra en la siguiente imagen (figura 11):

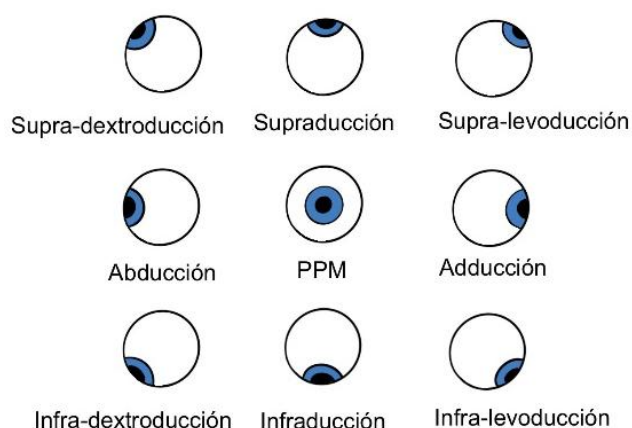


Figura 11. Representación gráfica de los movimientos de ducción del ojo.

1.3. ENFERMEDAD Y ORBITOPATÍA DE GRAVES

La **enfermedad de Graves** (EG) es una patología multiorgánica de naturaleza autoinmune que afecta de forma primaria a la glándula tiroides y a la órbita.

Representa una parte de la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) que afecta a múltiples órganos marcados por la presencia de anticuerpos antireceptores de TSH (TRAb).

Los TRAb pueden conectarse a los receptores de TSH de membrana de las células tiroideas y estimularlos, provocando un crecimiento y una función excesiva de la glándula tiroidea (tirotoxicosis). Estos autoanticuerpos, que estimulan la proliferación de las células foliculares y la producción de hormonas tiroideas, son conocidos como TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulins*). A parte de los anticuerpos estimulantes (TSI), se han descrito en pacientes con EG, anticuerpos que inhiben la función del R-TSH {Kraiem, 1987 1717 /id;Kohn, 1983 1718 /id} así como otros tipos de autoanticuerpos como los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa (TPO).

Esto supone un factor diferenciador respecto a otras enfermedades autoinmunes ya que se correlaciona, no con una hipofunción del órgano afectado, sino, por el contrario, con una hiperfunción del mismo.

Las manifestaciones orbitarias de la enfermedad de Graves aparecen en un 40-75% de los pacientes y siguen un curso clínico independiente de la disfunción o tratamiento tiroidea.

Su prevalencia es relativamente alta comparada con otras causas de hipertiroidismo. Para Weetman, de todos los casos de hipertiroidismo, un 60-80% están diagnosticados de enfermedad de Graves (29). En la última actualización de Luigi Bartalena y María Laura Tanda en 2022 (2), refieren una prevalencia estimada, respecto a la población general, de 9 cada 10,000 habitantes (30) y sobre el 30% entre los pacientes con Graves

(31,32). Su incidencia es de cinco a seis veces mayor en mujeres que en hombres. Aproximadamente un 3% de mujeres y un 0,5% de hombres desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, aunque la incidencia es mayor entre las edades comprendidas entre los 30 a los 60 años (33).

La **oftalmopatía de Graves** (OG), orbitopatía tiroidea, u oftalmopatía tiroidea (OT) es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta principalmente al tejido retrobulbar y a la órbita. Es la causa más frecuente de proptosis bilateral y unilateral en adultos.

Se considera la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves (1). Aunque comúnmente está asociada al hipertiroidismo, su denominación es controvertida ya que también se puede desarrollar en pacientes con hipotiroidismo y eutiroidismo.

Se estima una incidencia de 16 mujeres ó 3 hombres por 100000 personas al año, siendo seis veces más frecuente la aparición de la condición en mujeres que en hombres (34).

1.3.1. FISIOPATOLOGÍA

En la historia de su patogénesis tienen un papel fundamental los anticuerpos antitiroideos (IgG), secretados por linfocitos B activados, que uniéndose a los receptores TSH de membrana de las células tiroideas (TSHR) estimulan el crecimiento y función de la glándula tiroidea provocando una secreción excesiva de sus hormonas (35).

Sin embargo, todavía no se sabe con exactitud cuál es el desencadenante de este proceso autoinmune . Estudios recientes señalan la actividad excesiva de los fibroblastos orbitarios como el origen de su patogénesis (36). La hipótesis planteada es que el mismo receptor de membrana (TSHR), presente en las células tiroideas, se exprese también en los fibroblastos orbitarios.

Este receptor de membrana, que actúa como antígeno común en ambos territorios, será el lugar de unión de los autoanticuerpos circulantes

(TRAb), desencadenándose una cascada inmunológica tras su estímulo que incluye la infiltración inflamatoria de los músculos extraoculares, los tejidos intersticiales, la grasa orbitaria y las glándulas lagrimales (37) (figura 16).

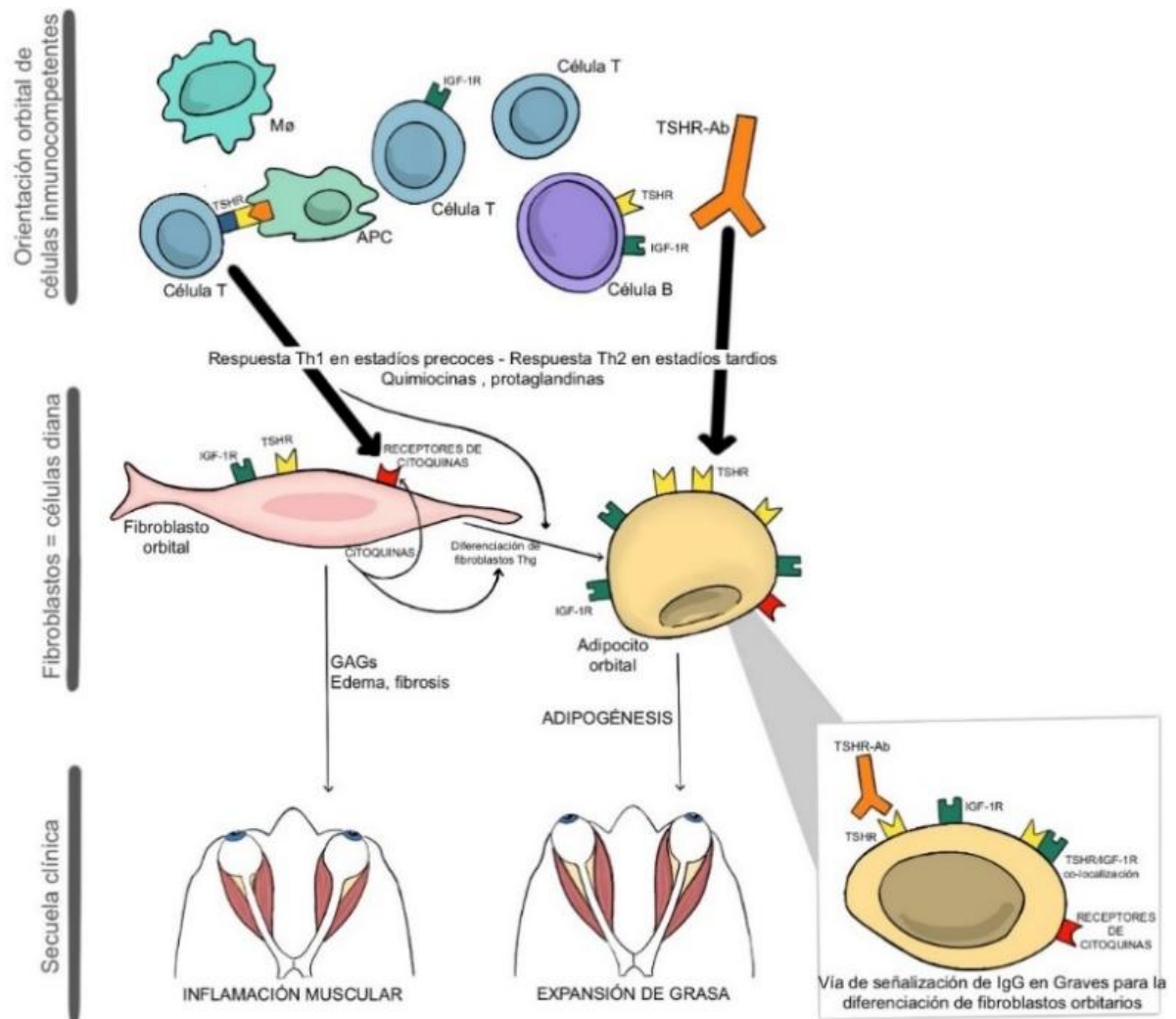


Figura 16. Consecuencias a nivel clínico de la inflamación que desencadena la cascada inmunológica.

Nota: Adaptada de "Autoimmunity in Graves' Ophthalmopathy: The Result of an Unfortunate Marriage Between TSHReceptors and IGF-1 Receptors?" (p.2389), por Wilmar M. Wiersinga, 2011, J Clin Endocrinol Metab, 96(8):2386-2394).

La inflamación orbitaria se genera por las citocinas proinflamatorias y por glicosaminoglicanos, especialmente el ácido hialurónico (HLA), que secretan los fibroblastos orbitales en la matriz extracelular tras su

activación (producida por la interacción celular con las células inmunes y los factores solubles que secretan) (38,39).

La matriz extracelular es altamente hidrofílica, debido a la carga polianiónica y al elevado gradiente de presión osmótica que presenta, lo que produce una mayor retención y acumulación de líquido en las fibras musculares. Como consecuencia, los músculos extraoculares aumentan su volumen considerablemente (pudiendo llegar a aumentar hasta ocho veces su tamaño).

Además, tras su activación, un subconjunto de fibroblastos se diferencia en adipocitos maduros produciendo la expansión del tejido adiposo orbitario.

En resumen, son tres los fenómenos principales que definen la patogenia: la inflamación de los tejidos blandos periorbitarios, la sobreproducción de citocinas proinflamatorias y glicosaminoglicanos por fibroblastos orbitarios en la matriz extracelular y la hiperplasia del tejido adiposo.

El resultado final, de estos tres fenómenos, es un aumento del volumen en la cavidad orbitaria que provoca, de forma secundaria, una elevación de la presión intraorbitaria y de la compresión del nervio óptico.

1.3.2. SIGNOS CLÍNICOS DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES

El diagnóstico de la OG está basado en la presencia de síntomas y signos oculares. Un diagnóstico precoz permite evaluar y tratar de forma apropiada a los pacientes con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas características de la orbitopatía de Graves incluyen la retracción palpebral, exoftalmos, estrabismo restrictivo y neuropatía óptica distiroidea (NOD). Ésta última, aunque infrecuente (4-8%), es la complicación más grave que aparece en el curso de la enfermedad. Se debe a la compresión que ejercen los músculos extraoculares engrosados y el tejido fibroadiposo congestivo de la órbita sobre el nervio óptico y su vascularización. Menos frecuentemente puede deberse a un estiramiento excesivo del nervio óptico (40).

Técnicas de imagen como la resonancia magnética nuclear (RMN), escintigrafía con octeótrido (Octreoscan) y ecografía modo-A han permitido identificar signos inflamatorios en los tejidos orbitarios de pacientes con OG aumentando la sensibilidad de los criterios clínicos aislados (41,42)

El curso típico de la oftalmopatía de Graves se caracteriza por una fase inicial de progresión rápida, que alcanza su máxima expresión a los 6 - 24 meses, seguida de una fase quiescente de duración variable con posterior recuperación gradual y a menudo incompleta de los síntomas. La clínica que acompaña a la fase inicial (activa) refleja los cambios inflamatorios ligados al proceso autoinmune, siendo la retracción palpebral, proptosis o restricción muscular consecuencia del estado fibrótico final (inactivo) de la orbitopatía (43).

Durante la fase de actividad, el tratamiento inmunosupresor con corticoesteroides y radioterapia externa fraccionada a bajas dosis resulta beneficioso ya que es capaz de controlar la inflamación y congestión orbitaria (41). El tratamiento quirúrgico queda reservado para cuadros

agresivos que amenazan la agudeza visual del paciente y no son controlados médicamente. La neuropatía óptica compresiva que no responde a corticoterapia intravenosa o la queratopatía por exposición con ulceración recurrente requieren corrección quirúrgica aún en presencia de actividad (44).

En la fase crónica de la enfermedad la cirugía es el tratamiento de elección para corregir la proptosis, estrabismo, retracción palpebral o combinación de ellas que aparecen como resultado del engrosamiento o fibrosis muscular y aumento del volumen graso orbitario (41,44).

Dada la evolución bifásica de la orbitopatía tiroidea y las implicaciones terapéuticas que supone la presencia o no de actividad inflamatoria, es fundamental disponer de “parámetros de actividad” que permitan predecir qué pacientes se beneficiarán del tratamiento inmunosupresor y cuáles no. También es importante diferenciar entre los conceptos de actividad (que se refiere al proceso inflamatorio) y severidad (que se refiere a la calidad de vida o el riesgo de perder visión) (45), ya que una apropiada evaluación de la enfermedad garantizará el adecuado tratamiento y prevención.

1.3.3. CLASIFICACIÓN DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES

Una de las clasificaciones clínicas de mayor relevancia en el manejo de la OG es la puntuación de actividad clínica o CAS de Mourits (46) En ella se evalúan un total de 7 parámetros en la primera visita y 10 parámetros, en las visitas de seguimiento, basados en los 4 signos inflamatorios clásicos (dolor, rubor, edema y disfunción). Por cada uno de los 10 parámetros presentes en el paciente se otorga 1 punto. La suma de todos ellos es el CAS. Valores de CAS superiores a 3, en la primera visita, o a 4, en el seguimiento, asocian una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor indicando enfermedad activa, sin embargo, su sensibilidad es baja (41,46)

La siguiente clasificación se basa en la gravedad de la oftalmopatía que se establece según la calidad de vida de los pacientes y el riesgo de perder visión: leve, moderada-severa, severa.

En el grado leve el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida sería mínimo (retracción palpebral < 2mm, tejido blando envolvente leve, exoftalmos < 3mm, sin diplopía o transitoria, exposición corneal que responde a lubricantes), en el moderado-severo el paciente ya tiene suficiente impacto en su vida diaria como para tomar inmunosupresores (si activa) o cirugía (si inactiva) (retracción palpebral > 2mm, tejido blando envolvente moderado-severo, exoftalmos > 3mm, con diplopía constante o inconstante) y en el severo los pacientes presentan la visión amenazada (los pacientes con más frecuencia presentan NOD o ruptura corneal debido a una exposición severa) (47).

Tanto el sistema de clasificación americano, que evalúa la visión, inflamación, estrabismo y apariencia (VISA), como el sistema utilizado por el grupo europeo de OG (EUGOGO), se utilizan como sistemas de evaluación de la actividad y severidad de la OG y ambos han demostrado ser una herramienta fundamental para la evaluación y manejo de la OG (47) (ANEXO II)

1.4. PRESIÓN INTRAOCULAR Y ORBITOPATÍA TIROIDEA

La prevalencia descrita en la literatura de la hipertensión ocular¹ (HTO) en la OT oscila entre un 3,1% (48) y un 31,3% (49).

Ya en 1918 Wessely (50) reportó por primera vez el aumento de la PIO en pacientes con OT y, desde entonces, se han realizado diversos estudios versando alrededor de esta relación (48,51-55). Behrouzi et al. (53) confirmó que existía una mayor prevalencia de HTO en pacientes con OT. Ohtsuka et al. (55) no sólo se refirió a los pacientes con HTO, sino que indicó una mayor prevalencia en pacientes con OT, respecto a la población general, tanto en HTO como en glaucoma normotensivo como en glaucoma de ángulo abierto. Algunos autores han referido una mayor incidencia de glaucoma en pacientes con OT (51,54-56) sin embargo otros autores rechazan esta afirmación (48,53) por no haber encontrado resultados estadísticamente significativos pese a que la prevalencia fuera mayor en pacientes con OT que en pacientes control. El motivo de esta diferencia de resultados, Karhanová et al. (57), lo asocia a que mucho de estos estudios no diferenciaron entre las fases de actividad en la que se encontraba la patología (activa o inactiva). Es conocido que la mayor elevación de la PIO en OT se suele producir en la fase activa pero también se ha visto que, debido a la presión venosa episcleral crónicamente elevada, también se puede mantener elevada en fase inactiva(53). Xiuhong et al. (58), lo asocia también a errores tonométricos en la media de la PIO por el uso diferentes tonómetros en los estudios presentados y debido a la posición del ojo en la toma de medida. En la revisión realizada por Betzler y colaboradores (59), también hacen alusión a los errores tonométricos como fuente de error.

¹ HTO entendida como aquel valor de PIO por encima de 21mmHg sin cambios en el nervio óptico ni afectación en el campo visual

Pese a que una PIO elevada es un signo patológico que aparece más frecuentemente en pacientes con OT que en la población normal (60), no se ha incluido como variable a control en la clasificación del grupo EUGOGO sobre la gravedad de la enfermedad.

Se han planteado diferentes teorías para explicar qué es lo que produce que el valor de la PIO aumente en esta patología, pero la causa exacta todavía no está clara. Por este motivo, vamos a exponer las posibles causas subyacentes del incremento de PIO en la OT según la siguiente clasificación basada en el tiempo en el que se produce este aumento (61,62).

1. Periodo ultracorto (segundos o minutos):

Podría estar asociado a la restricción y compresión del globo por los músculos rectos fibróticos y engrosados (30,45), principalmente el músculo recto inferior y el recto interno (30,63). De forma que, al hacer un cambio en la posición de mirada desde PPM, debido a esta restricción, se produzca un incremento de presión. Generalmente se asume que en sujetos normales la subida de PIO, al realizar el cambio de mirada de PPM a supraducción, es menor que en pacientes con OT (64,65). En pacientes normales, Nardi et al. (64) encontraron un incremento medio de PIO de 3mmHg aunque otros autores también han descrito que ésta podría llegar a elevarse hasta 4-6 mmHg (66,67). Sin embargo, este incremento, en pacientes con OT moderada-severa o severa, suele ser significativamente mayor: entre 3-11mmHg (los pacientes normales y con OT leve no mostraron diferencias significativas) (68).

El pico de aumento de la PIO asociada a cambios de mirada (no en posición estática) se podría explicar mediante la ecuación modificada de Friendenwald (69):

$$K = dP/dV$$

Donde:

- K es el coeficiente de rigidez de la esclera (0,021 mmHg/ μ L).
- dP es el cambio en la PIO.
- dV es el cambio en el volumen.

En la que se relaciona el cambio de volumen, asociado a la restricción y compresión del globo ocular por la fibrosis y engrosamiento de los músculos rectos, y el cambio de PIO de forma directa y proporcional.

Por lo tanto, PIO, volumen y restricción de los MOE serán variables a estudio por la relación que presentan entre ellas.

2. Periodo de larga duración (meses o años):

Podría explicarse a causa del incremento de la presión venosa episcleral resultante de la congestión orbitaria y la obstrucción de la salida venosa (70), la mayor resistencia del flujo de la salida trabecular (71) y el incremento de deposición de mucopolisacáridos en la malla trabecular (71,72).

Este aumento de PIO, en posición primaria de mirada (situación estática), sería regulada por la ecuación de Goldmann reformulada (73):

$$PIO = (F_{\text{entrada}} - F_{\text{uveo}}) / C + PVE$$

En la que:

- PIO es la presión intraocular.
- PVE es la presión venosa episcleral.
- F_{entrada} es el flujo de entrada del humor acuoso.
- F_{uveo} es el flujo de salida uveoescleral.

Donde la relación entre PVE y PIO es directa y proporcional.

1.5. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

1.5.1. TONOMETRÍA

La PIO viene determinada por la relación entre los siguientes factores:

- Tasa de secreción y drenaje del HA.
- El canal de Schlemm
- La presión venosa episcleral.

Teniendo en cuenta que el drenaje del HA está condicionado por la resistencia presente en la malla trabecular, la siguiente fórmula muestra cómo se relacionan estos factores:

$$F = C (P_o - P_e)$$

donde:

F= tasa de drenaje del humor acuoso.

C= facilidad de drenaje del humor acuoso (normal: 0,2 μ l/min/mm Hg).

P_o= PIO en mm Hg.

P_e= Presión venosa episcleral (normal: 10 mm Hg).

Para establecer los valores de normalidad de la PIO se han hecho estudios poblacionales en los que su valor depende, fundamentalmente de la población objetivo y del tonómetro que se utiliza. Es por este motivo que, aunque la PIO en la población general oscila entre los 9 y 21 mmHg, se establece un límite superior de 21 mmHg para construir una línea diferenciadora entre la PIO normal y la que se puede considerar sospechosa.

Existen diversos factores que pueden influir en el valor de la PIO: el momento del día (con un rango de variación de 5 mmHG siendo mayor

de 8-11 horas y menor por la tarde y después de la medianoche), el pulso cardíaco, las maniobras de Valsalva y la tensión arterial (74-77).

El tonómetro de Goldmann es la prueba de referencia entre todos los instrumentos para medir la PIO. Al ser una técnica de contacto, previo a su uso, se debe aplicar anestesia tópica y fluoresceína a la película lagrimal. La técnica consiste en aplanar la córnea, mediante la cabeza del biprisma del tonómetro iluminada por una luz con filtro cobalto, y conseguir, mediante el mando calibrado que dispone el tonómetro, que se superpongan los hemicírculos que hemos generado en el menisco lagrimal fluorescente (figura 17). El diámetro del cabezal del tonómetro es de 3,06 mm con lo que ésa será la superficie corneal que aplanará. Para obtener el valor de la PIO el tonómetro, Goldmann y Schmidt se basaron en la ley de Imbert-Fick asumiendo un espesor corneal de 500 μm y un área de aplanación de 7,35 mm^2



Figura 17. Tonometría de aplanación de Goldmann donde se observan los 2 meniscos de fluoresceína que formarán los semicírculos.

Esta ley postula que la presión interna de un fluido, que actúa sobre una membrana esférica, es igual a la presión necesaria para aplanar una pequeña área de esa membrana.

Existen diversos factores que pueden limitar la aplicación de esta ley que mantiene que la membrana debe ser:

1. Infinitamente fina. Sin embargo, las córneas tienen un grosor concreto y está demostrado que las variaciones del grosor interfieren con la precisión de la tonometría.

2. Perfectamente elástica. Este criterio no se cumple puesto que, tanto la córnea como la esclera, poseen cierta rigidez.

3. Esférica. La geometría de la córnea no es esférica sino esférica y anisotrópica.

Diversos estudios han versado sobre cómo influye el espesor central y la biomecánica corneal en la tonometría y sobre cuál es la distribución normal del espesor central (78-81) pero los resultados son diversos debido a que son muchas las variables biomecánicas del ojo las que influyen en su valor, no sólo el espesor central, por lo que se desaconseja utilizar un factor de corrección de la PIO según el valor del espesor central(82).

Existen diferentes tonómetros para medir la PIO a través de la córnea, en consecuencia, todos son susceptibles de errores dependiendo de las características de las mismas (83).

En nuestro estudio, la medida de la PIO se realizó en 2 posiciones de mirada, por lo que se añade otra fuente de error.

En la toma de la medida de la tonometría cuando el paciente mira hacia arriba, la toma de la medida de la PIO no se realiza en la zona central de la córnea, sino que se realiza en la córnea periférica (figura 18).

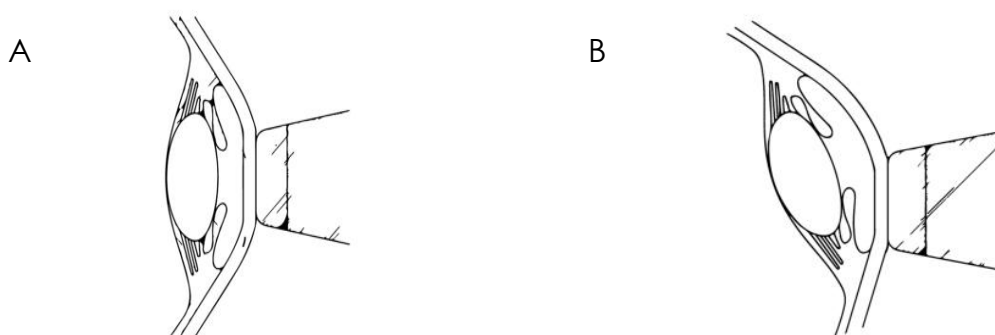


Figura 18. Cabezal del tonómetro de Goldmann y su contacto con la córnea para poder producir la aplanación en PPM (A) y en supraducción (B).

1.5.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE SEGMENTO ANTERIOR: CASIA 2

La Tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica diagnóstica no invasiva que proporciona imágenes en profundidad de los tejidos.

La tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (OCT-SA) permite adquirir imágenes de alta resolución de la cámara anterior (CA) y del ángulo iridocorneal proporcionándonos información cualitativa y cuantitativa de los mismos (84) (Figura 19).

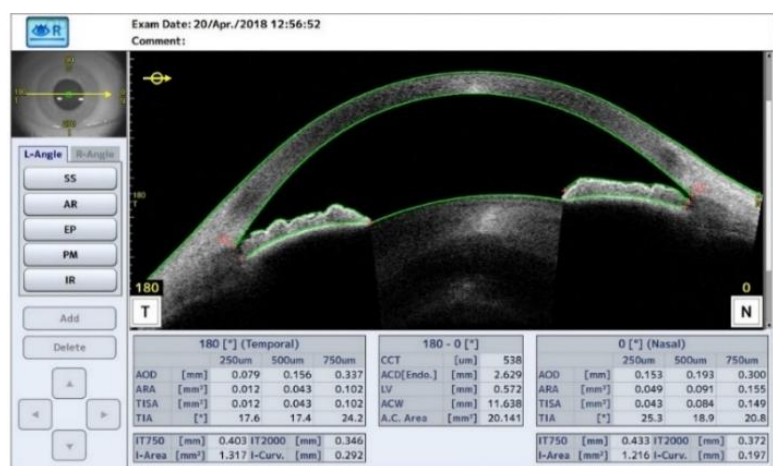


Figura 19. Ejemplo de pantalla de resultados de la OCT-SA que proporciona la información cualitativa y cuantitativa de la CA y del ángulo iridocorneal.

Existen varios modelos de OCT-SA en función de la tecnología que utilizan, aunque los más utilizados actualmente son los modelos de dominio espectral (OCT-SD) o los que utilizan tecnología *swept-source* (SS) (85,86). El CASIA2 es una OCT-SA que sigue el principio de dominio de Fourier de la luz y cuenta con la tecnología SS láser con una longitud de onda de 1310 nm, que le permite penetrar en capas más profundas del ojo con mayor resolución. Su velocidad de escaneo es de 50,000 scans por segundo, siendo su resolución en el plano axial (profundidad) de 10 micras o menos y en el plano transversal (ancho) de 30 micras o menos en el tejido a explorar. El modo de análisis del ángulo dispone de un scan radial con 16 imágenes con también 800 A-scans por línea y una duración

de 0,3 segundos (87). Sin embargo, el scan de volumen cuenta con un scan radial de 128 imágenes (B-scans), con una resolución de 800 A-Scans por línea y una duración del scan de 2,4 segundos.

El software del instrumento automáticamente detecta el espolón escleral (EE) y será a partir de la confirmación de la posición correcta del mismo (88,89) cuando el aparato genere el límite anterior y posterior del iris y de la córnea mediante una imagen B-Scan. La posición del EE se puede ajustar manualmente por si existe algún error a la hora de localizar correctamente dónde se encuentra.

La OCT-SA evalúa diferentes parámetros del ángulo iridocorneal (figura 20) en los diferentes cuadrantes (nasal, temporal, superior e inferior) de los 360° examinados. Algunos de ellos, como AOD, TISA y TIA toman de referencia el EE y se miden a diferentes distancias desde el mismo (250, 500 y 750 μm).

Parámetros lineales:

- Distancia de abertura angular (AOD) que existe entre la córnea y la cara anterior del iris al dibujar una línea perpendicular a la córnea a 250, 500 y 750 μm desde el EE.

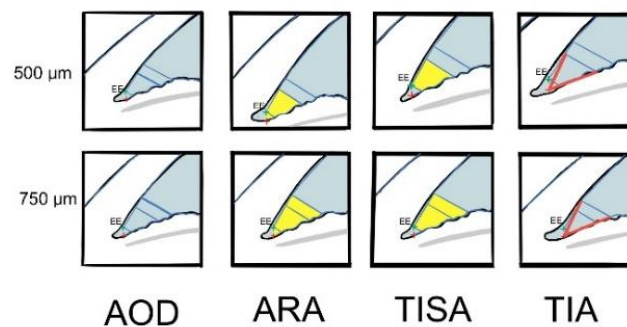


Figura 20. Representación gráfica de AOD, ARA, TISA y TIA a 500 y 750 μm

Nota: Adaptada de "Diurnal Intraocular Pressure and the Relationship With Swept-Source OCT-Derived Anterior Chamber Dimensions in Angle Closure: The IMPACT Study" (p.2944), por Laura Sánchez-Parra et al., 2015, Investigative Ophthalmology & Visual Science.

Parámetros de áreas:

- Área irido-trabecular (TISA) es el área delimitada por AOD, por la zona córneo-escleral y por la superficie anterior del iris. Este área trapezoidal está rodeada por estas 2 estructuras, el AOD y la línea perpendicular a la córnea que pasa por el EE, situado en la zona córneo-escleral, para llegar a la superficie anterior del iris.
- Área de receso angular (ARA) está delimitada por las mismas estructuras que TISA, pero presenta un vértice, más allá del EE, en la intersección del endotelio corneal y la cara anterior del iris, formando así un área triangular.

Parámetros angulares:

- Ángulo irido-trabecular (TIA): ángulo formado entre la intersección, a la altura del EE, del endotelio corneal y la cara anterior del iris.

Parámetros volumétricos (360°):

- volumen de la CA (ACV)

La medida del volumen del iris y de la cámara anterior serán medidas inferidas mediante un algoritmo que calculará la suma del volumen de pixels de cada B-scan realizado teniendo en cuenta la distancia que existe entre el píxel y el eje de rotación radial y el ángulo entre dos B-scans adyacentes(90). Así, para la medida del ACV, mediante OCT-SA, juega un rol muy importante la detección de los contornos de las diferentes partes de la cámara anterior (capa interna y externa de la córnea, del iris, la esclera y la lente) así como la medida del ancho y de la profundidad de la misma (91) (figura)

La OCT de segmento anterior con tecnología SS, gracias a su alta velocidad de escaneo y resolución axial proporciona imágenes en 360° que permiten obtener imágenes completas en 3D de los tejidos oculares (92).

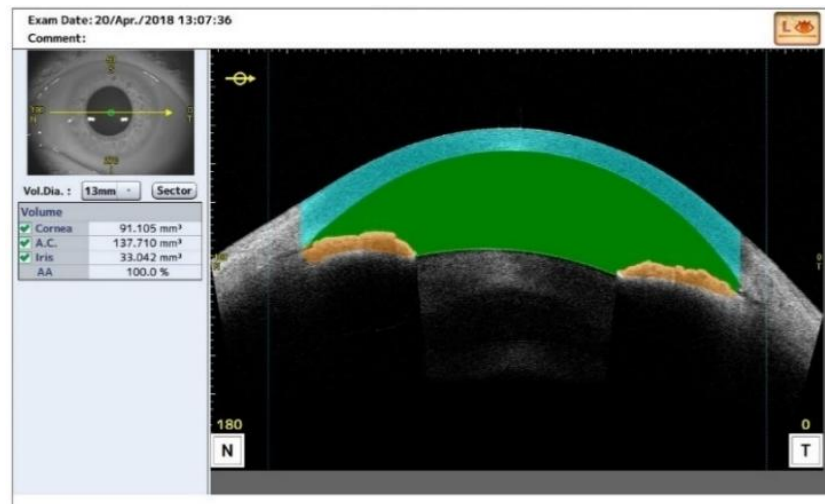


Figura 21. Ejemplo de pantalla de resultados de la SA-OCT que proporciona la información cualitativa y cuantitativa del ACV mostrado en verde en la imagen.

Según un estudio de Benjamin Y. Xu y colaboradores (89), las OCT-SA CASIA y Spectralis con módulo OCT2 para segmento anterior (aprobada por la Agencia de alimentos y medicamentos (FDA)) tienen similares intradesviaciones en sus medidas de reproducibilidad y éstas son comparables con las desviaciones de las OCT-SA previas.

Diversos estudios han concluido que los resultados obtenidos mediante esta tecnología son repetibles y reproducibles (85,89,93,94).

1.5.3. CAMPIMETRÍA DE GOLDMANN

Evaluar las ducciones en pacientes que tienen restricciones de los músculos extraoculares es sumamente importante para poder cuantificar cómo está de restringida la motilidad y cómo va cambiando en el tiempo, sobre todo en miopatías restrictivas como la OG.

La motilidad ocular se puede gradar usando una escala simple (Ej. -4 a 0 y de 0 a +4) pero sólo sirve de aproximación puesto que su precisión y reproducibilidad no ha sido demostrada. Para la evaluación de las excursiones monoculares de los músculos en pacientes con OT, la técnica más comúnmente utilizada es el perímetro de Goldmann. Diferentes estudios avalaron su precisión (entre 4°-8°) y repetibilidad cuando la

prueba se realizaba por diferentes examinadores (95-97). De esta forma, los resultados de estos estudios demostraron que es un instrumento fiable en pacientes con OG ya que cambios mayores de 8° , teniendo en cuenta que existe un coeficiente máximo de repetibilidad de 8° entre observadores según el estudio de Mourits y colaboradores (98), serían considerados significativos.

Las excursiones de los músculos, inicialmente, se medían de 4 a 12 direcciones de mirada trazando un campo de fijación monocular (UFOF)(96,98,99). Posteriormente, Helen Haggerty y colaboradores (97) presentaron una modificación de la evaluación de las 12 direcciones de mirada, para que no resultara tan tedioso y largo el examen, y las convirtió en seis direcciones de mirada que se correspondían con el campo primario de acción de cada músculo extraocular.

Los seis ejes cardinales para seguir por el ojo izquierdo (el ojo derecho sería imagen especular del izquierdo) están representados en una tarjeta de resultados que se coloca en la pantalla retroiluminada del perímetro de Goldmann donde 12 mm de excursión del músculo, en la dirección de mirada evaluada, se corresponden con 10° (Figura 22).

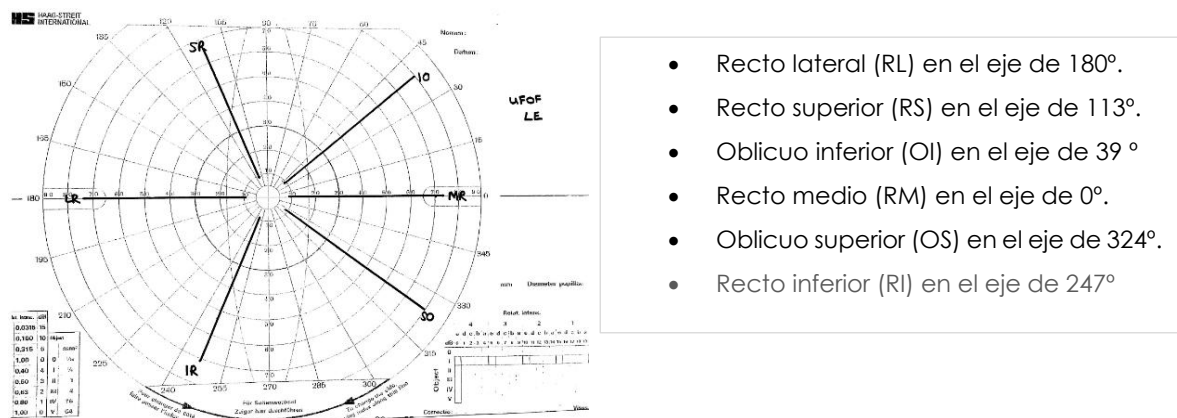


Figura 22. Ejemplo de tarjeta de resultados del perímetro de Goldmann con los seis ejes cardinales modificados

El perímetro de Goldmann utiliza como estímulo de fijación un punto de luz que va caracterizado por la siguiente anotación:

[diámetro del punto + (valor estándar + valor fino) de la luminancia]

Los valores del punto de fijación quedan caracterizados de la siguiente forma:

Diámetro (mm): escala del 0 a V (en números romanos).

0= 0,28 mm. Equivale a un área de 1/16 (mm²)

I= 0,56 mm. Equivale a un área de 1/4 (mm²)

II: 1,13 mm. Equivale a un área de 1 (mm²)

III= 2,26 mm. Equivale a un área de 4 (mm²)

IV= 4,51mm. Equivale a un área de 16 (mm²)

V= 9,03 mm. Equivale a un área de 64 (mm²)

Luminancia (candelas/m²). Presenta dos escalas para regularla:

- Estándar: escala del 1-5 con pasos de 0,5 log de unidades de cambio entre ellos (cada unidad equivale a 5db).
- Fina: escala de a-e con pasos de 0,1 log de unidades de cambio entre ellos (cada unidad equivale a 1db).

Existen múltiples combinaciones entre estos valores, aunque el valor 0 del diámetro se suele omitir por ser muy pequeño y el valor de la escala fina suele dejarse en el paso "e" para que elimine los pasos muy pequeños de cambio. En el caso de la evaluación de la excursión del músculo, como no se está evaluando la sensibilidad del paciente sino la detección del estímulo, Haggerty et al. (97) eligieron aquella combinación que el paciente es capaz de diferenciar, la más pequeña posible, sin lentes en el soporte del perímetro que limiten la evaluación de la extensión del músculo hacia el campo visual periférico. Otros estudios(95,96), utilizaron de forma estándar los estímulos 1Ie y 1IIIe.

Anne Bjerre and Lucy Baldwin (100) describieron dos formas de medir la excursión del músculo con el perímetro Goldmann: objetivo, marcando el punto en la plantilla donde el ojo ya no podía moverse, y subjetivo, el punto que el paciente reconocía ya no ver. En la suma de UFOF encontraron que había una influencia significativa del tamaño del

estímulo utilizado en el valor obtenido subjetivamente, pero, sin embargo, no en el objetivo. Es por este motivo por el que sugirieron utilizar un tamaño estandarizado para evaluar la mejora en los pacientes si se iba a realizar la medida subjetivamente. Respecto a las diferencias de resultados entre ambos métodos (objetivo y subjetivo), no encontraron diferencias significativas entre ambos, aunque, por un lado, la evaluación objetiva daba resultados algo menores que la subjetiva, por otro lado, los resultados mediante la evaluación subjetiva eran concordantes con los obtenidos por Haggerty et al. (97). En consecuencia, sugirieron utilizar el método objetivo sólo en aquellos casos en los que la medida subjetiva no les parecía creíble para repetir la medida de esta última y confirmar su validez.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS Y

OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La enfermedad de Graves es una patología multiorgánica de naturaleza autoinmune que afecta de forma primaria a la glándula tiroidea y a la órbita. Las manifestaciones orbitarias de la enfermedad de Graves aparecen en un 40-75% de los pacientes y siguen un curso clínico independiente de la disfunción o tratamiento tiroideos.

El mecanismo exacto por el que se desarrolla la oftalmopatía tiroidea es desconocido. Se cree que el mismo receptor de membrana (TSH-R), presente en las células tiroideas, es expresado también por los fibroblastos de los tejidos orbitarios. Este receptor, que actúa como antígeno común en ambos territorios, desencadena una cascada inmunológica que supone la infiltración de la grasa orbitaria y los músculos extraoculares por mucopolisacáridos, células inflamatorias e inmunocomplejos. El resultado final es un aumento del volumen y presión intraorbitaria (1,101) .

Numerosos artículos han confirmado que las miopatías restrictivas están caracterizadas por una subida de la presión intraocular (PIO) y que ésta es dependiente de la posición de mirada.

Este hecho se ha asociado a condiciones tales como la miositis orbitaria, adherencias debido a la fractura del suelo orbitario y, más frecuentemente, a la oftalmopatía de Graves (OG) (45,52,64,65,102).

Existen diferentes teorías sobre las posibles causas de este incremento de la PIO en la OG: el incremento de la presión venosa episcleral resultante de la congestión orbitaria y la obstrucción de la salida venosa (70), la mayor resistencia del flujo de la salida trabecular (71,103), una predisposición genética ligada al glaucoma (103), el acúmulo de depósitos de mucopolisacáridos en la malla trabecular (71,72), o la restricción y compresión del globo por los músculos rectos fibróticos y

engrosados (45,104), principalmente el músculo recto inferior y el recto interno (63,104).

Esta restricción y engrosamiento de los músculos rectos junto con la escasa distensibilidad de la cavidad orbitaria podría explicar la compresión del globo y, por tanto, subida de la PIO en posición superior de mirada. De hecho, estudios previos han demostrado una correlación entre el grado de restricción muscular y el valor ascendente de la PIO en mirada superior, mediante las investigaciones sobre la bajada de la PIO tras la cirugía de estrabismo o la inyección intramuscular de la toxina botulínica A en OG (105,106).

Esta tesis pretende evaluar los cambios que se producen en la cámara anterior y el ángulo iridocorneal, con la posición primaria y supraducción de la mirada, en pacientes con OT para objetivar si la teoría de la restricción muscular modifica estos parámetros. De forma secundaria, estudiaremos si la severidad de la orbitopatía tiroidea se relaciona con dichos cambios.

Para ello se han realizado 2 estudios donde se determinará:

- Si el ángulo iridocorneal y el volumen cambia en las dos posiciones de mirada a estudio.
- Si existe restricción muscular en las 6 posiciones principales de mirada.

2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

2.2.1. HIPÓTESIS NULA

La restricción muscular en pacientes con OT no produce un aumento del volumen en la cámara anterior del ojo ni un estrechamiento del ángulo iridocorneal en mirada superior.

Hipótesis alternativa H1

La restricción muscular en pacientes con OT produce un aumento del volumen en la cámara anterior del ojo o un estrechamiento del ángulo iridocorneal en mirada superior.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. PRINCIPAL

Analizar el cambio que se produce en el volumen total de la cámara anterior, las medidas en el ángulo iridocorneal y en la presión intraocular, entre la posición primaria de mirada y la mirada superior, en pacientes con OT inactiva y en grupo control de pacientes sanos.

2.3.2. SECUNDARIOS

2.3.2.1. Comparar si en los cambios que se producen en los parámetros de la CA y la PIO, al cambiar de posición de mirada, influye el efecto de pertenencia a un grupo de severidad de la patología.

2.3.2.2. Evaluar si existe relación entre el grado de restricción del músculo y los cambios de la PIO, ACV y parámetros del ángulo iridocorneal al cambiar de posición de mirada (de PPM a supra)

CAPÍTULO 3

MATERIAL Y

MÉTODOS

3.1. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. ASPECTOS ÉTICOS

La presente tesis se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo presentado al Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe asegurando el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas (ANEXO III).

Se realiza la presente investigación siguiendo los principios éticos para la investigación médica en seres humanos establecidos por la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y a al Reglamento (UE) 2016/679 de Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

Todos los sujetos incluidos en el estudio expresaron su conformidad con el mismo tras la lectura de la hoja de información al paciente, las explicaciones necesarias por parte del personal investigador y la firma del modelo y consentimiento informado recogido en el protocolo (ANEXO IV y V).

3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio analítico observacional con un diseño transversal y controlado.

Se utilizó como grupo control una muestra aleatoria de pacientes sanos.

Los pacientes participantes fueron seleccionados entre los atendidos en la Unidad de Órbita del Hospital Universitario La Fe mediante muestreo consecutivo

3.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se dispone de una muestra inicial de 55 sujetos (49 mujeres y 6 hombres). En todos los pacientes menos uno, se incluyeron en el estudio ambos ojos. Cada ojo fue evaluado de forma independiente.

La muestra se dividió entre dos grupos: 32 pacientes formaron parte del grupo de casos y 23 del grupo control.

El tamaño muestral necesario para el estudio de casos se calculó utilizando el programa estadístico SPSS 21.0 teniendo en cuenta que la incidencia de la orbitopatía tiroidea es de 16 casos mujer y 3 casos hombre por 100,000 habitantes/año, de los cuales son clínicamente relevantes un 40%. Teniendo en cuenta que la población de la Comunidad Valenciana supone un número estimado de pacientes con orbitopatía tiroidea de 193,16 casos/año que requerirá visita especializada. Así pues, asumiendo un error alfa de 5% con un nivel de confianza del 95%, la N calculada para el estudio es de 54 ojos.

$$\text{Tamaño de muestra} = \frac{\left[\frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2} \right]}{1 - \left[\frac{Z^2 \times p(1-p)}{e^2 \times N} \right]}$$

N = tamaño de la población de estudio

z = valor z (1,96 para un nivel de confianza de 95%)

e = margen de error (0,05)

p = desviación estándar

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS

- Edad entre 21- 70 años.
- Pacientes con diagnóstico de orbitopatía tiroidea con grado de severidad leve y moderado-severo según la escala CAS (EUGOGO).
- Inactividad de la orbitopatía tiroidea en los últimos 6 meses.
- Estado eutiroideo clínico y analítico (T3 y T4 libres en rango normal, TSH en rango normal o bajo) durante al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
- Pacientes sin ninguna patología ocular que afecte la anatomía de la cámara anterior o ángulo iridocorneal.
- AV $\geq$ 20/25 (con o sin corrección refractiva).
- El paciente debe entender el propósito del estudio y estar disponibles para realizar visitas adicionales al hospital.
- El paciente tiene capacidad para entender la información recogida en la hoja de información al paciente y es capaz de dar su consentimiento para el estudio.

CONTROLES

- Edad entre 21- 70 años
- Sujetos sin ninguna patología ocular que afecte la anatomía de la cámara anterior o ángulo iridocorneal.
- AV $\geq$ 20/25 (con o sin corrección refractiva).
- El sujeto debe entender el propósito del estudio y estar disponibles para realizar visitas adicionales al hospital.
- El sujeto tiene capacidad para entender la información recogida en la hoja de información al paciente y es capaz de dar su consentimiento para el estudio.

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

CASOS

- Pacientes con estado hormonal no controlado (hipertiroidismo o hipotiroidismo) en el momento de la evaluación o en algún momento en los 6 meses previos.
- Pacientes que hayan presentado oftalmopatía activa o hayan requerido tratamiento corticoideo en los 6 últimos meses.
- Pacientes que hayan sido sometidos a cirugía orbitaria o radioterapia previa a la inclusión en el estudio.
- Pacientes operados de estrabismo y/o cirugía de glaucoma.
- Presencia de patología ocular asociada en el momento del diagnóstico que pueda alterar la medición de los parámetros a estudio.
- Presencia de enfermedades sistémicas que impidan la colaboración necesaria en las exploraciones y alteren los resultados de la prueba.
- Presencia de enfermedades sistémicas que impidan el adecuado seguimiento del paciente o limiten el número de exploraciones a realizar (seguimiento menor de 2 meses)
- Cualquier condición que pueda alterar la morfología de la cámara anterior o ángulo iridocorneal.

CONTROLES

- Pacientes operados de estrabismo y/o cirugía de glaucoma.
- Presencia de patología ocular asociada en el momento del diagnóstico que pueda alterar la medición de los parámetros examinados.
- Presencia de enfermedades sistémicas que impidan la colaboración necesaria en las exploraciones y alteren los resultados de la prueba.

- Presencia de enfermedades sistémicas que impidan el adecuado seguimiento del paciente o limiten el número de exploraciones a realizar (seguimiento menor de 2 meses)
- Cualquier condición que pueda alterar la morfología de la cámara anterior.
- Sujetos con cualquier signo de OT.

3.2.3. CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS

El paciente pudo suspender su participación en el estudio en cualquier momento que lo deseara. A su juicio y criterio, el investigador también pudo decidir la retirada de algún paciente del estudio si éste no cumpliera las normas del protocolo. No se produjo ninguna retirada ni expulsión.

3.3. DESARROLLO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

3.3.1. VARIABLES PRIMARIAS

Valores volumétricos de la cámara anterior del ojo (ACV) en PPM y mirada superior (SUPRA) y la diferencia según posición de mirada:

- ACV **PPM / SUPRA / DIF.ACVP****PPM-SUPRA**. Medida en mm³.

Valores del ángulo iridocorneal medidos a 500 y 750 µm del EE y en tres cuadrantes: nasal, temporal e inferior, en **PPM /SUPRA /DIF.PPM-SUPRA**.

- AOD500 y AOD750. Medida en mm.
- ARA500 y ARA750. Medida en mm²
- TISA500 y TISA750. Medida en mm².
- TIA500 y TIA750. Medida en °.

Valores del rango de excursión de los músculos extraoculares (RL, RS, OI, RM, OS, RI) y de la suma total de ellos (UFOF**Suma**). Medida en °.

- UFOF**RL**
- UFOF**RS**
- UFOF**OI**
- UFOF**RM**
- UFOF**OS**
- UFOF**RI**
- UFOF**Suma**

Valores de TAG en PPM y mirada superior (SUPRA) y la diferencia entre ellos:

- PIO **PPM / SUPRA / DIF.PIO****PPM-SUPRA**. Medida en mmHg

3.3.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

En la primera visita se le realizó una exploración oftalmológica completa:

- Anamnesis (valoración de criterios de inclusión y de exclusión)
- Agudeza visual mejor corregida (Snellen) en cada ojo.
- Valoración de la motilidad ocular y la visión binocular.
- Tonometría de aplanamiento de Goldman, en PPM y mirada superior, en ambos ojos.

Se tomaron dos medidas consecutivas en las dos posiciones de mirada a estudio, la primera en PPM y la segunda en la posición de mirada superior más extrema que pudiera el paciente, mirando a un punto fijo en el techo, sin ningún tipo de movimiento de cabeza.

- Biomicroscopía de polo anterior y posterior.
- Exoftalmometría.
- Valoración de CAS.
- Valoración de la severidad.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que otorgaron su CI, se les realizó una exploración, en otra visita o en la misma, que constó de las siguientes pruebas:

1. OCT de segmento anterior con OCT Tomey CASIA 2 (Tomey, Nagoya, Japan)

- Adquisición de las imágenes de la cámara anterior y del ángulo irididocorneal mediante el protocolo STAR 360° en el que se producen 128 imágenes transversales.

Se tomaron dos medidas consecutivas de forma monocular, la primera en PPM, el scan estará centrado en la córnea, y la segunda en la posición de mirada superior más extrema que pudiera el paciente, mirando a un punto fijo en el techo, sin ningún tipo de movimiento de cabeza.

- Se utilizó la función de autoalineado y se ajustó la calidad de la imagen durante la captura.
- Tras hacer la captura de las imágenes, un observador ciego experto en la interpretación de imagen de OCT de segmento anterior comprobó la correcta posición del EE. En caso de error, se realizó un ajuste manual del EE por parte de dicho observador.
- Las imágenes con mala visualización del EE y las áreas del ángulo fueron excluidas si, tras su repetición, no mejoraban.
- Análisis de las imágenes obtenidas.
 - Una vez situado el EE de forma correcta, el software del CASIA2 automáticamente reconoce el contorno de las estructuras intraoculares y las líneas de referencia.
 - Tras el análisis automático de la ubicación de las estructuras intraoculares y las líneas de referencia, un observador ciego experto revisó la correcta segmentación de las imágenes. En caso de ser necesario, se realizó un ajuste manual de la segmentación por dicho observador ciego.
 - Se utilizaron las imágenes del eje 0- 180° para el análisis de las medidas del ángulo en la zona nasal y temporal del mismo, tanto en PPM como en supraducción (figura 23).

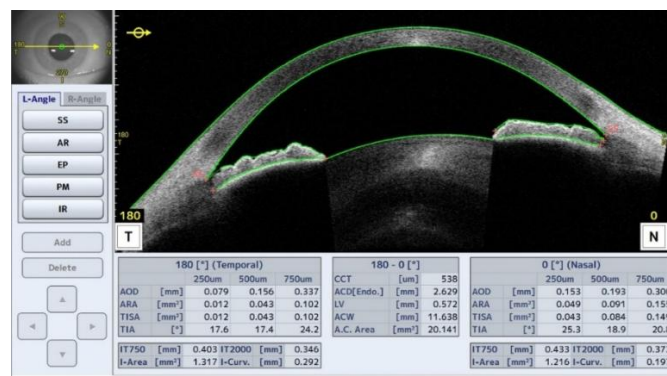


Figura 23. Pantalla de datos del ángulo iridocorneal.

- Se utilizaron las imágenes del eje 90°-270° para el análisis de las medidas del ángulo en la zona inferior del mismo, tanto en PPM como en supraducción.

- Los valores volumétricos aparecen en la quinta pestaña (*Four Chart*) (figura 24)

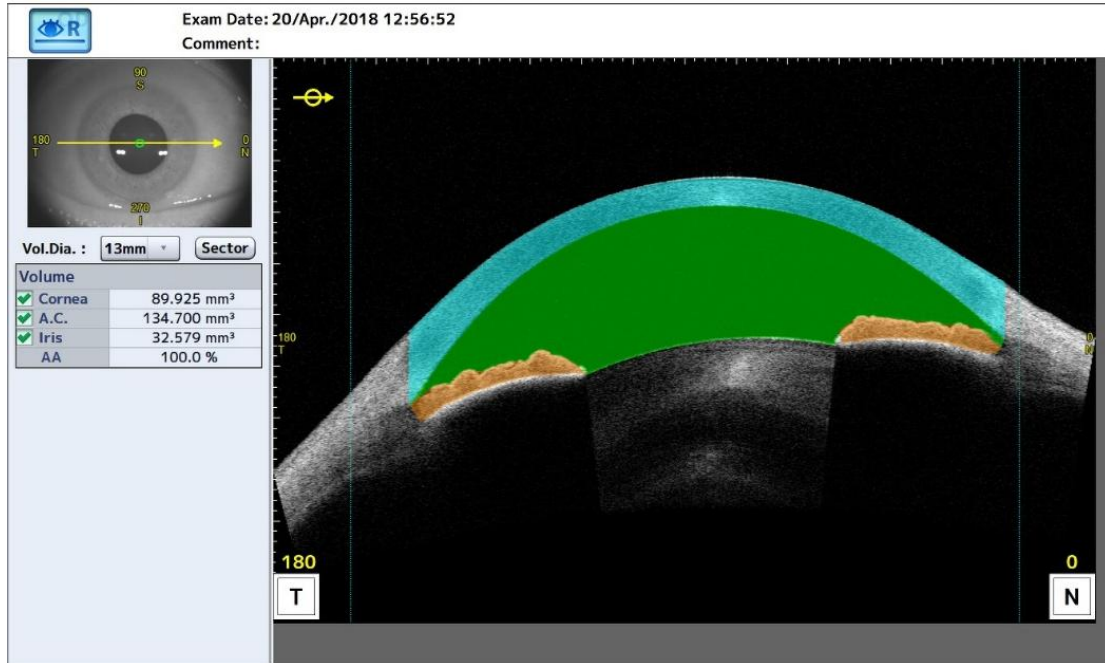


Figura 24. Pantalla de datos de ACV.

- Especificaciones en la realización de la prueba
- Para evitar artefactos en la adquisición de la imagen, el paciente realizó tracción inferior del párpado inferior y el examinador tracción superior del párpado superior. De esta forma se optimizó la exposición del limbo y por ende la calidad de las imágenes obtenidas del ángulo iridocorneal.
- Todas las imágenes con párpados o artefactos que no permitían reconocer el contorno de las estructuras o las líneas de referencia fueron excluidas del análisis si, tras su repetición, no mejoraban.
- Las imágenes fueron adquiridas en condiciones fotópicas puesto que se siguió el criterio de condiciones lumínicas que existían en la toma de PIO en la consulta oftalmológica.

2. Perimetría de Goldmann

- Se fijó la cabeza de los pacientes durante la realización de la prueba para asegurar que el paciente permanecía inmóvil toda la prueba, evitando así inclinación o rotación de la cabeza del paciente, y que la distancia de los ojos del paciente a la cúpula del perímetro Goldmann era la adecuada.
- La prueba se realizó en monocular (ojo no examinado ocluido) y sin lentes compensadoras al ser una prueba que abarca más allá de los 30° centrales (como especifica la guía técnica del perímetro).
- Se utilizó un tamaño estandarizado para todos los pacientes III4e Comprobando inicialmente que el paciente es capaz de visualizar el estímulo presentado.
- Se valoró, de forma monocular, la excursión de los músculos extraoculares en los seis ejes de acción, que estaban premarcados en la plantilla estándar de recogida de datos de perímetro Goldmann, en el siguiente orden:

RM (eje 180°)

RL (eje 0°)

RS (eje 67°)

OI (eje 141°)

RI (eje 293°)

OS (eje 216°)

- El movimiento del estímulo de fijación fue suave (de 5° por segundo) alrededor de los 6 ejes y se marcó con una X, en la plantilla (figura), el punto subjetivo en el que el paciente dejaba de ver el estímulo asegurándonos, a través de la mira del examinador, que era concordante con el punto objetivo en el que el ojo dejaba de moverse y, en caso contrario, se repitió la medida.
- La suma del valor obtenido de cada ellos es el valor total de UFOF.

3.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software SPSS 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Para la consecución de los objetivos planteados, se ha estimado **modelos multinivel para respuesta continua con función de enlace lineal (modelo lineal mixto)**.

Todos los modelos estadísticos lineales mixtos se ejecutarán mediante estimación potente (covarianzas robustas)(107) para manejar infracciones en los supuestos (normalidad y bajo tamaño muestral, entre otros).

El hecho de elegir un **modelo multinivel** se debe a que la unidad muestral consta de dos niveles (paciente y ojo).

Los modelos multinivel, en este caso el modelo lineal mixto, permiten que las observaciones de los ojos de un mismo paciente puedan estar correlacionadas, aunque se mantiene el supuesto de incorrelación entre observaciones de ojos de pacientes diferentes.

Así pues, los modelos multinivel proporcionan la flexibilidad de modelar no sólo la media de la variable respuesta sino también su estructura de covarianza.

En el modelo que se aplicará, se incorporan 3 predictores fijos (posición, gravedad/severidad, posición-gravedad/severidad) en el nivel 1 (ojos) permitiendo que las constantes varíen entre pacientes (nivel 2).

Se puede escribir de 2 modos diferentes el modelo de constante aleatoria (**random intercept model**):

$$(a) Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * POSICION_{ij} + \beta_2 * GRAVEDAD_{ij} + \beta_3 * POSICION_{ij} * GRAVEDAD_{ij} + \mu_j + \varepsilon_{ij}$$

o bien

(b)

$$\textbf{Nivel 1: } Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 * POSICION_{ij} + \beta_2 * GRAVEDAD_{ij} + \beta_3 * POSICION_{ij} * GRAVEDAD_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Nivel 2: $\beta_{0j} = \beta_0 + \mu_j$ (la constante para el paciente j es la suma del coeficiente de la relación global entre Y y X más el residuo μ_j que sigue una distribución normal con media 0 y varianza σ_u^2)

La parte fija sería la relación entre la media de Y y las variables explicativas

$(\beta_{0j} + \beta_1 * POSICION_{ij} + \beta_2 * GRAVEDAD_{ij} + \beta_3 * POSICION_{ij} * GRAVEDAD_{ij},$
parámetros fijos β_{0j} y β_1)

y la parte aleatoria contiene los residuos del nivel 1 y 2 ($\mu_j + \varepsilon_{ij}$, con parámetros σ_u^2 y σ_e^2).

El índice de calidad que se muestra para el modelo lineal mixto será el VPC (coeficiente de partición de varianza): es la proporción de varianza total que es debida a la diferencia entre pacientes.

$$VPC = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2}$$

Donde σ_u^2 es la varianza entre pacientes y σ_e^2 es la varianza entre ojos.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0,05$)².

POR QUÉ USAR UN MODELO MULTINIVEL

El contraste para comprobar si es necesario el uso de un modelo multinivel es el test de la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*, LR).

El estadístico de contraste es **LR=-2log (λ_0 / λ_1) = -2log λ_0 - (-2log λ_1)**, donde λ_0 y λ_1 representan los valores de verosimilitud (*likelihoods*) de los modelos correspondientes a la hipótesis nula (modelo un nivel) y a la hipótesis alternativa (modelo multinivel). El valor LR obtenido es contrastado en una Tabla Chi² con grados de libertad igual a la diferencia en el número de parámetros de ambos modelos (Goldstein, 1995; Raudenbush y Bryk, 1992). Entre un modelo uninivel y un multinivel sólo con intercepto aleatorio, la diferencia de grados de libertad es 1 y por tanto LR será contrastado con el de una distribución X² con 1 grado de libertad (3,8415).

²El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias).

Cualquier p-valor menor a 0,05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0,05 indica ausencia de relación.

La hipótesis nula para testar es que no hay diferencias entre pacientes (la varianza de los pacientes es cero):

$$H_0: \sigma(u)^2=0$$

$$H_1: \sigma(u)^2>0$$

Así, comparamos los modelos con un nivel (modelo de regresión al uso, sin efecto paciente) y el modelo multinivel (2 niveles, con efecto paciente). (tabla 2)

	Comparación de los parámetros según severidad ³	Comparación de los parámetros según posición
Estadístico de contraste LR	LR=-2log λ_0 -(-2log λ_1) = 526,738-474,748 =51,9904	LR=-2log λ_0 -(-2log λ_1) = 1237,357-1137,714 =99,6437
Valor de Chi2 con 1 grado de libertad y un nivel de significatividad del 95%	3,8415	3,8415
Resultado del contraste	LR=51,9904>3,8415	LR= 99,6437 >3,8415
	Se rechaza la H_0	Se rechaza la H_0
	Hay diferencias entre pacientes	Hay diferencias entre pacientes
	Justificado el uso de un modelo multinivel (modelo lineal mixto)	Justificado el uso de un modelo multinivel (modelo lineal mixto)
VPC para el modelo multinivel	=6,083/ (6,803+1,737) = 79,7%	=8,2968/ (8,2968+(1,8835+23,701)) = 24,5%
Varianza Paciente/ (Varianza Paciente + Varianza ojo)	Un 79,7% de la variabilidad es explicada por las diferencias entre pacientes	Un 24,5% de la variabilidad es explicada por las diferencias entre pacientes

Tabla 2. Tabla comparativa de la necesidad del uso de un modelo univel frente a un modelo multinivel.

Debido a que la variabilidad entre pacientes es alta, se justifica el uso del modelo multinivel, en el análisis de resultados, para poder controlarla. Con esta variabilidad, si se aplicara un modelo uninivel, ignorando la correlación entre las mediciones de un mismo paciente, los intervalos de confianza serían muy estrechos y los p-valores muy pequeños lo que supondría que se podría asumir como efecto algo que realmente es aleatorio sesgando así los resultados.

³ Para ambos tipos de modelo (según severidad y según posición), se toma como ejemplo el modelo con Pio. Se asume que las diferencias entre pacientes que se observan para Pio son extrapolables al resto de parámetros.

3.3.3.1. USO MULTINIVEL CON NIVEL DE SEVERIDAD

Un ejemplo gráfico del porqué del uso de un multinivel es el gráfico de dispersión entre PIO en PPM y la severidad con líneas de ajuste para cada paciente.

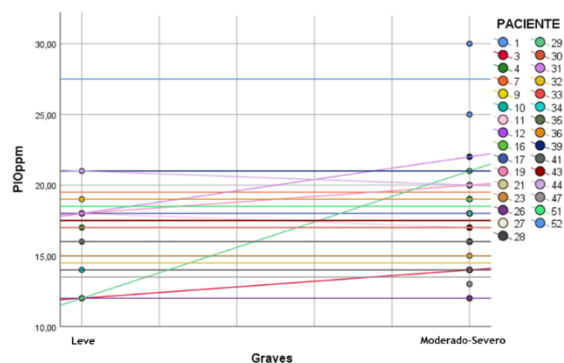


Gráfico 1. Dispersión de la PIO según severidad de la patología con líneas de ajuste para cada paciente.

Se observa cómo las líneas de cada paciente no están a la misma altura (interceptos distintos) aunque son casi todas paralelas (pendiente constante). De ahí que se modele el intercepto como efecto aleatorio y poder recoger así, en el modelo, la variabilidad introducida por el paciente.

3.3.3.2. USO MULTINIVEL CON NIVEL DE POSICIÓN Y NIVEL DE SEVERIDAD

El uso del modelo multinivel nos indicará si existen diferencias significativas en los parámetros evaluados entre las posiciones primaria y supra y se comprobará si la severidad de la patología influye en esta relación.

Para entender por qué se ha usado un modelo multinivel, se visualizará el siguiente gráfico con el parámetro PIO como ejemplo:

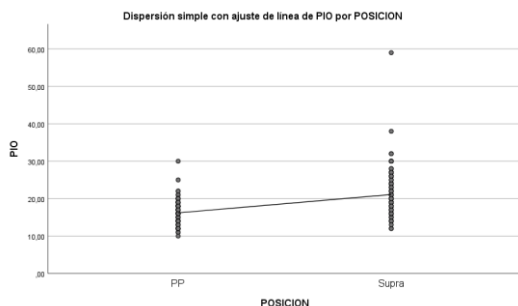


Gráfico 2. Representación del valor de PIO en PPM y supraducción.

Si no contemplamos la variabilidad entre pacientes, esta sería la recta de regresión global que ajustaría los datos (gráfico E2).

Sin embargo, la realidad es que cada paciente tiene un comportamiento diferente respecto a las posiciones primaria y supra (líneas no paralelas y a distintas alturas), por eso, es conveniente considerar tanto el intercepto como la pendiente como efectos aleatorios para recoger esa variabilidad introducida por las diferencias entre pacientes que un modelo uninivel no contempla.

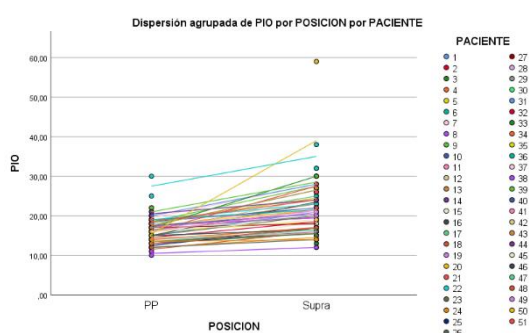


Gráfico 3. Dispersión agrupada de PIO por posición: PPM y supraducción, y por paciente.

Las líneas no están a la misma altura (intercepto distinto) y se observan ciertas discrepancias en las pendientes de las rectas entre pacientes (líneas no paralelas). Por ello, veamos si es necesario, aparte de modelar el intercepto como efecto aleatorio, modelar también la pendiente.

Se compararán los 2 modelos (tabla 3) (M0: sólo intercepto aleatorio, M1: intercepto y pendiente aleatorias) mediante el test de la ratio de la verosimilitud (LR):

$$H_0: \sigma(u_1)^2=0$$

$$H_1: \sigma(u_1)^2>0, \text{ donde } u_1 \text{ es la varianza de la pendiente}$$

	Comparación de los modelos M0 y M1
Estadístico de contraste LR	$LR = -2\log \lambda_0 - (-2\log \lambda_1) = 617,494 - 614,258 = 3,2360$
Valor de χ^2 con 1 grado de libertad y un nivel de significatividad del 95%	3,8415
Resultado del contraste	$LR = 3,236 < 3,8415$
	Se acepta la H_0
	No hay varianza de la pendiente
	Se aplica un modelo lineal mixto sólo con intercepto aleatorio

Tabla 3. Tabla comparativa de dos modelos: con intercepto aleatorio y con pendiente aleatoria para ver la necesidad de ambos mediante un estadístico de contraste LR.

Así pues, añadir la pendiente aleatoria no añade información relevante al modelo, pero sí complejidad en la interpretación de los resultados. Por eso, se aplicarán modelos lineales mixtos solo con intercepto aleatorio.

Este mismo razonamiento se aplicará para todos los parámetros.

Desarrollaremos uno de los modelos mixtos (para PIO) para el grupo de casos-control (2 niveles) y para el resto mostraremos la versión reducida.

En un modelo lineal mixto se estiman una serie de parámetros. Este modelo es multinivel por partida doble: por la varianza del paciente y por la varianza de las medidas repetidas ya que para cada paciente se toman las medidas en dos posiciones distintas.

Así pues, este es el resumen de los parámetros a estimar en un modelo lineal mixto con constante aleatoria y medidas repetidas (tabla 4):

Variable dependiente: PIO.		Número de niveles	Estructura de covarianzas	Número de parámetros	Variables de sujeto	Número de sujetos
Efectos fijos	Intersección	1		1		
	POSICION	2		1		
	GRUPO	2		1		
	GRUPO * POSICION	4		1		
Efectos aleatorios	Intersección	1	Identidad ⁴	1	PACIENTE	
Efectos repetidos	POSICION	2	Diagonal ⁵	2	PACIENTE * id	107
Total		12		7		

Tabla 4. Tabla resumen de los parámetros a estimar en un modelo lineal mixto.

⁴ La estructura de Covarianza para los efectos aleatorios es la Identidad escalada que asume una varianza constante a través de las posiciones, donde $\sigma^2 = \begin{pmatrix} \sigma^2 & 0 \\ 0 & \sigma^2 \end{pmatrix}$ es la varianza y no hay covarianzas entre posiciones. Sin embargo, como en estos modelos sólo hay un efecto aleatorio (intercepto), la matriz es un solo elemento: la varianza entre pacientes σ_u^2 y, por tanto, es indiferente el tipo de estructura de covarianza elegida.

⁵ La estructura de Covarianza para las medidas repetidas es la Diagonal que asume varianzas heterogéneas y una correlación cero entre los elementos, donde $\sigma^2 = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}$. La combinación de estas dos estructuras de covarianza (identidad para efectos aleatorios y diagonal para medidas repetidas) es la que minimiza el AIC (criterio de información Akaike) y, por tanto, mejor ajusta los datos.

Se estiman efectos fijos y aleatorios. En los fijos hay 4 parámetros a estimar: el intercepto, el coeficiente Beta para la Posición, el Coeficiente Beta para Grupo, y el coeficiente Beta para la Grupo*Posición.

En los efectos aleatorios hay un parámetro a estimar: la varianza de los pacientes (intercepto aleatorio).

En un modelo de medidas repetidas, además se estima la varianza de la estructura de medidas repetidas (dos varianzas) y se muestra una tabla de efectos fijos para ver la significación que presentan (tabla 5):

EFECTOS FIJOS ^a				
Origen Efectos fijos ^a	F	gl1	gl2	Sig.
Modelo corregido	34,080	4	209	,000
edad	1,105	1	209	,294
GRUPO	8,416	1	209	,004
POSICION	79,017	1	209	,000
POSICION * GRUPO	2,820	1	209	,095

Distribución de probabilidad: Normal

Función de enlace: Identidad

a. Objetivo: PIO

Tabla 5. Tabla resumen de los efectos fijos.

Esta tabla de los efectos fijos muestra la significación de los efectos Posición y Grupo, pero no Posición*Grupo: los valores de PIO son diferentes entre posiciones (p-valor POSICION=0,000) y, además, en general, son diferentes según grupo (p-valor=0,004); sin embargo, la diferencia entre posiciones no varía según grupo (p-valor GRUPO * POSICION=0,095). Estos resultados están corregidos por edad.

También se muestran los coeficientes Beta de la ecuación:

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * POSICION_{ij} + \beta_2 * GRUPO_{ij} + \beta_3 * POSICION_{ij} * GRUPO_{ij} + \mu_j + \varepsilon_{ij}$$

COEFICIENTES FIJOS ^a						
	Coeficiente	Desv. Error	t	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Inferior	Superior
Intersección	21,073	2,0762	10,150	,000	16,980	25,166
edad	,036	,0339	1,051	,294	-,031	,102
GRUPO=0	-3,865	1,4284	-2,706	,007	-6,681	-1,049
GRUPO=1	0 ^b	.	.	.	.	.
POSICION=1	-5,672	,5464	-10,382	,000	-6,749	-4,595
POSICION=2	0 ^b	.	.	.	.	.
[POSICION=1]*[GRUPO=0]	1,803	1,0734	1,679	,095	-,314	3,919
[POSICION=2]*[GRUPO=0]	0 ^b	.	.	.	.	.
[POSICION=1]*[GRUPO=1]	0 ^b	.	.	.	.	.
[POSICION=2]*[GRUPO=1]	0 ^b	.	.	.	.	.

Distribución de probabilidad: Normal - Función de enlace: Identidad

a. Objetivo: PIO,

b. Este coeficiente se ha definido como cero porque es redundante.

Tabla 6. Tabla resumen de los efectos fijos.

Y los parámetros de covarianza: $\sigma_u^2=7,006$ y $\sigma_{1e}^2=1,898$ y $\sigma_{2e}^2=23,044$.

ESTIMACIONES DE PARÁMETROS DE COVARIANZA ^a								
PARÁMETRO		Estimación	Desv. Error	Wald Z	Sig.	Intervalo de confianza al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
Medidas repetidas	Var: (σ_{1e}^2) [POSICION=1]	1,898	0,353	5,378	0,000	1,319	2,733	
	Var: (σ_{2e}^2) [POSICION=2]	23,044	3,312	6,957	0,000	17,386	30,542	
Intersección [sujeto=PACIENTE]		Varianza (σ_u^2)	7,006	1,568	4,468	0,000	4,518	10,864
a. Variable dependiente: PIO.								

a. Variable dependiente: PIO.

Tabla 7. Tabla resumen de los parámetros de covarianza,

De donde: $VPC = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_{1e}^2 + \sigma_{2e}^2} = 7,006 / (7,006 + 1,898 + 23,044) = 23\%$

Este resultado quiere decir que un **23%** (tabla 7) de la variabilidad es explicada por las diferencias entre pacientes tal como muestra el siguiente gráfico con los valores de PIO pronosticados (líneas con distintos interceptos):

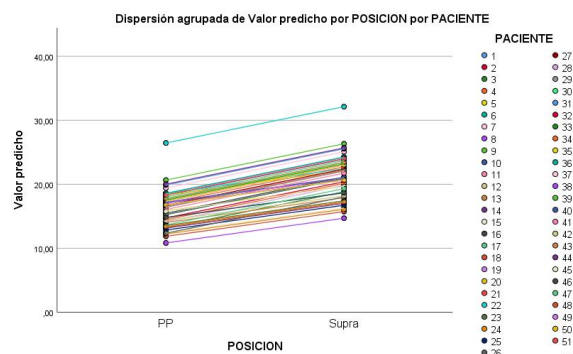


Gráfico 4. Dispersión agrupada de valor predictor (PIO) por posición: PPM y supraducción, y por paciente.

3.3.3.3. REGRESIONES LINEALES ENTRE CIERTOS PARÁMETROS

En este apartado de resultados se aplicarán modelos mixtos lineales (multinivel) entre diversos grupos de variables. Se ha comprobado que introducir la pendiente como efecto aleatorio no mejora la calidad del modelo (comparando modelos con el test de la razón de verosimilitud), por tanto, se trabajará con modelos mixtos lineales con intercepto aleatorio.

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * X_{ij} + \mu_j + \varepsilon_{ij}$$

En el análisis de las medidas del ángulo iridocorneal, existe un grave problema de multicolinealidad entre las variables independientes ya que todas ellas están altamente correlacionadas entre sí (coeficientes de Pearson > 0,85). Por tanto, se descarta el modelo multivariante. Se realizarán 8 modelos bivariantes y se endurecerá el nivel de significatividad pasando a ser del 1% para no incurrir en un aumento de la probabilidad de cometer errores de tipo alfa⁶.

⁶El objetivo de endurecer el nivel de significatividad es no aumentar la probabilidad global de hallar resultados sólo por el mero hecho de efectuar muchos análisis en diferentes variables obtenidas en nuestra muestra.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En las siguientes tablas se muestran las características demográficas de ambos grupos: primero por sexo (tabla 8) y posteriormente por edad (tabla R2).

La distribución del sexo es la misma en ambos grupos además la disparidad en la inclusión de sujetos hombres y mujeres concuerda con la mayor incidencia de la orbitopatía tiroidea en población femenina.

		MUESTRA						p-valor Chi2
		TOTAL		CONTROL		CASO		
		N	N %	N	N %	N	N %	
SEXO	Total	55	100,0%	23	100,0%	32	100,0%	0,655
	Hombre	6	10,9%	2	8,7%	4	12,5%	
	Mujer	49	89,1%	21	91,3%	28	87,5%	

Tabla 8. Resultados demográficos por sexo según grupos.

En el grupo control la media es mayor en los casos (49,66) que en los controles (43). Clínicamente no hay diferencias significativas en esta diferencia sin embargo sí que hay diferencias estadísticamente significativas por lo que los modelos posteriores, se ajustarán por edad para anular la posible influencia de ese desequilibrio (tabla 9).

		MUESTRA			p-valor t-student
		TOTAL	CONTROL	CASO	
EDAD	N válidos	55	23	32	0,024*
	Media	46,87	43,00	49,66	
	Desviación estándar	10,87	10,63	10,32	

Tabla 9. Resultados demográficos por edad según grupos.

Dado que la comparativa entre grupos se ha de realizar mediante un modelo mixto de estimación (2 niveles: ojo y paciente) corregido por la edad, en los siguientes apartados se mostrará, en las tablas de resultados, la media marginal estimada y el IC95%.

4.1.2. MEDIDAS DE PIO

En la siguiente tabla se observa el resultado de la PIO en las dos posiciones de mirada observada, según grupos y severidad (tabla R3).

El valor de PIO tanto en PPM como en supra es estadísticamente significativo entre grupos casos-control (p-valor=0,010) como entre grupos de severidad (p-valor=0,012 y 0,003 respectivamente), siendo mayor el valor de PIO en los casos (2,073 unidades en PPM y 3,792 unidades en SUPRA) que en los controles.

Según la severidad, en PPM, en comparación con los controles, los moderados-severos son 2,417 unidades mayores y las leves 0,806 unidades mayores. Sin embargo, en supraducción, estas diferencias respecto al grupo control, aumentaron a 4,426 unidades en los moderados-severos y a 1,391 en el caso de los leves (tabla 10).

		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
PIO PPM (mmHg)	N válidos	107	46	61	0,010*	107	46	11	50	0,012*
	Media	16,029	14,993	17,066		16,045	14,971	15,777	17,388	
PPM	IC95% Inf	15,33	14,005	15,964		15,18	13,979	13,885	16,194	
	IC95% Sup	16,729	15,981	18,168		16,911	15,964	17,669	18,581	
PIOp pm (mmHg)	N válidos	107	46	61	0,010*	107	46	11	50	0,003*
	Media	20,804	18,908	22,7		20,807	18,868	20,259	23,294	
SUPRA	IC95% Inf	19,458	16,736	20,915		19,438	16,69	17,841	21,393	
	IC95% Sup	22,15	21,08	24,486		22,176	21,046	22,678	25,196	

Tabla 10. Análisis descriptivo de la PIO en las dos posiciones de mirada observada según casos-control y según grupos de severidad.

4.1.3. MEDIDAS DE ACV

Respecto al volumen de la CA, en PPM y en supraducción, no existen diferencias estadísticamente significativas ni entre grupo-control ni entre grupos según severidad (tabla 11).

		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	MODERADO		p-valor
								LEVE	SEVERO	
ACV (mm³)	N válidos	108	46	62	0,269	108	46	10	52	0,522
	Media	150769,257	155001,449	146537,065		149173,433	154989,357	145839,248	146691,694	
	IC95% Inf	143358,547	143366,056	137124,54		141826,209	143357,323	135310,61	137123,686	
	IC95% Sup	158179,967	166636,842	155949,59		156520,657	166621,39	156367,886	156259,702	
PPM										
ACV (mm³)	N válidos	107	45	62	0,983	107	45	10	52	0,206
	Media	165148,709	165062,788	165234,629		167335,367	165203,108	173370,469	163432,524	
	IC95% Inf	157776,499	153984,103	154590,892		159006,958	154116,823	158246,823	153047,448	
	IC95% Sup	172520,918	176141,472	175878,366		175663,775	176289,392	188494,114	173817,6	
SUPRA										

Tabla 11. Análisis descriptivo de ACV en las dos posiciones de mirada observada según casos-control y según grupos de severidad.

4.1.4. MEDIDAS DE MOE

En las medidas de los músculos extraoculares, se muestran los resultados por grupos de casos y controles (tabla 12) y por grupos de severidad (tabla 13).

En el resultado de las medidas de los MOE medidas con el campo monocular UFOF, no hay diferencias significativas entre grupo control y caso en los músculos evaluados excepto para el RI (p-valor= 0,010) siendo mayor la excursión del músculo en los controles (78,560) que en los casos (71,776) (tabla 12).

UFOF SEGÚN CASO/CONTROL					
		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor ⁷
UFOFsuma (°)	N válidos	103	42	61	0,761
	Media ⁸	351,604	353,181	350,027	
	Ic95% inf	342,37	345,436	332,087	
	Ic95% sup	360,838	360,926	367,967	
UFOFRL (°)	N válidos	103	42	61	0,426
	Media	62,231	63,205	61,257	
	Ic95% inf	60,148	60,464	57,67	
	Ic95% sup	64,313	65,946	64,843	
UFOFRM (°)	N válidos	103	42	61	0,204
	Media	54,938	53,635	56,241	
	Ic95% inf	53,145	51,267	53,239	
	Ic95% sup	56,731	56,003	59,244	
UFOFRI (°)	N válidos	103	42	61	0,010*
	Media	75,168	78,560	71,776	
	Ic95% inf	72,491	75,114	67,834	
	Ic95% sup	77,845	82,007	75,718	
UFOFRS (°)	N válidos	103	42	61	0,174
	Media	53,756	55,91	51,602	
	Ic95% inf	50,916	52,667	46,595	
	Ic95% sup	56,595	59,153	56,60,44	
UFOFOI (°)	N válidos	103	42	61	0,100
	Media	52,741	50,433	55,048	
	Ic95% inf	50,267	47,892	50,465	
	Ic95% sup	55,214	52,974	59,631	
UFOFOS (°)	N válidos	103	42	61	0,813
	Media	53,972	53,739	54,205	
	Ic95% inf	52,295	51,098	51,703	
	Ic95% sup	55,649	56,38	56,706	

Tabla 12. Análisis descriptivo de los MOE según grupos (casos-control).

Si los analizamos según la severidad de la patología (tabla 13), sigue siendo estadísticamente significativo el RI (p-valor= 0,027) pero, en este caso, su valor es mayor para el grupo de severidad moderado-severo (81,984) y menor para el grupo de leves (75,091).

El RM, por su proximidad al valor de aceptación del p-valor (<0,1), puede tener una tendencia a ser menor (45,752), en el caso de los leves, y a ser mayor (54,079) en el caso de los moderado-severo (tabla 13).

⁷ prueba F de los efectos fijos del modelo lineal mixto ajustado por edad

⁸ Media marginal estimada por el modelo mixto: en un diseño con dos factores (grupo y edad), las medias marginales para cada nivel de un factor son las medias para ese factor promediadas a través de los niveles del otro factor, es decir, las medias corregidas para eliminar efecto de otros factores (efectos enmascarados).

UFOF SEGÚN SEVERIDAD						
		TOTAL	CONTROLES	LEVE	MODERADO-SEVERO	p-valor ⁹
UFOFsuma (°)	N válidos	103	42	10	51	0,951
	Media	351,41	353,213	351,28	349,735	
	Ic95% inf	339,623	345,415	330,136	330,644	
	Ic95% sup	363,196	361,012	372,424	368,826	
UFOFRL (°)	N válidos	103	42	10	51	0,442
	Media	62,623	63,273	63,942	60,654	
	Ic95% inf	59,935	60,52	58,157	56,753	
	Ic95% sup	65,311	66,026	69,726	64,555	
UFOFRM (°)	N válidos	103	42	10	51	0,090
	Media	53,947	53,499	50,902	57,439	
	Ic95% inf	51,843	51,105	45,752	54,079	
	Ic95% sup	56,051	55,894	56,052	60,799	
UFOFRI (°)	N válidos	103	42	10	51	0,027*
	Media	73,805	78,538	75,091	81,984	
	Ic95% inf	70,749	70,898	64,253	77,543	
	Ic95% sup	76,861	71,980	67,569	76,390	
UFOFRS (°)	N válidos	103	42	10	51	0,393
	Media	53,393	55,945	52,944	51,291	
	Ic95% inf	50,376	52,687	47,036	45,477	
	Ic95% sup	56,41	59,203	58,851	57,104	
UFOFOI (°)	N válidos	103	42	10	51	0,205
	Media	53,658	50,448	55,608	54,919	
	Ic95% inf	50,702	47,9	50,144	49,903	
	Ic95% sup	56,615	52,996	61,072	59,935	
UFOFOS (°)	N válidos	103	42	10	51	0,275
	Media	53,16	53,654	50,871	54,956	
	Ic95% inf	51,276	50,99	46,532	52,253	
	Ic95% sup	55,045	56,319	55,21	57,659	

Tabla 13. Análisis descriptivo de los MOE según severidad de la patología.

⁹ prueba F de los efectos fijos del modelo lineal mixto ajustado por edad

4.1.5. MEDIDAS DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos con CASIA2 del ángulo iridocorneal según casos-control y según severidad de la patología. Primero se mostrarán las tablas con las mediciones realizadas en PPM (tablas 14-16) y posteriormente en supraducción (tablas 17-19).

PPM		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
NASAL		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	108	46	62	0,335	108	46	10	52	0,360
	Media	0,351	0,37	0,332		0,339	0,37	0,308	0,338	
	IC95% Inf	0,315	0,312	0,285		0,302	0,312	0,245	0,287	
	IC95% Sup	0,387	0,428	0,38		0,375	0,427	0,371	0,388	
ARA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,245	108	46	10	52	0,372
	Media	0,134	0,143	0,126		0,128	0,143	0,115	0,128	
	IC95% Inf	0,121	0,121	0,109		0,114	0,121	0,082	0,11	
	IC95% Sup	0,147	0,165	0,142		0,143	0,165	0,147	0,146	
TISA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,247	108	46	10	52	0,356
	Media	0,129	0,137	0,121		0,124	0,137	0,11	0,124	
	IC95% Inf	0,117	0,117	0,106		0,11	0,117	0,079	0,107	
	IC95% Sup	0,142	0,158	0,137		0,137	0,157	0,141	0,141	
TIA500 (°)	N válidos	108	46	62	0,343	108	46	10	52	0,359
	Media	34,293	35,79	32,795		33,25	35,755	30,749	33,245	
	IC95% Inf	31,235	30,942	28,967		30,087	30,913	25,379	29,325	
	IC95% Sup	37,35	40,639	36,623		36,412	40,597	36,119	37,164	
AOD750 (mm)	N válidos	108	46	62	0,211	108	46	10	52	0,131
	Media	0,505	0,539	0,47		0,479	0,538	0,418	0,482	
	IC95% Inf	0,453	0,457	0,403		0,428	0,457	0,33	0,409	
	IC95% Sup	0,556	0,621	0,538		0,53	0,62	0,505	0,555	
ARA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,233	108	46	10	52	0,271
	Media	0,243	0,258	0,227		0,232	0,258	0,206	0,232	
	IC95% Inf	0,219	0,22	0,197		0,208	0,22	0,159	0,199	
	IC95% Sup	0,266	0,296	0,258		0,256	0,295	0,254	0,265	
TISA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,237	108	46	10	52	0,253
	Media	0,238	0,252	0,223		0,227	0,252	0,201	0,228	
	IC95% Inf	0,215	0,216	0,194		0,204	0,216	0,155	0,196	
	IC95% Sup	0,26	0,288	0,253		0,251	0,288	0,248	0,26	
TIA750 (°)	N válidos	108	46	62	0,189	108	46	10	52	0,100
	Media	33,485	35,427	31,543		31,984	35,371	28,328	32,254	
	IC95% Inf	30,575	31,054	27,701		29,009	31,002	23,267	28,12	
	IC95% Sup	36,395	39,799	35,384		34,96	39,739	33,389	36,388	

Tabla 14. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en la zona nasal del ángulo.

En PPM, en la zona nasal del ángulo (tabla 14) no existen diferencias significativas entre grupos. En la parte temporal (tabla 15), sólo existe una tendencia, por proximidad al valor de aceptación ($p\text{-valor} < 0,1$), de ser menores los parámetros ARA750 y TISA750 en los casos leves y en los moderados-severos respecto a los controles. Siendo, respectivamente para los leves, 0,062 y 0,056 unidades menores y para los moderados-severos, 0,027 y 0,024 unidades menores que los controles.

PPM		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
TEMPORAL		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	108	46	62	0,259	108	46	10	52	0,112
	Media	0,381	0,402	0,360		0,363	0,401	0,320	0,369	
	IC95% Inf	0,346	0,348	0,313		0,326	0,347	0,256	0,319	
	IC95% Sup	0,417	0,456	0,408		0,400	0,455	0,383	0,419	
ARA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,205	108	46	10	52	0,135
	Media	0,154	0,163	0,145		0,146	0,163	0,126	0,149	
	IC95% Inf	0,140	0,141	0,127		0,130	0,141	0,097	0,130	
	IC95% Sup	0,168	0,185	0,163		0,161	0,184	0,156	0,167	
TISA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,202	108	46	10	52	0,139
	Media	0,143	0,151	0,136		0,137	0,151	0,120	0,139	
	IC95% Inf	0,132	0,133	0,120		0,124	0,133	0,095	0,124	
	IC95% Sup	0,155	0,169	0,151		0,150	0,169	0,146	0,154	
TIA500 (°)	N válidos	108	46	62	0,190	108	46	10	52	0,269
	Media	34,369	36,168	32,570		33,277	36,136	30,722	32,972	
	IC95% Inf	31,887	32,417	28,984		30,534	32,381	24,999	28,932	
	IC95% Sup	36,850	39,919	36,156		36,020	39,892	36,445	37,011	
AOD750 (mm)	N válidos	108	46	62	0,315	108	46	10	52	0,299
	Media	0,526	0,553	0,500		0,509	0,552	0,467	0,507	
	IC95% Inf	0,475	0,472	0,436		0,458	0,471	0,386	0,440	
	IC95% Sup	0,577	0,634	0,563		0,559	0,633	0,548	0,574	
ARA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,182	108	46	10	52	0,070
	Media	0,270	0,286	0,253		0,256	0,286	0,224	0,259	
	IC95% Inf	0,246	0,249	0,222		0,231	0,249	0,180	0,227	
	IC95% Sup	0,294	0,323	0,284		0,282	0,322	0,267	0,292	
TISA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,181	108	46	10	52	0,079
	Media	0,259	0,274	0,244		0,247	0,274	0,218	0,250	
	IC95% Inf	0,237	0,241	0,215		0,224	0,240	0,178	0,220	
	IC95% Sup	0,281	0,308	0,273		0,270	0,307	0,258	0,279	
TIA750 (°)	N válidos	108	46	62	0,214	108	46	10	52	0,389
	Media	33,672	35,253	32,090		32,875	35,236	31,079	32,311	
	IC95% Inf	31,240	31,511	28,861		30,260	31,493	25,941	28,816	
	IC95% Sup	36,103	38,996	35,319		35,491	38,979	36,217	35,806	

Tabla 15. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en zona temporal.

En la zona inferior del ángulo (tabla 16), son dos los parámetros del ángulo estadísticamente significativos: TIA500 y TIA750, Siendo, respectivamente, para las leves 3,15 y 3,489 unidades mayores que los controles, y para los casos moderados-severos, el valor disminuye, respectivamente, 2,459 y 2,615 unidades respecto a los controles.

PPM		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
INFERIOR		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	106	45	61	0,660	106	45	9	52	0,263
	Media	0,407	0,417	0,398		0,427	0,418	0,481	0,382	
	IC95% Inf	0,368	0,36	0,339		0,366	0,361	0,326	0,327	
	IC95% Sup	0,446	0,474	0,456		0,488	0,475	0,635	0,436	
ARA500 (mm ²)	N válidos	107	45	62	0,875	107	45	10	52	0,125
	Media	0,161	0,162	0,159		0,177	0,163	0,224	0,145	
	IC95% Inf	0,144	0,138	0,133		0,145	0,14	0,134	0,124	
	IC95% Sup	0,177	0,185	0,185		0,21	0,186	0,314	0,167	
TISA500 (mm ²)	N válidos	107	45	62	0,874	107	45	10	52	0,099
	Media	0,151	0,152	0,15		0,165	0,153	0,202	0,139	
	IC95% Inf	0,137	0,132	0,128		0,139	0,133	0,134	0,12	
	IC95% Sup	0,166	0,173	0,171		0,19	0,174	0,27	0,157	
TIA500 (°)	N válidos	107	45	62	0,645	107	45	10	52	0,027*
	Media	37,93	38,614	37,246		38,926	38,696	41,846	36,237	
	IC95% Inf	35,005	34,295	33,283		35,73	34,39	36,252	32,323	
	IC95% Sup	40,855	42,933	41,209		42,122	43,002	47,439	40,151	
AOD750 (mm)	N válidos	106	45	61	0,667	106	45	9	52	0,124
	Media	0,561	0,573	0,549		0,59	0,575	0,669	0,525	
	IC95% Inf	0,508	0,496	0,471		0,515	0,498	0,495	0,451	
	IC95% Sup	0,614	0,651	0,627		0,664	0,653	0,843	0,599	
ARA750 (mm ²)	N válidos	107	45	62	0,853	107	45	10	52	0,093
	Media	0,284	0,287	0,281		0,311	0,289	0,384	0,259	
	IC95% Inf	0,256	0,249	0,237		0,26	0,251	0,249	0,221	
	IC95% Sup	0,312	0,325	0,326		0,362	0,327	0,52	0,298	
TISA750 (mm ²)	N válidos	107	45	62	0,854	107	45	10	52	0,077
	Media	0,275	0,277	0,272		0,298	0,279	0,362	0,253	
	IC95% Inf	0,249	0,242	0,232		0,254	0,244	0,248	0,218	
	IC95% Sup	0,301	0,313	0,312		0,342	0,314	0,476	0,288	
TIA750 (°)	N válidos	107	45	62	0,616	107	45	10	52	0,019*
	Media	36,028	36,741	35,315		37,122	36,831	40,32	34,216	
	IC95% Inf	33,238	32,694	31,438		34,08	32,789	34,985	30,35	
	IC95% Sup	38,818	40,788	39,192		40,164	40,873	45,655	38,082	

Tabla 16. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en PPM en zona inferior.

A su vez, existe una tendencia, por su proximidad al valor de aceptación del p-valor ($<0,1$), de ser menores los parámetros ARA750 y TISA750 en los casos moderados-severos respecto a los controles y de ser mayores, en los casos leves, respecto a los controles.

A continuación, veremos el resultado de las mediciones del ángulo, en diferentes sectores del mismo, cuando el paciente mira hacia arriba.

SUPRA		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
NASAL		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	107	46	61	0,604	107	46	10	51	0,734
	Media	0,454	0,468	0,44		0,457	0,469	0,467	0,434	
	IC95% Inf	0,399	0,379	0,379		0,405	0,379	0,379	0,367	
	IC95% Sup	0,51	0,558	0,502		0,508	0,559	0,555	0,502	
ARA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,653	108	46	10	52	0,154
	Media	0,179	0,185	0,173		0,184	0,185	0,201	0,167	
	IC95% Inf	0,152	0,139	0,145		0,16	0,139	0,163	0,138	
	IC95% Sup	0,206	0,231	0,2		0,209	0,231	0,239	0,195	
TISA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,678	108	46	10	52	0,367
	Media	0,166	0,17	0,161		0,169	0,17	0,179	0,157	
	IC95% Inf	0,143	0,133	0,138		0,148	0,133	0,147	0,132	
	IC95% Sup	0,188	0,207	0,184		0,189	0,208	0,211	0,182	
TIA500 (°)	N válidos	108	46	62	0,286	108	46	10	52	0,420
	Media	41,157	43,059	39,255		39,994	43,025	37,275	39,682	
	IC95% Inf	37,482	37,369	34,859		36,456	37,335	30,39	34,571	
	IC95% Sup	44,832	48,749	43,651		43,533	48,715	44,16	44,794	
AOD750 (mm)	N válidos	108	46	62	0,623	108	46	10	52	0,423
	Media	0,608	0,625	0,591		0,615	0,625	0,64	0,581	
	IC95% Inf	0,54	0,516	0,512		0,553	0,516	0,549	0,496	
	IC95% Sup	0,676	0,734	0,67		0,678	0,735	0,732	0,666	
ARA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,678	108	46	10	52	0,244
	Media	0,311	0,32	0,302		0,318	0,32	0,341	0,294	
	IC95% Inf	0,269	0,249	0,258		0,28	0,25	0,284	0,247	
	IC95% Sup	0,353	0,39	0,347		0,357	0,391	0,399	0,341	
TISA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,678	108	46	10	52	0,471
	Media	0,299	0,307	0,292		0,304	0,308	0,318	0,286	
	IC95% Inf	0,262	0,244	0,251		0,269	0,245	0,265	0,242	
	IC95% Sup	0,337	0,37	0,332		0,338	0,37	0,372	0,329	
TIA750 (°)	N válidos	108	46	62	0,334	108	46	10	52	0,575
	Media	38,459	39,942	36,977		37,817	39,933	36,421	37,098	
	IC95% Inf	35,277	35,124	33,052		34,795	35,117	31,385	32,729	
	IC95% Sup	41,642	44,761	40,902		40,84	44,748	41,456	41,467	

Tabla 17. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en la zona nasal del ángulo.

En la zona temporal del ángulo (tabla 18), son cuatro los parámetros del ángulo que muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: ARA500, TISA500, ARA750 y TISA750,

En la comparativa casos-control, ARA500 y TISA500 son menores en los casos que en los controles.

SUPRA		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
TEMPORAL		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	108	46	62	0,084	108	46	10	52	0,060
	Media	0,485	0,531	0,440		0,492	0,532	0,522	0,422	
	IC95% Inf	0,434	0,453	0,372		0,434	0,454	0,404	0,351	
	IC95% Sup	0,537	0,608	0,507		0,550	0,610	0,640	0,493	
ARA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,024*	108	46	10	52	0,016*
	Media	0,198	0,222	0,174		0,202	0,223	0,218	0,165	
	IC95% Inf	0,177	0,189	0,149		0,178	0,190	0,166	0,137	
	IC95% Sup	0,219	0,255	0,200		0,226	0,256	0,271	0,192	
TISA500 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,024*	108	46	10	52	0,016*
	Media	0,180	0,200	0,160		0,182	0,201	0,193	0,153	
	IC95% Inf	0,162	0,172	0,139		0,163	0,173	0,153	0,130	
	IC95% Sup	0,197	0,228	0,181		0,201	0,228	0,233	0,175	
TIA500 (°)	N válidos	108	46	62	0,096	108	46	10	52	0,177
	Media	40,472	43,251	37,693		Bn	43,301	40,595	37,066	
	IC95% Inf	37,214	38,525	33,175		36,247	38,570	31,545	32,364	
	IC95% Sup	43,730	47,977	42,211		44,394	48,031	49,645	41,768	
AOD750 (mm)	N válidos	108	46	62	0,227	108	46	10	52	0,136
	Media	0,654	0,699	0,610		0,666	0,700	0,709	0,588	
	IC95% Inf	0,583	0,590	0,516		0,587	0,592	0,553	0,492	
	IC95% Sup	0,725	0,807	0,703		0,745	0,809	0,866	0,685	
ARA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,056	108	46	10	52	0,033*
	Media	0,342	0,377	0,307		0,349	0,378	0,374	0,293	
	IC95% Inf	0,306	0,321	0,262		0,308	0,322	0,290	0,245	
	IC95% Sup	0,379	0,434	0,352		0,389	0,435	0,459	0,341	
TISA750 (mm ²)	N válidos	108	46	62	0,061	108	46	10	52	0,038*
	Media	0,324	0,355	0,293		0,328	0,356	0,348	0,280	
	IC95% Inf	0,291	0,304	0,251		0,292	0,305	0,275	0,237	
	IC95% Sup	0,357	0,407	0,334		0,365	0,408	0,422	0,324	
TIA750 (°)	N válidos	108	46	62	0,241	108	46	10	52	0,355
	Media	38,253	40,136	36,369		38,312	40,180	38,945	35,811	
	IC95% Inf	35,135	35,628	31,987		34,499	35,669	30,744	31,312	
	IC95% Sup	41,370	44,645	40,751		42,125	44,692	47,145	40,310	

Tabla 18. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en zona temporal.

Si analizamos los resultados por grupos de severidad, ARA500 y TISA500 en los moderados-severos son 0,058 y 0,048 unidades, respectivamente, menores que los controles, sin embargo, el valor diferencial en los leves es 0,005 y 0,008 unidades, respectivamente, menor que en los controles.

A 750 micras del EE, estos valores también son significativos, siendo en los moderados-severos 0,085 y 0,076 unidades y en los leves 0,004 y 0,008 unidades, respectivamente, menores que los controles.

SUPRA		CASOS-CONTROL				GRUPOS SEVERIDAD- CONTROL				
INFERIOR		TOTAL	CONTROL	CASO	p-valor	TOTAL	CONTROL	LEVE	MODERADO SEVERO	p-valor
AOD500 (mm)	N válidos	108	46	62	0,028*	108	46	10	52	0,080
	Media	0,387	0,433	0,341		2°	0,433	0,339	0,341	
	IC95% Inf	0,345	0,362	0,298		0,322	0,362	0,231	0,303	
	IC95% Sup	0,429	0,505	0,383		0,42	0,505	0,447	0,379	
ARA500 (mm²)	N válidos	108	46	62	0,100	108	46	10	52	0,213
	Media	0,144	0,156	0,132		0,141	0,156	0,135	0,131	
	IC95% Inf	0,129	0,132	0,116		0,123	0,132	0,093	0,117	
	IC95% Sup	0,158	0,18	0,148		0,159	0,18	0,176	0,145	
TISA500 (mm²)	N válidos	108	46	62	0,110	108	46	10	52	0,224
	Media	0,139	0,15	0,129		0,137	0,15	0,133	0,128	
	IC95% Inf	0,126	0,128	0,114		0,12	0,128	0,094	0,114	
	IC95% Sup	0,152	0,171	0,144		0,153	0,171	0,172	0,141	
TIA500 (°)	N válidos	108	46	62	0,085	108	46	10	52	0,038*
	Media	39,774	42,839	36,709		40,119	42,927	41,839	35,59	
	IC95% Inf	36,339	37,637	32,137		35,429	37,734	30,794	31,633	
	IC95% Sup	43,209	48,041	41,282		44,809	48,121	52,885	39,547	
AOD750 (mm)	N válidos	108	46	62	0,038*	108	46	10	52	0,109
	Media	0,522	0,583	0,461		0,494	0,582	0,433	0,468	
	IC95% Inf	0,465	0,485	0,402		0,433	0,484	0,317	0,411	
	IC95% Sup	0,58	0,681	0,521		0,555	0,68	0,549	0,525	
ARA750 (mm²)	N válidos	108	46	62	0,040*	108	46	10	52	0,107
	Media	0,258	0,284	0,231		0,249	0,284	0,231	0,231	
	IC95% Inf	0,232	0,241	0,205		0,218	0,241	0,163	0,207	
	IC95% Sup	0,283	0,328	0,258		0,28	0,328	0,3	0,256	
TISA750 (mm²)	N válidos	108	46	62	0,049*	108	46	10	52	0,127
	Media	0,254	0,278	0,23		0,246	0,278	0,231	0,23	
	IC95% Inf	0,23	0,237	0,204		0,216	0,237	0,164	0,206	
	IC95% Sup	0,279	0,32	0,256		0,276	0,32	0,297	0,254	
TIA750 (°)	N válidos	106	44	62	0,120	106	44	10	52	0,196
	Media	35,792	38,118	33,465		35,317	38,132	34,604	33,214	
	IC95% Inf	32,849	33,88	29,376		31,640	33,900	27,062	29,389	
	IC95% Sup	38,734	42,357	37,554		38,993	42,363	42,146	37,039	

Tabla 19. Análisis descriptivo, en casos- control y según grupos de severidad, de los valores del ángulo iridocorneal en SUPRA en zona inferior.

En la zona inferior del ángulo (tabla 19), cuando analizamos los resultados según caso-control, son estadísticamente significativos AOD750, ARA750 y TISA 750, siendo menores los valores en los casos que en los controles.

Cuando el análisis lo realizamos por grupos de severidad, TIA500 es estadísticamente significativo siendo el valor del grupo de moderados-severos 7,337 unidades menor que el de los controles y, para el grupo de los leves, 1,088 unidades menores que el valor de los controles.

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON MODELO MULTINIVEL:

VARIABLE EN 2 POSICIONES (PRIMARIA-SUPRADUCCIÓN)- EN 2 GRUPOS (CASOS- CONTROL)

Desarrollaremos uno de los modelos mixtos (para PIO) y para el resto mostraremos la versión reducida.

Este modelo es multinivel por partida doble: por la varianza del paciente y por la varianza de las medidas repetidas ya que para cada paciente se toman las medidas en dos posiciones distintas.

El modelo calcula 3 tipos de efectos: posición, grupo e interacción posición*grupo. Los dos primeros efectos no tienen en cuenta al otro factor, es decir, el efecto posición determina si, en general, sin tener en cuenta el grupo (caso/control), hay diferencias en las medias entre PPM y supraducción. El efecto grupo, determina, sin tener en cuenta la posición, si hay diferencias en las medias entre grupos y el efecto interacción ya tiene en cuenta los dos factores juntos, es decir, si la variación que se produce entre posiciones difiere según grupo. Así es como funcionan estos modelos: de global a específico.

Los gráficos presentados mostrarán 3 tipos de resultados:

- Efecto posición: mediante la pendiente de las rectas.
- Efecto grupo: según la altura de las rectas.
- Efecto posición*grupo: a través de la paralelidad de las rectas.

En las tablas se mostrará el valor p- valor (prueba F efectos fijos del modelo lineal mixto con intercepto aleatorio) con dos valores: el primer p-valor es el efecto POSICIÓN (variación entre Supra y PP) y el segundo el efecto POSICIÓN*GRUPO (si esta variación difiere según grupo).

La media marginal estimada por el modelo será representada por Media (IC95%) estando estos valores ajustados por edad.

4.2.1. PIO

En los siguientes análisis, que están ajustados por edad, se fija la edad en 46,55 para eliminar su posible efecto.

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
PIO (mmHg)	Total	18,413 (17,485;19,340)	16,027 (15,332;16,722)	20,798 (19,457;22,139)	-4,771 (-5,829;-3,713)	0,000*
	Controles	16,931 (15,542;18,320)	14,996 (14,011;15,981)	18,866 (16,733;20,998)	-3,870 (-5,691;-2,048)	
	Casos	19,894 (18,545;21,244)	17,058 (15,959;18,157)	22,731 (20,995;24,466)	-5,672 (-6,742;-4,959)	

Tabla 20. Datos de PIO resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.

Respecto al efecto posición (diferencias entre Primaria y Supra), existen diferencias significativas entre la posición primaria y supra (p-valor=0,000) de manera que el valor medio de PIO en la posición supra es 4,77 unidades mayor que en primaria (29,8%) (gráfico 5).

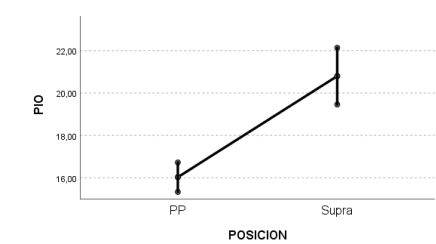


Gráfico 5. Representación de las diferencias de PIO entre posiciones de mirada.

Según el efecto grupo (diferencia entre Control y Caso), los valores de PIO son 2,96 unidades superiores en ojos casos que en ojos controles (p-valor =0,004, efecto Grupo) (gráfico 6).

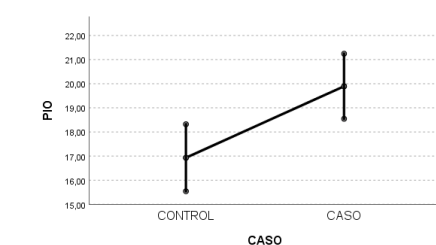


Gráfico 6. Representación de las diferencias de PIO entre casos-control.

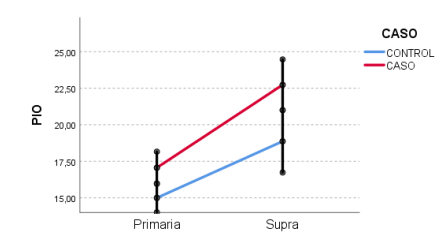


Gráfico 7. Representación de las diferencias de PIO entre posiciones y según casos-control.

El gráfico siguiente, que representa **el efecto interacción posición*grupo (diferencias en la variación Primaria-Supra entre Grupos)**, muestra 2 tipos de resultados (gráfico 7):

- Líneas a distintas alturas debido al efecto grupo ($p\text{-valor}=0,000$): Los valores generales de PIO (media entre Primaria y Supra) en los casos (19,894) son mayores que en los controles (16,931).
- Paralelidad de las líneas debido al efecto de la Posición*Grupo ($p\text{-valor}=0,095$): la diferencia entre Primaria y Supra se considera igual para casos y controles. Aunque dado que el resultado es significativo al 10%, se podría intuir cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea algo mayor en los casos.

La estructura de presentación de resultados que mostraremos en el resto de los parámetros analizados será la siguiente (tabla 21):

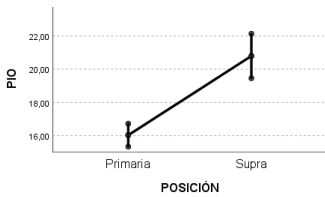
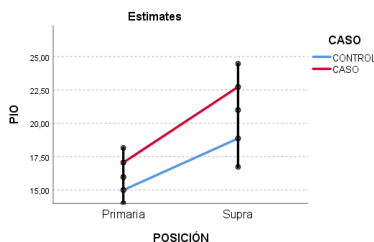
	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
PIO (mmHg)	Sí ($p\text{-valor}=0,000^*$) En posición Supra, la media es 4,771 unidades mayor que en Primaria (un 29,8% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,55	Sí ($p\text{-valor}=0,004^*$) Es menor en los controles (línea roja más alta que azul).	No ($p\text{-valor}=0,095$). Aunque por la proximidad al umbral de aceptación del $p\text{-valor}$ ($<0,1$) se puede hablar de tendencia a que la diferencia de PIO entre posiciones sea algo mayor en los casos. Líneas casi paralelas (la variación entre Primaria y Supra se produce casi igual en ambos grupos).  Estimates Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,55

Tabla 21. Análisis de resultados de PIO según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

4.2.2. ACV

En los siguientes análisis, que están ajustados por edad, se fija la edad en 46,86 para eliminar su posible efecto.

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
ACV (mm³)	Total	157972,289 (150770,990;165773,581)	150769,067 (143403,656;158134,478)	165175,505 (157857,623;172493,388)	-14406,439 (-17264,192;-11548,686)	0,000*
	Controles	159992,238 (148924,741;171059,735)	155010,743 (143428,233;166593,253)	164973,733 (154155,615;175791,851)	-9962,991 (-13486,406;-6439,575)	0,002*
	Casos	155952,334 (146332,31;165572,359)	146527,391 (137146,375;155908,406)	165377,278 (155022,838;175731,717)	-18849,888 (-23350,582;-14349,193)	

Tabla 22. Datos de ACV resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.

En el análisis de resultados se muestra que sí existe diferencia entre PPM y supraducción, siendo mayor el valor en mirada superior que en PPM. No existen diferencias significativas entre el grupo de casos y el de control, sin embargo, sí existen diferencias significativas entre la variación del valor entre los cambios de posición de mirada entre casos-control siendo más intenso el aumento del valor en los casos que en los controles (tabla 23).

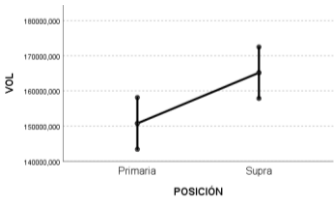
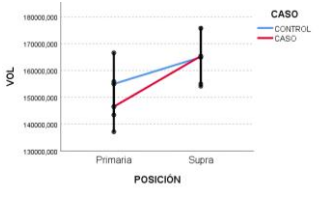
	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
ACV (mm³)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 14406,44 unidades mayor que en Primaria (un 9,6% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,594) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas.	Sí (p-valor=0,002*) La diferencia entre Supra y Primaria se da más intensa en los casos que en los controles (GAPs: 13% vs. 6%).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86

Tabla 23. Análisis de resultados de ACV según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

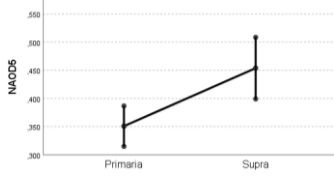
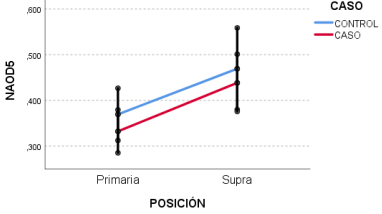
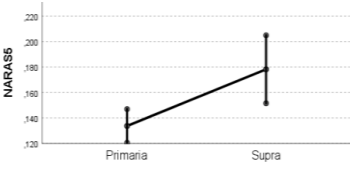
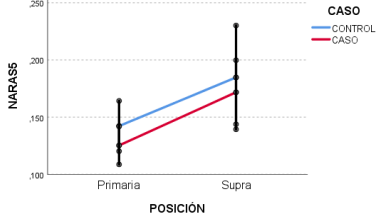
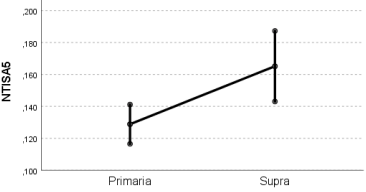
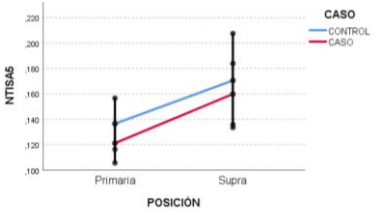
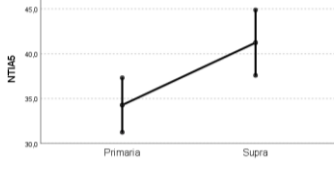
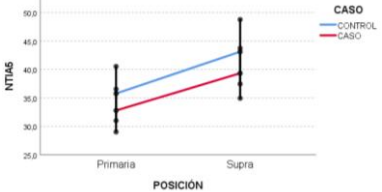
4.2.3. VALORES DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL

Se mostrarán los resultados según la sección del ángulo analizada:

NASAL		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,403 (0,359;0,446)	0,351 (0,315;0,387)	0,454 (0,4;0,509)	-0,104 (-0,135;-0,072)	0,000*
	Controles	0,42 (0,349;0,491)	0,37 (0,313;0,427)	0,47 (0,38;0,559)	-0,1 (-0,149;-0,052)	0,844
	Casos	0,386 (0,334;0,437)	0,333 (0,286;0,38)	0,439 (0,376;0,502)	-0,107 (-0,148;-0,065)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,156 (0,138;0,175)	0,134 (0,121;0,147)	0,179 (0,152;0,205)	-0,045 (-0,064;-0,026)	0,000*
	Controles	0,164 (0,132;0,196)	0,143 (0,121;0,165)	0,185 (0,14;0,231)	-0,043 (-0,075;-0,011)	0,837
	Casos	0,149 (0,128;0,17)	0,126 (0,109;0,142)	0,172 (0,144;0,2)	-0,047 (-0,068;-0,026)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,148 (0,131;0,164)	0,129 (0,117;0,142)	0,166 (0,144;0,188)	-0,037 (-0,052;-0,022)	0,000*
	Controles	0,154 (0,127;0,181)	0,137 (0,117;0,157)	0,171 (0,134;0,208)	-0,043 (-0,075;-0,011)	0,764
	Casos	0,141 (0,123;0,159)	0,122 (0,106;0,137)	0,16 (0,136;0,184)	-0,047 (-0,068;-0,026)	
TIA 500 (°)	Total	37,754 (34,574;40,934)	34,276 (31,239;37,313)	41,232 (37,583;44,881)	-6,957 (-9,108;-4,806)	0,000*
	Controles	39,448 (34,404;44,493)	35,771 (30,996;40,546)	43,126 (37,456;48,795)	-7,355 (-10,205;-4,505)	0,716
	Casos	36,06 (32,288;39,831)	32,781 (29,012;36,549)	39,339 (34,93;43,748)	-6,559 (-9,781;-3,336)	
AOD 750 (mm)	Total	0,555 (0,498;0,613)	0,505 (0,453;0,556)	0,606 (0,538;0,674)	-0,102 (-0,137;-0,067)	0,000*
	Controles	0,578 (0,485;0,672)	0,539 (0,458;0,62)	0,617 (0,507;0,727)	-0,078 (-0,126;-0,03)	0,186
	Casos	0,532 (0,465;0,6)	0,47 (0,403;0,536)	0,595 (0,516;0,674)	-0,126 (-0,178;-0,074)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,277 (0,246;0,308)	0,243 (0,220;0,266)	0,311 (0,269;0,353)	-0,069 (-0,096;-0,041)	0,000*
	Controles	0,289 (0,237;0,340)	0,258 (0,220;0,296)	0,319 (0,249;0,390)	-0,062 (-0,107;-0,016)	0,618
	Casos	0,265 (0,230;0,300)	0,228 (0,198;0,258)	0,303 (0,258;0,348)	-0,076 (-0,107;-0,045)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,269 (0,24;0,297)	0,238 (0,215;0,260)	0,300 (0,262;0,337)	-0,062 (-0,086;-0,039)	0,000*
	Controles	0,280 (0,233;0,327)	0,252 (0,216;0,288)	0,308 (0,245;0,370)	-0,056 (-0,093;-0,018)	0,595
	Casos	0,258 (0,225;0,290)	0,223 (0,194;0,253)	0,292 (0,251;0,333)	-0,069 (-0,097;-0,041)	
TIA 750 (°)	Total	36,004 (33,109;38,900)	33,454 (30,567;36,340)	38,555 (35,393;41,717)	-5,102 (-6,869;-3,335)	0,000*
	Controles	37,653 (33,160;42,147)	35,460 (31,145;39,775)	39,847 (35,001;44,693)	-4,387 (-6,241;-2,534)	0,426
	Casos	34,355 (30,823;37,887)	31,447 (27,666;35,228)	37,263 (33,367;41,160)	-5,817 (-8,825;-2,809)	

Tabla 24 Datos del ángulo iridocorneal, de la zona nasal, resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.

En la zona nasal del ángulo, existen diferencias significativas entre la variación del valor, de todos los parámetros del ángulo analizados, que se produce cuando los medimos en PPM y supraducción, siendo mayor en mirada superior. No existe efecto grupo ni interacción entre posición-grupo (tabla 25).

NASAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,103 unidades mayor que en Primaria (un 29,3% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,89	No (p-valor=0,448) línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,844) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,89
ARA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,044 unidades mayor que en Primaria (un 32,8% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,442) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,837) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TISA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,036 unidades mayor que en Primaria (un 27,9% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,437) línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,764) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TIA 500 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 6,956 unidades mayor que en Primaria (un 20,3% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,285) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,726) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90

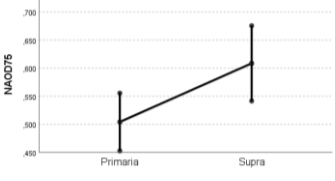
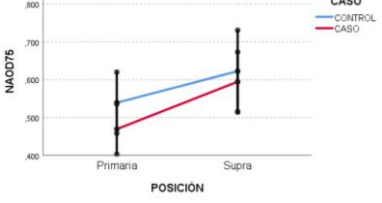
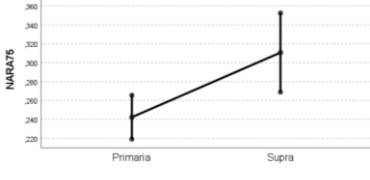
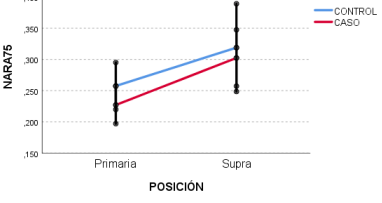
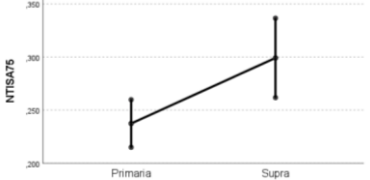
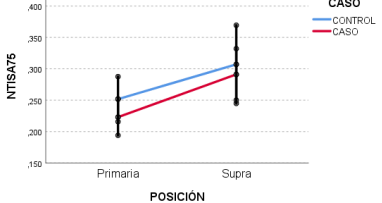
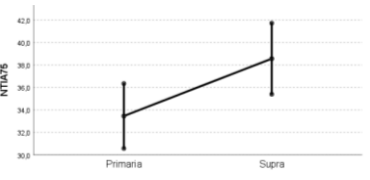
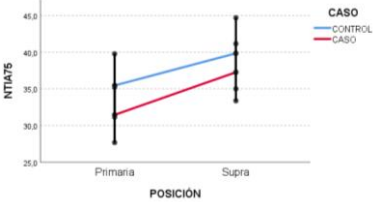
NASAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 750 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,104 unidades mayor que en Primaria (un 20,6% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,407) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,236) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
ARA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,068 unidades mayor que en Primaria (un 28,1% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,463) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,618) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TISA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,062 unidades mayor que en Primaria (un 26,2% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,447) línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,595) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TIA 750 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 5,102 unidades mayor que en Primaria (un 15,3% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,250) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,426) Líneas paralelas: en ambos grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90

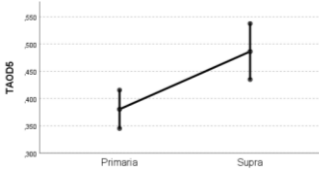
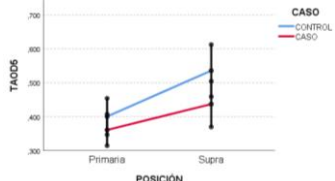
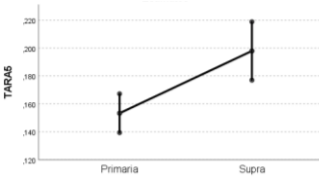
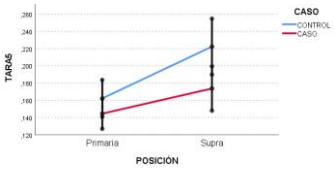
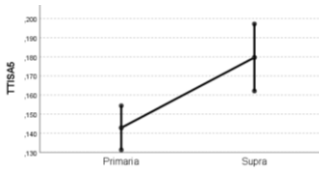
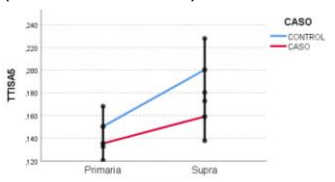
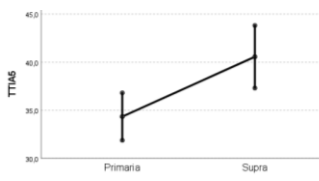
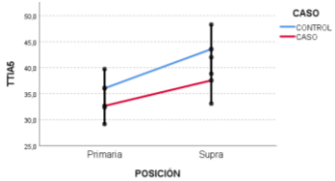
Tabla 25. Análisis de resultados del ángulo en nasal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

La tabla siguiente refleja los resultados en la sección temporal:

TEMPORAL		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,434 (0,393;0,475)	0,381 (0,346;0,416)	0,487 (0,436;0,538)	-0,106 (-0,139;-0,073)	0,000*
	Controles	0,468 (0,407;0,529)	0,401 (0,347;0,454)	0,536 (0,459;0,613)	-0,136 (-0,188;-0,084)	0,079
	Casos	0,399 (0,345;0,453)	0,361 (0,315;0,408)	0,437 (0,37;0,505)	-0,077 (-0,118;-0,036)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,176 (0,16;0,192)	0,154 (0,14;0,168)	0,198 (0,177;0,219)	-0,045 (-0,06;-0,03)	0,000*
	Controles	0,193 (0,168;0,217)	0,162 (0,141;0,184)	0,223 (0,19;0,255)	-0,061 (-0,087;-0,034)	0,044*
	Casos	0,16 (0,139;0,18)	0,145 (0,127;0,163)	0,174 (0,148;0,2)	-0,03 (-0,045;-0,015)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,162 (0,148;0,175)	0,143 (0,132;0,155)	0,18 (0,163;0,198)	-0,037 (-0,049;-0,025)	0,000*
	Controles	0,176 (0,155;0,196)	0,151 (0,133;0,169)	0,201 (0,173;0,228)	-0,05 (-0,072;-0,029)	0,033*
	Casos	0,148 (0,13;0,165)	0,136 (0,121;0,151)	0,16 (0,138;0,181)	-0,024 (-0,036;-0,012)	
TIA 500 (°)	Total	37,452 (34,782;40,121)	34,341 (31,871;36,81)	40,563 (37,308;43,818)	-6,222 (-8,432;-4,013)	0,000*
	Controles	39,806 (35,838;43,775)	36,04 (32,349;39,731)	43,573 (38,835;48,31)	-7,533 (-10,557;-4,509)	0,244
	Casos	35,097 (31,429;38,765)	32,641 (29,153;36,13)	37,553 (33,087;42,018)	-4,912 (-8,135;-1,688)	
AOD 750 (mm)	Total	0,591 (0,534;0,648)	0,526 (0,475;0,576)	0,657 (0,586;0,728)	-0,132 (-0,179;-0,084)	0,000*
	Controles	0,631 (0,544;0,718)	0,55 (0,469;0,63)	0,711 (0,603;0,82)	-0,162 (-0,241;-0,084)	0,207
	Casos	0,552 (0,477;0,627)	0,502 (0,438;0,565)	0,602 (0,509;0,696)	-0,101 (-0,155;-0,047)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,306 (0,278;0,334)	0,269 (0,246;0,293)	0,343 (0,307;0,379)	-0,074 (-0,098;-0,05)	0,000*
	Controles	0,333 (0,29;0,375)	0,285 (0,249;0,322)	0,38 (0,325;0,436)	-0,096 (-0,136;-0,055)	0,079
	Casos	0,28 (0,243;0,316)	0,254 (0,223;0,284)	0,306 (0,26;0,351)	-0,053 (-0,079;-0,027)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,292 (0,266;0,318)	0,259 (0,237;0,281)	0,325 (0,292;0,358)	-0,066 (-0,087;-0,045)	0,000*
	Controles	0,316 (0,277;0,355)	0,274 (0,24;0,307)	0,358 (0,308;0,409)	-0,085 (-0,121;-0,05)	0,075
	Casos	0,268 (0,234;0,301)	0,244 (0,216;0,273)	0,291 (0,25;0,332)	-0,047 (-0,07;-0,024)	
TIA 750 (°)	Total	35,998 (33,369;38,627)	33,647 (31,23;36,064)	38,348 (35,234;41,462)	-4,702 (-6,553;-2,85)	0,000*
	Controles	37,833 (33,942;41,724)	35,129 (31,417;38,84)	40,537 (36,028;45,046)	-5,409 (-8,174;-2,644)	0,452
	Casos	34,162 (30,552;37,773)	32,166 (28,975;35,357)	36,159 (31,809;40,509)	-3,994 (-6,457;-1,531)	

Tabla 26. Datos del ángulo iridocorneal, de la zona temporal, resumidos por severidad y según posición.

En la zona temporal, el efecto posición es significativo para todos los valores del ángulo siendo mayor en mirada superior. Sólo para los parámetros ARA y TISA (500 y 750) existe efecto grupo e interacción, aunque a 750 sólo indica una cierta tendencia. Los casos presentan valores menores para estos dos parámetros y la diferencia entre PPM y supraducción se da más intensa en casos que en controles (tabla 26).

TEMPORAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,106 unidades mayor que en Primaria (un 27,9% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30	No (p-valor=0,097) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas (nótese que el p-valor es significativo al 1% por lo que se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en controles sean mayores que en casos).	No (p-valor=0,079) Líneas paralelas (la variación entre Primaria y Supra se produce prácticamente igual en ambos grupos), aunque por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor (0,05), se observa cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea mayor en los controles.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30
ARA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,045 unidades mayor que en Primaria (un 29,4% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30	Sí (p-valor=0,040*) Línea AZUL más alta que la roja (en general, los valores del grupo caso son menores que los controles).	Sí (p-valor=0,045*) La diferencia entre Supra y Primaria se da más intensa en los controles que en los casos (GAPs:37% vs. 20%).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30
TISA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,037 unidades mayor que en Primaria (un 25,9% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30	Sí (p-valor=0,040*) Línea AZUL más alta que la roja (en general, los valores del grupo caso son menores que los controles).	Sí (p-valor=0,033*) La diferencia entre Supra y Primaria se da más intensa en los controles que en los casos (GAPs:37% vs. 20%).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30
TIA 500 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 6,617 unidades mayor que en Primaria (un 19,2% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30	No (p-valor=0,091) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas (p-valor es significativo al 1%: se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en controles sean mayores que en casos).	No (p-valor=0,244) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,30

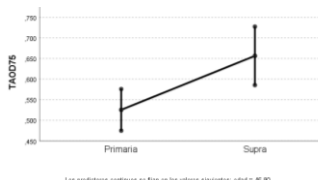
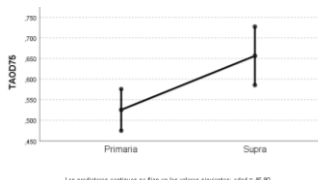
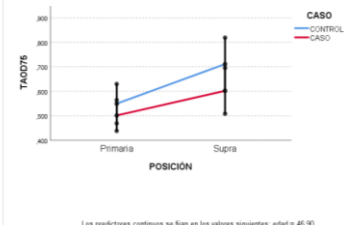
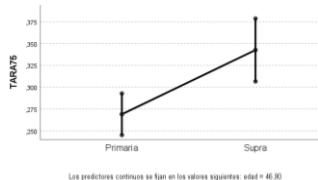
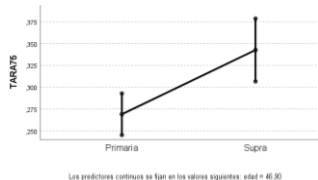
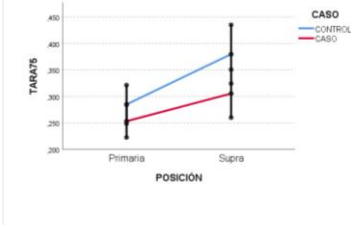
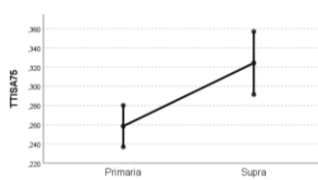
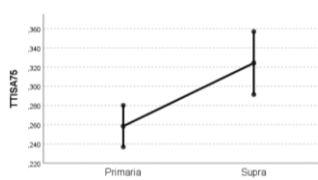
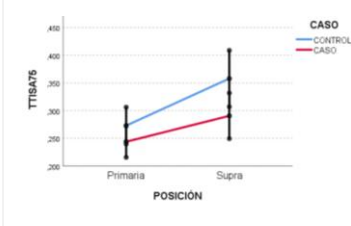
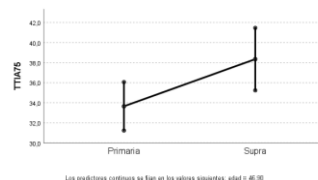
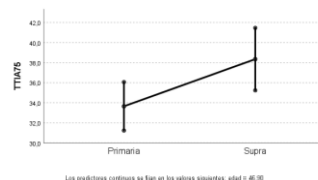
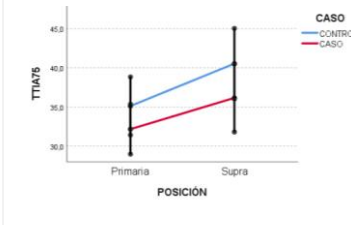
TEMPORAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 750 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,131 unidades mayor que en Primaria (un 24,9% mayor). 	No (p-valor=0,184) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,207) Líneas paralelas. 
ARA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,074 unidades mayor que en Primaria (un 27,5% mayor). 	No (p-valor=0,062) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas (p-valor es significativo al 1%: se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en controles sean mayores que en casos). 	No (p-valor=0,079) Líneas paralelas, aunque por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor (0,05) se puede intuir cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea mayor en los controles. 
TISA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,066 unidades mayor que en Primaria (un 25,6% mayor). 	No (p-valor=0,067) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas. (p-valor es significativo al 1%: se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en controles sean mayores que en casos). 	No (p-valor=0,075) Líneas paralelas, aunque por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor (0,05) se puede intuir cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea mayor en los controles. 
TIA 750 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 4,701 unidades mayor que en Primaria (un 13,9% mayor). 	No (p-valor=0,178) Línea AZUL y ROJA a iguales alturas; cualquier desvío es debido puramente al azar. 	No (p-valor=0,452) Líneas paralelas. 

Tabla 27. Análisis de resultados del ángulo temporal en según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

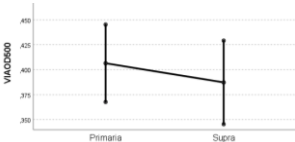
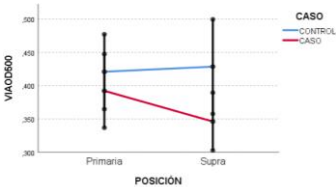
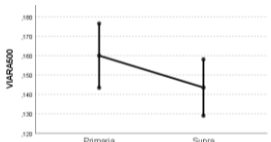
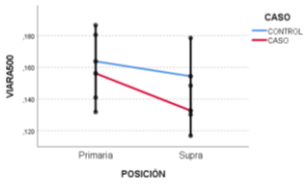
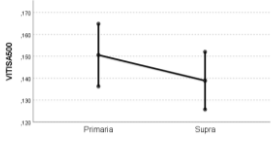
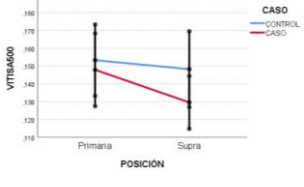
Por último, se muestran los resultados de la zona inferior del ángulo:

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
INFERIOR		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,397 (0,359;0,435)	0,407 (0,368;0,446)	0,388 (0,346;0,43)	0,02 (-0,009;0,047)	0,170
	Controles	0,425 (0,363;0,487)	0,421 (0,365;0,477)	0,429 (0,358;0,5)	-0,008 (-0,037;0,022)	0,056*
	Casos	0,37 (0,326;0,413)	0,393 (0,337;0,448)	0,347 (0,303;0,39)	0,046 (-0,001;0,093)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,152 (0,138;0,166)	0,16 (0,144;0,177)	0,144 (0,129;0,159)	0,017 (0,003;0,031)	0,023*
	Controles	0,16 (0,138;0,182)	0,164 (0,141;0,187)	0,155 (0,131;0,179)	0,01 (-0,008;0,027)	0,327
	Casos	0,145 (0,128;0,162)	0,157 (0,132;0,181)	0,133 (0,117;0,149)	0,024 (0,001;0,047)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,145 (0,133;0,158)	0,151 (0,137;0,165)	0,139 (0,126;0,153)	0,012 (-0,001;0,024)	0,056*
	Controles	0,151 (0,132;0,17)	0,154 (0,134;0,174)	0,149 (0,127;0,17)	0,006 (-0,011;0,021)	0,276
	Casos	0,139 (0,124;0,155)	0,148 (0,128;0,169)	0,13 (0,115;0,145)	0,019 (-0,001;0,037)	
TIA 500 (°)	Total	38,858 (35,866;41,85)	37,976 (35,061;40,891)	39,74 (36,349;43,13)	-1,764 (-3,81;0,282)	0,091
	Controles	40,736 (36,181;45,291)	38,633 (34,338;42,928)	42,839 (37,71;47,969)	-4,207 (-6,764;-1,65)	0,020*
	Casos	36,98 (33,175;40,785)	37,32 (33,409;41,23)	36,641 (32,309;40,972)	0,68 (-2,516;3,874)	
AOD 750 (mm)	Total	0,542 (0,489;0,594)	0,561 (0,507;0,614)	0,523 (0,466;0,581)	0,038 (0,003;0,072)	0,035*
	Controles	0,579 (0,493;0,665)	0,579 (0,501;0,656)	0,579 (0,482;0,676)	-0,001 (-0,039;0,038)	0,033*
	Casos	0,505 (0,444;0,566)	0,542 (0,468;0,617)	0,467 (0,407;0,528)	0,076 (0,018;0,133)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,271 (0,246;0,296)	0,284 (0,256;0,312)	0,258 (0,233;0,284)	0,026 (0,005;0,048)	0,018*
	Controles	0,287 (0,248;0,326)	0,291 (0,254;0,329)	0,283 (0,24;0,326)	0,009 (-0,015;0,032)	0,116
	Casos	0,255 (0,225;0,285)	0,277 (0,235;0,318)	0,234 (0,207;0,261)	0,043 (0,007;0,079)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,265 (0,241;0,288)	0,275 (0,249;0,3)	0,255 (0,23;0,279)	0,02 (0,001;0,04)	0,042*
	Controles	0,279 (0,242;0,315)	0,28 (0,245;0,315)	0,277 (0,236;0,318)	0,004 (-0,018;0,025)	0,098
	Casos	0,251 (0,222;0,279)	0,269 (0,231;0,307)	0,233 (0,206;0,259)	0,037 (0,005;0,069)	
TIA 750 (°)	Total	35,962 (33,227;38,697)	36,047 (33,271;38,823)	35,877 (32,916;38,837)	0,171 (-1,567;1,908)	0,847
	Controles	37,539 (33,511;41,567)	36,703 (32,695;40,712)	38,375 (34,055;42,695)	-1,672 (-3,809;0,465)	0,038*
	Casos	34,384 (30,727;38,041)	35,391 (31,571;39,21)	33,378 (29,389;37,367)	2,013 (-0,727;4,753)	

Tabla 28. Datos del ángulo iridocorneal, de la zona inferior, resumidos por casos-control, según posición y la diferencia entre posiciones.

Los parámetros con significación estadística en la zona inferior del ángulo, con efecto posición, son: ARA (500 y 750), AOD750, siendo mayor su valor en mirada superior, y TISA 750 (500 sólo tendencia) con valores menores en mirada superior que en PPM. No existe efecto grupo, pero sí que existe efecto interacción entre posición*grupo para TIA500 en el que sólo se produce variación, con pendiente positiva, entre PPM y superior en los controles mientras que en los casos no se da. Sin embargo, en el caso de

AOD750 (en 500 sólo hay una tendencia), existe variación entre PPM y supraducción con pendiente negativa (valor en supraducción menor) para los casos y en el grupo control no se da. Para TIA500, en el grupo control se produce una variación entre posiciones, con una pendiente negativa, mientras que en el grupo caso no se da. Sin embargo, en TIA750 existe una inversión de los patrones en ambos grupos (aumenta el valor en supraducción en los controles y disminuye en los casos) (tabla 29).

INFERIOR	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	No (p-valor=0,170).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,95	No (p-valor=0,154). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,056). Líneas paralelas (la variación entre posiciones se produce igual en ambos grupos), aunque por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor (0,05), se observa cierta tendencia a que en los controles no haya variación y en los casos sí (valores menores en Supra).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,95
ARA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,023*). En posición Supra, la media es 0,016 unidades mayor que en Primaria (un 10% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,95	No (p-valor=0,301). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,327). Líneas paralelas (la variación entre Primaria y Supra se produce igual en ambos grupos).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,95
TISA 500 (mm²)	No (p-valor=0,056). Pero como es significativo al 10% se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en supra sean menores. 	No (p-valor=0,332). Líneas a la misma altura.	No (p-valor=0,276). Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,95

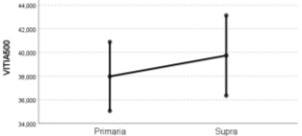
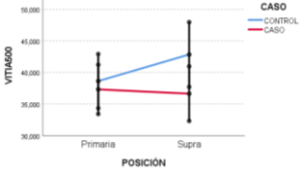
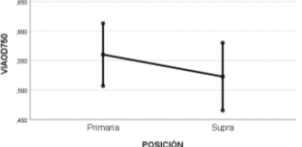
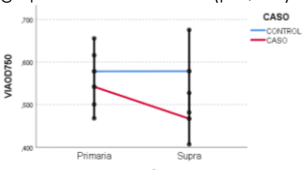
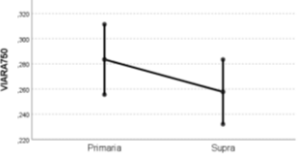
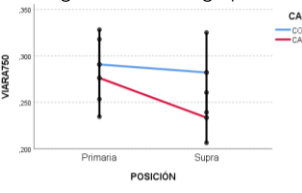
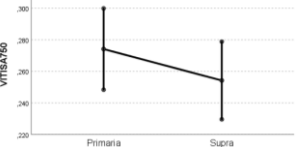
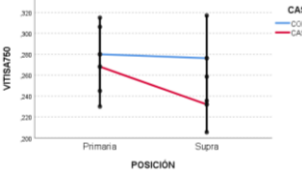
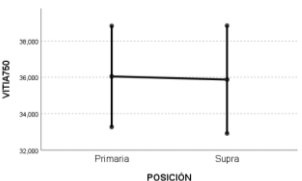
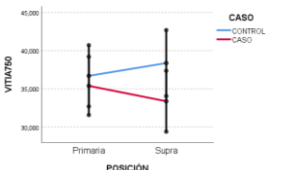
INFERIOR	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
TIA 500 (°)	No (p-valor=0,091). Pero como es significativo al 10% se puede hablar de cierta tendencia a que los valores en supra sean mayores.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,210). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas (en general, el promedio entre posiciones es igual en casos que en controles).	Sí (p-valor=0,020*). En el grupo control se produce una variación entre posiciones (p 0,001) mientras que en el grupo caso no se da (0,676).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
AOD 750 (mm)	Sí (p-valor=0,035*). En posición Supra, la media es 0,037 unidades mayor que en Primaria (un 6,7% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,170). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas (en general, el promedio entre posiciones es igual en casos que en controles).	Sí (p-valor=0,033*). En el grupo caso se produce una variación entre posiciones (p 0,011) mientras que en el grupo control no se da (p 0,982).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
ARA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,018*). En posición Supra, la media es 0,026 unidades mayor que en Primaria (un 9,2% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,204*). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,116). Líneas paralelas: la variación entre posiciones se da igual en ambos grupos.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
TISA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,042*). En posición Supra, la media es 0,020 unidades menor que en Primaria (un 7,3% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,233). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,098). Líneas paralelas, aunque por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor (0,05) se puede intuir cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea mayor en los casos.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
TIA 750 (°)	No (p-valor=0,847).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,83	No (p-valor=0,252). Línea AZUL y ROJA a iguales alturas; cualquier desvío es debido puramente al azar (en general, el promedio entre posiciones es igual en casos que en controles).	Sí (p-valor=0,038*). En los controles, los valores en Supra son mayores y para los casos son menores.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,83

Tabla 29. Análisis de resultados del ángulo inferior en según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON MODELO MULTINIVEL

VARIABLE EN 2 POSICIONES (PRIMARIA-SUPRA) - INFLUENCIA DE LA SEVERIDAD

En este apartado se comprobará si existen diferencias significativas en los parámetros entre las posiciones primaria y supraducción y se comprobará si la severidad influye en esta relación (se diferenciarán los grupos en controles, leves y moderados-severos).

Se mostrarán, para todos los parámetros analizados, las tablas con las medias marginales estimadas y sus IC95%, para los modelos ajustados por edad, y los p-valores de los efectos fijos (primer valor es el efecto posición, variación del valor entre supraducción y PPM, y el segundo valor es el efecto posición*grupo, si esta variación difiere según el grupo analizado).

4.3.1. PIO

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
PIO (mmHg)	Total	18,388 (17,318;19,457)	16,034 (15,170;16,897)	20,741 (19,312;22,170)	-4,708 (-5,706;-3,71)	0,000*
	Control	16,907 (15,513;18,301)	14,972 (13,983;15,962)	18,842 (16,705;20,979)	-3,870 (-5,692;-2,048)	
	Leve	17,871 (15,690;20,052)	15,735 (13,845;17,624)	20,007 (17,205;22,809)	-4,273 (-6,227;-2,319)	
	Moderado-Severo	20,385 (18,952;21,817)	17,395 (16,210;18,579)	23,375 (21,526;25,223)	-5,981 (-7,176;-4,785)	

Tabla 30. Datos de PIO resumidos según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.

El resumen de los resultados se ve reflejado en la siguiente tabla:

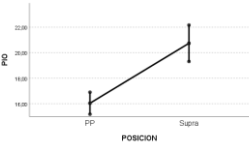
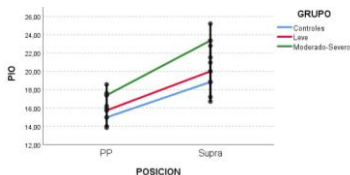
	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
PIO (mmHg)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 4,707 unidades mayor que en Primaria (un 29,4% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,55	Sí (p-valor=0,002*) Son mayores en los moderados (línea verde más alta).	No (p-valor=0,093) Líneas paralelas. Aunque como el p-valor es <0,1, existe <i>cierta tendencia a que la diferencia entre posiciones sea algo mayor en los moderado-severo.</i>  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,55

Tabla 31. Análisis de resultados de PIO según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

4.3.2. ACV

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
ACV (mm³)	Total	158402,087 (150781,01;166023,164)	149088,567 (141807,099;156370,035)	167715,607 (159471,453;175959,761)	-18627,04 (-21733,232;-15520,849)	0,000*
	Control	160005,84 (148937,321;171074,359)	155023,863 (143440,105;166607,621)	164987,817 (154169,003;175806,632)	-9963,955 (-13487,013;-6440,896)	0,000*
	Leve	160065,537 (147620,807;172510,268)	145553,637 (135200,635;155906,64)	174577,437 (159609,58;189545,294)	-29023,8 (-35578,001;-22469,6)	
	Moderado-Severo	155134,883 (145562,85;164706,916)	146688,201 (137151,913;156224,488)	163581,566 (153383,081;173780,051)	-16893,366 (-21731,183;-12055,549)	

Tabla 32. Datos de ACV resumidos según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.

El resultado del análisis según el efecto posición es que la pendiente es positiva: el valor de ACV aumenta en posición superior. No existe efecto grupo, pero sí se da la diferencia más intensa, entre posiciones, en los leves que en el resto de los grupos como se refleja en la tabla 33.

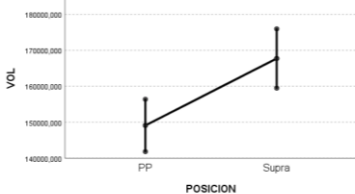
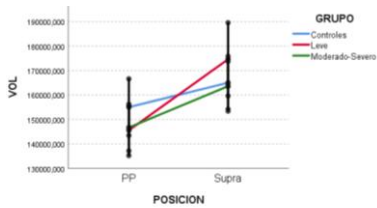
	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
ACV (mm³)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 18627,04 unidades mayor que en Primaria (un 12,5% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,96	No (p-valor=0,421) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas (en general, los promedios entre posiciones son iguales en los 3 grupos).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,96	

Tabla 33. Análisis de resultados de ACV según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupo control y caso (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

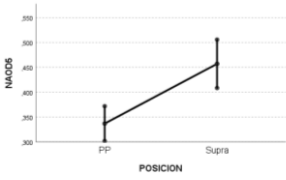
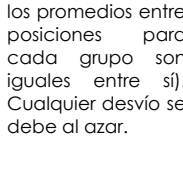
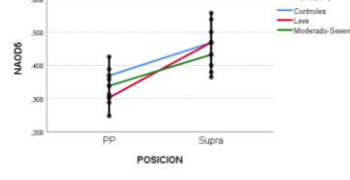
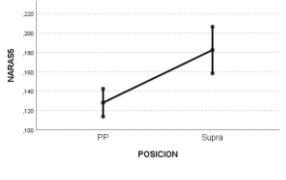
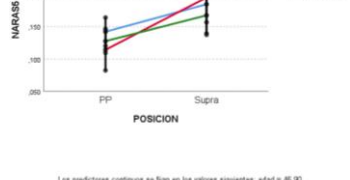
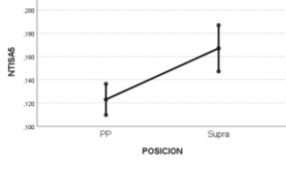
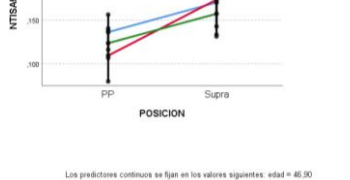
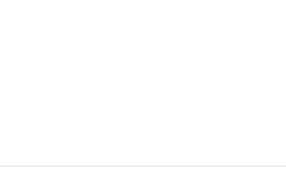
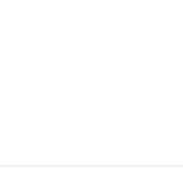
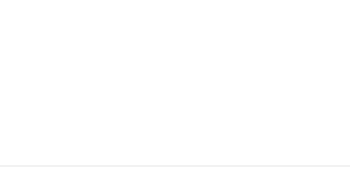
4.3.3. VALORES DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL

La siguiente tabla muestra los resultados en la zona nasal del ángulo:

NASAL		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,397 (0,358;0,437)	0,337 (0,302;0,372)	0,458 (0,409;0,506)	-0,121 (-0,153;-0,088)	0,000*
	Control	0,42 (0,349;0,49)	0,37 (0,312;0,427)	0,469 (0,38;0,559)	-0,1 (-0,149;-0,052)	0,285
	Leve	0,387 (0,337;0,436)	0,303 (0,248;0,359)	0,47 (0,401;0,539)	-0,167 (-0,244;-0,091)	
	Moderado-Severo	0,386 (0,331;0,441)	0,339 (0,289;0,389)	0,433 (0,365;0,501)	-0,095 (-0,143;-0,047)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,156 (0,138;0,173)	0,128 (0,114;0,143)	0,183 (0,159;0,207)	-0,055 (-0,074;-0,036)	0,000*
	Control	0,164 (0,132;0,196)	0,143 (0,121;0,165)	0,185 (0,14;0,23)	-0,043 (-0,075;-0,011)	0,219
	Leve	0,155 (0,126;0,184)	0,115 (0,083;0,147)	0,195 (0,157;0,234)	-0,081 (-0,122;-0,041)	
	Moderado-Severo	0,148 (0,126;0,17)	0,128 (0,11;0,146)	0,168 (0,138;0,198)	-0,04 (-0,064;-0,017)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,146 (0,131;0,161)	0,124 (0,11;0,137)	0,168 (0,148;0,188)	-0,044 (-0,06;-0,029)	0,000*
	Control	0,154 (0,127;0,181)	0,137 (0,117;0,157)	0,171 (0,134;0,208)	-0,035 (-0,059;-0,01)	0,343
	Leve	0,142 (0,118;0,166)	0,11 (0,08;0,14)	0,174 (0,143;0,205)	-0,065 (-0,101;-0,028)	
	Moderado-Severo	0,141 (0,122;0,161)	0,124 (0,107;0,141)	0,158 (0,132;0,184)	-0,034 (-0,054;-0,014)	
TIA 500 (°)	Total	36,628 (33,674;39,581)	33,021 (29,959;36,082)	40,235 (36,863;43,607)	-7,215 (-9,784;-4,646)	0,000*
	Control	39,405 (34,365;44,445)	35,728 (30,959;40,496)	43,082 (37,414;48,75)	-7,355 (-10,205;-4,505)	0,872
	Leve	33,941 (29,813;38,069)	29,936 (25,03;34,843)	37,946 (32,37;43,523)	-8,011 (-14,505;-1,516)	
	Moderado-Severo	36,538 (32,456;40,619)	33,398 (29,466;37,331)	39,677 (34,695;44,659)	-6,279 (-10,012;-2,547)	
AOD 750 (mm)	Total	0,545 (0,493;0,597)	0,479 (0,43;0,528)	0,611 (0,551;0,672)	-0,132 (-0,169;-0,096)	0,000*
	Control	0,581 (0,488;0,673)	0,539 (0,458;0,62)	0,622 (0,514;0,731)	-0,084 (-0,13;-0,038)	0,052
	Leve	0,519 (0,447;0,592)	0,419 (0,342;0,496)	0,62 (0,53;0,709)	-0,202 (-0,284;-0,119)	
	Moderado-Severo	0,536 (0,462;0,609)	0,48 (0,408;0,553)	0,591 (0,505;0,677)	-0,111 (-0,173;-0,05)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,274 (0,246;0,302)	0,232 (0,208;0,255)	0,317 (0,28;0,354)	-0,085 (-0,112;-0,058)	0,000*
	Control	0,288 (0,237;0,34)	0,258 (0,22;0,295)	0,319 (0,249;0,389)	-0,062 (-0,107;-0,016)	0,160
	Leve	0,27 (0,229;0,311)	0,206 (0,16;0,251)	0,334 (0,279;0,389)	-0,129 (-0,188;-0,07)	
	Moderado-Severo	0,265 (0,227;0,302)	0,232 (0,2;0,265)	0,297 (0,248;0,346)	-0,066 (-0,101;-0,03)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,265 (0,239;0,291)	0,227 (0,204;0,25)	0,302 (0,269;0,336)	-0,076 (-0,1;-0,052)	0,000*
	Control	0,28 (0,232;0,327)	0,252 (0,216;0,288)	0,307 (0,245;0,37)	-0,056 (-0,093;-0,018)	0,239
	Leve	0,256 (0,219;0,293)	0,201 (0,158;0,244)	0,311 (0,263;0,36)	-0,111 (-0,166;-0,056)	
	Moderado-Severo	0,258 (0,223;0,293)	0,228 (0,197;0,26)	0,288 (0,244;0,333)	-0,06 (-0,093;-0,028)	
TIA 750 (°)	Total	34,834 (32,082;37,586)	31,943 (29,092;34,795)	37,725 (34,709;40,742)	-5,783 (-7,822;-3,743)	0,000*
	Control	37,604 (33,113;42,094)	35,41 (31,098;39,722)	39,797 (34,954;44,64)	-4,387 (-6,241;-2,533)	0,462
	Leve	32,006 (27,595;36,417)	28,276 (23,709;32,843)	35,736 (30,315;41,157)	-7,46 (-12,223;-2,698)	
	Moderado-Severo	34,893 (30,984;38,803)	32,143 (28,003;36,283)	37,643 (33,226;42,061)	-5,5 (-8,99;-2,011)	

Tabla 34. Datos de ángulo iridocorneal en la zona nasal según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.

En el resumen de resultados (tabla 34) se observa que sí existe significación estadística del efecto posición para todos los valores del ángulo, siendo mayor los valores en supraducción que en posición primaria de mirada (pendiente positiva). No hay efecto grupo ni tampoco diferencias de la variación entre la posición primaria y la supraducción entre grupos (efecto interacción posición*grupo). Sólo existe una cierta tendencia, para AOD750, a que el grupo de los leves se dé una variación más intensa entre el cambio de posiciones (tabla 35).

NASAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,120 unidades mayor que en Primaria (un 35,8% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,99	No (p-valor=0,753) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas (en general, los promedios entre posiciones para cada grupo son iguales entre sí). Cualquier desvío se debe al azar. 	No (p-valor=0,285) Líneas paralelas: en los 3 grupos se produce el mismo % de diferencia entre PP y supra.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,99
ARA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,054 unidades mayor que en Primaria (un 42,5% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,686) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,219) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TISA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,044 unidades mayor que en Primaria (un 35,7% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,749) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,343) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TIA 500 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 7,214 unidades mayor que en Primaria (un 21,8% mayor) 	No (p-valor=0,184) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,872) Líneas paralelas. 

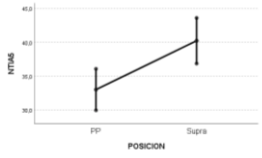
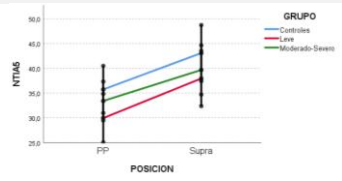
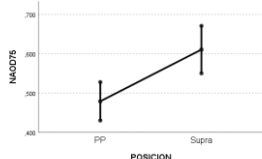
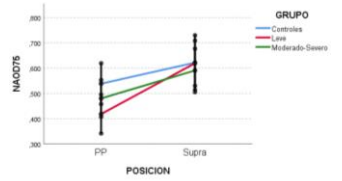
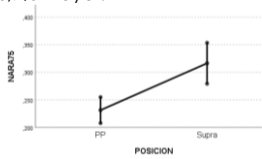
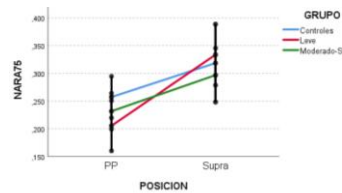
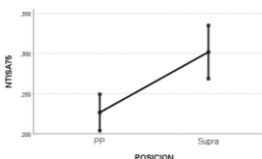
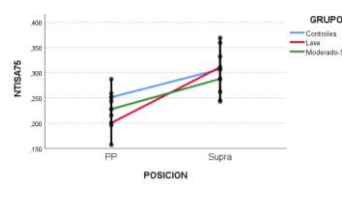
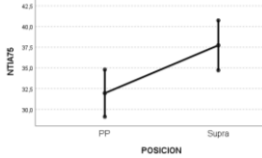
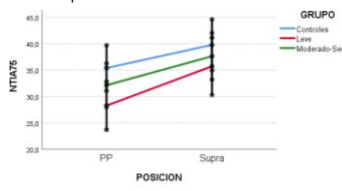
NASAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
TIA 500 (°)	 Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90		 Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
AOD 750 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,132 unidades mayor que en Primaria (un 27,5% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,593) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,052) Líneas paralelas. Sin embargo, por la proximidad al umbral de aceptación del p-valor, se puede observar cierta tendencia a que en los leves el GAP entre posiciones sea superior (48% vs. 16% y 23% para controles y graves respectivamente).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
ARA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,085 unidades mayor que en Primaria (un 36,7% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,762) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,160). Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TISA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0,075 unidades mayor que en Primaria (un 33,2% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,741) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,239) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90
TIA 750 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 5,782 unidades mayor que en Primaria (un 18,1% mayor).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90	No (p-valor=0,194) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,462) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,90

Tabla 35. Análisis de resultados del ángulo en la zona nasal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

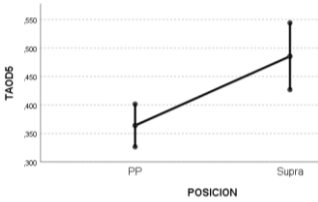
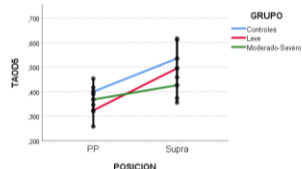
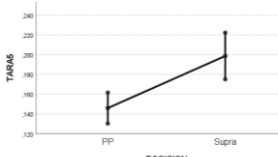
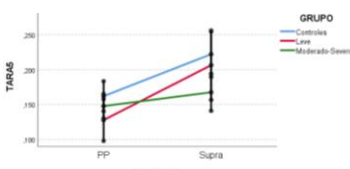
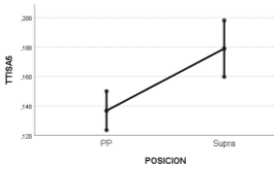
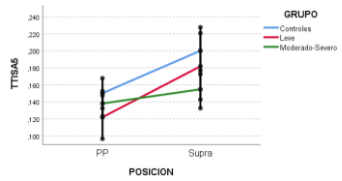
En la zona temporal del ángulo, los valores son:

TEMPORAL		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,425 (0,381;0,469)	0,364 (0,327;0,402)	0,486 (0,427;0,545)	-0,122 (-0,167;-0,078)	0,000*
	Control	0,468 (0,407;0,529)	0,4 (0,347;0,454)	0,536 (0,459;0,613)	-0,136 (-0,188;-0,084)	0,012*
	Leve	0,41 (0,328;0,491)	0,324 (0,258;0,39)	0,496 (0,374;0,617)	-0,172 (-0,28;-0,064)	
	Moderado-Severo	0,398 (0,34;0,455)	0,369 (0,32;0,417)	0,427 (0,356;0,497)	-0,059 (-0,098;-0,019)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,173 (0,155;0,191)	0,146 (0,131;0,162)	0,199 (0,176;0,223)	-0,053 (-0,071;-0,036)	0,000*
	Control	0,193 (0,168;0,217)	0,163 (0,141;0,184)	0,223 (0,19;0,255)	-0,061 (-0,087;-0,034)	0,004*
	Leve	0,168 (0,133;0,203)	0,128 (0,098;0,158)	0,207 (0,157;0,257)	-0,079 (-0,122;-0,036)	
	Moderado-Severo	0,158 (0,137;0,179)	0,148 (0,131;0,166)	0,168 (0,141;0,195)	-0,02 (-0,036;-0,005)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,158 (0,144;0,173)	0,137 (0,124;0,151)	0,179 (0,16;0,199)	-0,043 (-0,058;-0,027)	0,000*
	Control	0,176 (0,155;0,196)	0,151 (0,133;0,168)	0,201 (0,173;0,228)	-0,05 (-0,072;-0,029)	0,006*
	Leve	0,152 (0,126;0,179)	0,123 (0,097;0,148)	0,182 (0,143;0,221)	-0,06 (-0,1;-0,021)	
	Moderado-Severo	0,147 (0,129;0,165)	0,139 (0,124;0,153)	0,155 (0,133;0,177)	-0,017 (-0,029;-0,005)	
TIA 500 (°)	Total	36,607 (33,472;39,741)	33,468 (30,667;36,269)	39,745 (35,576;43,914)	-6,278 (-9,619;-2,937)	0,000*
	Control	39,796 (35,823;43,769)	36,03 (32,333;39,726)	43,563 (38,821;48,304)	-7,533 (-10,557;-4,509)	0,394
	Leve	34,866 (28,073;41,659)	31,496 (25,584;37,408)	38,236 (28,616;47,855)	-6,74 (-15,13;1,65)	
	Moderado-Severo	35,158 (31,206;39,109)	32,878 (29,034;36,722)	37,437 (32,785;42,09)	-4,56 (-7,783;-1,337)	
AOD 750 (mm)	Total	0,587 (0,527;0,646)	0,508 (0,456;0,56)	0,665 (0,586;0,744)	-0,157 (-0,219;-0,095)	0,000*
	Control	0,63 (0,543;0,717)	0,55 (0,469;0,63)	0,711 (0,603;0,82)	-0,162 (-0,241;-0,084)	0,028*
	Leve	0,583 (0,48;0,686)	0,467 (0,38;0,554)	0,699 (0,541;0,858)	-0,233 (-0,386;-0,08)	
	Moderado-Severo	0,546 (0,468;0,625)	0,509 (0,444;0,573)	0,584 (0,487;0,681)	-0,076 (-0,124;-0,028)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,301 (0,27;0,331)	0,257 (0,231;0,283)	0,344 (0,304;0,384)	-0,088 (-0,117;-0,059)	0,000*
	Control	0,333 (0,29;0,375)	0,285 (0,249;0,322)	0,38 (0,325;0,436)	-0,096 (-0,136;-0,055)	0,006*
	Leve	0,291 (0,236;0,346)	0,226 (0,181;0,272)	0,356 (0,276;0,436)	-0,13 (-0,2;-0,06)	
	Moderado-Severo	0,278 (0,24;0,316)	0,259 (0,228;0,29)	0,297 (0,25;0,344)	-0,038 (-0,064;-0,012)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,286 (0,259;0,313)	0,248 (0,224;0,271)	0,325 (0,288;0,361)	-0,077 (-0,104;-0,05)	0,000*
	Control	0,316 (0,277;0,355)	0,273 (0,24;0,307)	0,358 (0,307;0,409)	-0,085 (-0,121;-0,05)	0,008*
	Leve	0,276 (0,228;0,324)	0,221 (0,179;0,262)	0,332 (0,26;0,403)	-0,111 (-0,178;-0,045)	
	Moderado-Severo	0,267 (0,232;0,301)	0,249 (0,221;0,278)	0,284 (0,241;0,327)	-0,035 (-0,057;-0,013)	
TIA 750 (°)	Total	35,552 (32,572;38,533)	32,881 (30,193;35,57)	38,223 (34,404;42,043)	-5,343 (-8,188;-2,497)	0,000*
	Control	37,828 (33,935;41,721)	35,124 (31,41;38,838)	40,533 (36,022;45,043)	-5,409 (-8,175;-2,644)	0,316
	Leve	34,778 (28,843;40,713)	31,153 (25,802;36,504)	38,403 (30,151;46,656)	-7,25 (-14,501;0,001)	
	Moderado-Severo	34,051 (30,26;37,841)	32,367 (29,014;35,72)	35,734 (31,257;40,212)	-3,368 (-5,63;-1,106)	

Tabla 36. Datos de ángulo iridocorneal en la zona temporal según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.

Para todos los parámetros del ángulo existe efecto de la posición siendo mayor su valor en supraducción. No existe efecto grupo, pero sí existe efecto interacción posición*grupo para todos los parámetros, excepto para TIA (500 y 750), para los cuales la diferencia entre la mirada superior y PPM es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (tabla 37*)

*Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes de edad: 46,90 para todos los gráficos.

TEMPORAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.122 unidades mayor que en Primaria (un 33.5% mayor). 	No (p-valor=0,258) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	Sí (p-valor=0,012*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (16% vs. 34% y 53%, respectivamente). 
ARA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.053 unidades mayor que en Primaria (un 36.3% mayor). 	No (p-valor=0,105) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	Sí (p-valor=0,004*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (14% vs. 37% y 62%, respectivamente). 
TISA 500 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.042 unidades mayor que en Primaria (un 30.7% mayor). 	No (p-valor=0,117) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	Sí (p-valor=0,006*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (12% vs. 41% y 40%, respectivamente). 

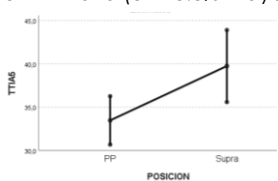
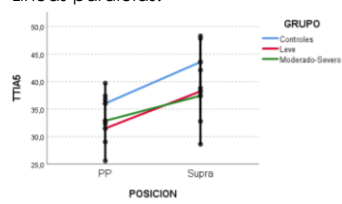
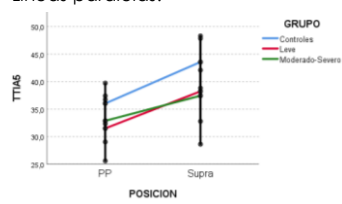
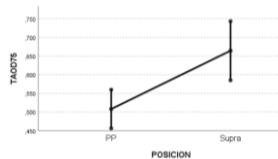
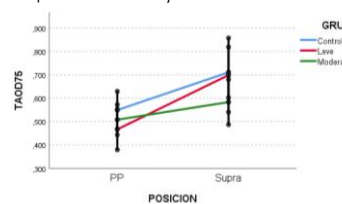
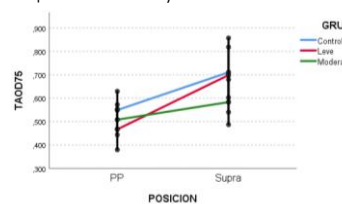
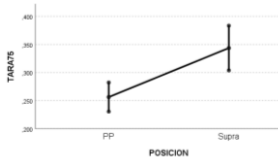
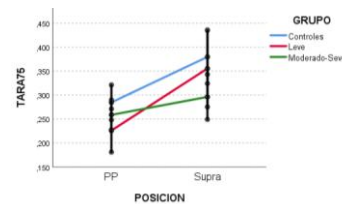
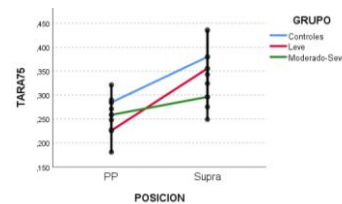
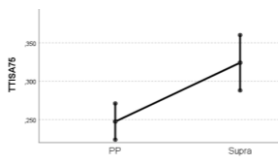
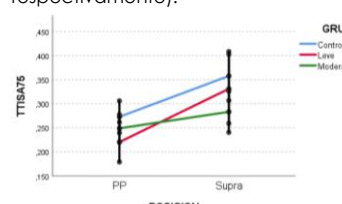
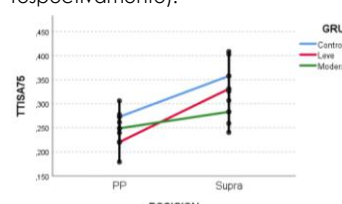
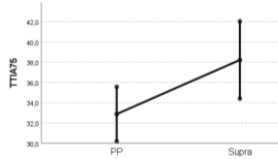
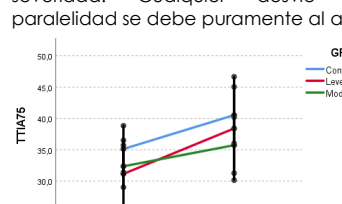
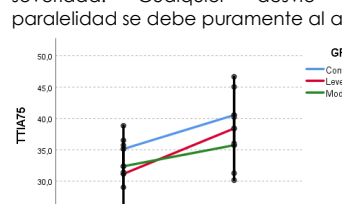
TEMPORAL	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
TIA 500 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 6.277 unidades mayor que en Primaria (un 18.8% mayor). 	No (p-valor=0,238) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,394) Líneas paralelas. 
AOD 750 (mm)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.131 unidades mayor que en Primaria (un 24.9% mayor). 	No (p-valor=0,342) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	Sí (p-valor=0,028*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (15% vs. 30% y 50%, respectivamente). 
ARA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.087 unidades mayor que en Primaria (un 34% mayor). 	No (p-valor=0,166) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	Sí (p-valor=0,006*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (14% vs. 33% y 57%, respectivamente). 
TISA 750 (mm²)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 0.077 unidades mayor que en Primaria (un 31.2% mayor). 	No (p-valor=0,166) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	Sí (p-valor=0,006*) La diferencia entre Supra y Primaria es menos intensa en los moderados-severos que en controles y leves (14% vs. 31% y 45%, respectivamente). 
TIA 750 (°)	Sí (p-valor=0,000*) En posición Supra, la media es 5.342 unidades mayor que en Primaria (un 16.2% mayor). 	No (p-valor=0,402) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. 	No (p-valor=0,316) La magnitud de la diferencia entre posiciones es la misma en los 3 grupos de severidad. Cualquier desvío de la paralelidad se debe puramente al azar. 

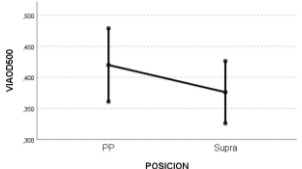
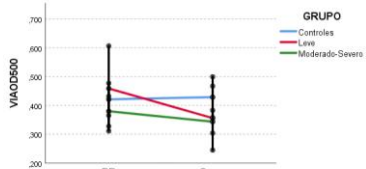
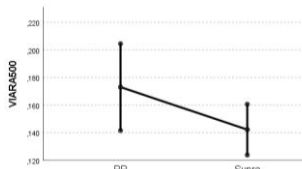
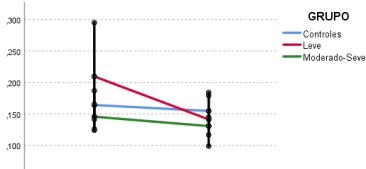
Tabla 37. Análisis de resultados del ángulo en la zona temporal según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

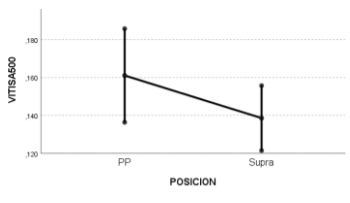
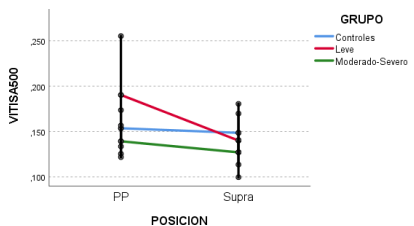
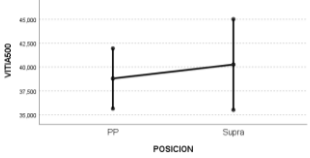
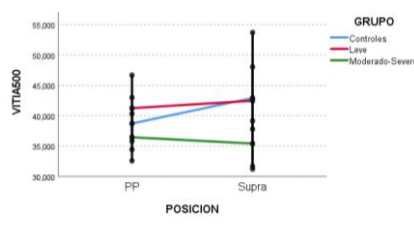
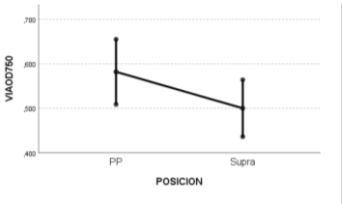
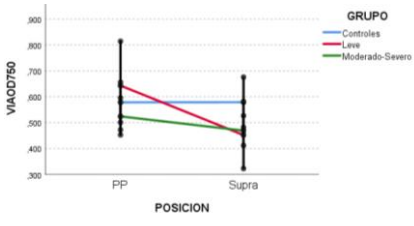
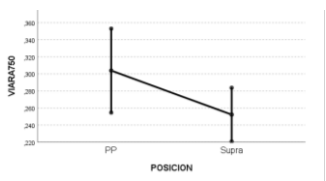
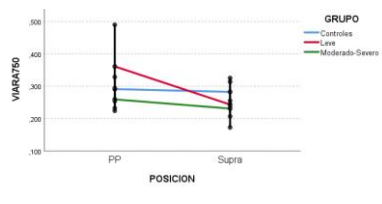
En la zona inferior del ángulo, los valores son:

		Total	Primaria	Supra	Dif. Primaria-Supra	p-valor
INFERIOR		Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	
AOD 500 (mm)	Total	0,399 (0,356;0,441)	0,42 (0,361;0,48)	0,377 (0,326;0,427)	0,044 (-0,026;0,114)	0,213
	Control	0,426 (0,363;0,488)	0,422 (0,366;0,478)	0,429 (0,358;0,5)	-0,008 (-0,037;0,022)	0,135
	Leve	0,408 (0,32;0,496)	0,459 (0,312;0,607)	0,356 (0,245;0,468)	0,103 (-0,092;0,298)	
	Moderado-Severo	0,362 (0,319;0,405)	0,38 (0,328;0,433)	0,344 (0,304;0,384)	0,037 (0,003;0,071)	
ARA 500 (mm ²)	Total	0,158 (0,139;0,177)	0,174 (0,142;0,205)	0,143 (0,124;0,161)	0,031 (-0,005;0,067)	0,091
	Control	0,16 (0,138;0,182)	0,165 (0,142;0,187)	0,155 (0,131;0,179)	0,01 (-0,008;0,027)	0,522
	Leve	0,176 (0,131;0,22)	0,21 (0,125;0,295)	0,142 (0,099;0,184)	0,069 (-0,034;0,171)	
	Moderado-Severo	0,139 (0,123;0,154)	0,146 (0,126;0,166)	0,131 (0,117;0,145)	0,015 (-0,001;0,03)	
TISA 500 (mm ²)	Total	0,15 (0,135;0,166)	0,162 (0,137;0,186)	0,139 (0,122;0,156)	0,023 (-0,006;0,052)	0,121
	Control	0,152 (0,132;0,171)	0,154 (0,134;0,174)	0,149 (0,128;0,17)	0,006 (-0,011;0,021)	0,508
	Leve	0,166 (0,129;0,202)	0,191 (0,126;0,256)	0,141 (0,1;0,181)	0,051 (-0,03;0,131)	
	Moderado-Severo	0,134 (0,119;0,148)	0,14 (0,122;0,157)	0,128 (0,114;0,141)	0,013 (-0,001;0,025)	
TIA 500 (°)	Total	39,526 (36,247;42,805)	38,796 (35,646;41,946)	40,256 (35,509;45,003)	-1,461 (-6,142;3,221)	0,539
	Control	40,811 (36,264;45,357)	38,708 (34,424;42,992)	42,914 (37,789;48,038)	-4,206 (-6,762;-1,65)	0,008 *
	Leve	41,848 (35,849;47,847)	41,238 (35,794;46,682)	42,458 (31,204;53,712)	-1,22 (-14,206;11,766)	
	Moderado-Severo	35,92 (32,264;39,576)	36,442 (32,551;40,334)	35,398 (31,656;39,14)	1,045 (-1,152;3,241)	
AOD 750 (mm)	Total	0,541 (0,486;0,596)	0,582 (0,509;0,656)	0,501 (0,437;0,565)	0,082 (-0,001;0,165)	0,052
	Control	0,579 (0,494;0,665)	0,579 (0,501;0,656)	0,579 (0,482;0,676)	-0,001 (-0,039;0,038)	0,094
	Leve	0,548 (0,446;0,65)	0,644 (0,472;0,815)	0,452 (0,323;0,582)	0,192 (-0,035;0,417)	
	Moderado-Severo	0,497 (0,435;0,559)	0,525 (0,453;0,596)	0,47 (0,412;0,527)	0,055 (0,015;0,096)	
ARA 750 (mm ²)	Total	0,279 (0,248;0,309)	0,304 (0,255;0,354)	0,253 (0,221;0,284)	0,052 (-0,004;0,108)	0,068
	Control	0,287 (0,249;0,326)	0,292 (0,254;0,329)	0,283 (0,24;0,326)	0,009 (-0,015;0,032)	0,282
	Leve	0,303 (0,235;0,371)	0,362 (0,233;0,491)	0,244 (0,173;0,314)	0,118 (-0,04;0,276)	
	Moderado-Severo	0,246 (0,218;0,273)	0,26 (0,224;0,295)	0,231 (0,207;0,256)	0,029 (0,005;0,052)	
TISA 750 (mm ²)	Total	0,272 (0,243;0,3)	0,293 (0,25;0,336)	0,25 (0,22;0,281)	0,043 (-0,006;0,092)	0,085
	Control	0,279 (0,243;0,316)	0,281 (0,246;0,316)	0,277 (0,236;0,318)	0,004 (-0,018;0,025)	0,249
	Leve	0,294 (0,234;0,354)	0,344 (0,235;0,453)	0,244 (0,175;0,313)	0,101 (-0,037;0,237)	
	Moderado-Severo	0,242 (0,215;0,269)	0,254 (0,22;0,287)	0,23 (0,205;0,254)	0,024 (0,003;0,046)	
TIA 750 (°)	Total	36,256 (33,368;39,143)	36,989 (33,977;40,001)	35,522 (31,636;39,408)	1,468 (-2,406;5,341)	0,459
	Control	37,608 (33,578;41,637)	36,771 (32,765;40,777)	38,444 (34,118;42,77)	-1,674 (-3,811;0,465)	0,082
	Leve	37,478 (32,84;42,116)	39,753 (34,436;45,071)	35,203 (26,833;43,574)	4,55 (-5,969;15,069)	
	Moderado-Severo	33,681 (30,038;37,323)	34,443 (30,605;38,281)	32,918 (29,246;36,59)	1,526 (-0,31;3,36)	

Tabla 38. Datos de ángulo iridocorneal en la zona inferior según posición de mirada, severidad de la patología e influencia de la misma entre la diferencia de los valores de ambas posiciones.

El resultado del análisis del efecto posición es que no es estadísticamente significativo su efecto en la zona inferior del ángulo sólo existe cierta tendencia a que los valores en supraducción sean menores para ARA (500 y 750), AOD750 y TISA750, Sí que existe efecto grupo para TIA (500 y 750), ARA750 y TISA750 para los que el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos. Para ARA500 sólo existe una tendencia a que el valor promedio entre posiciones sea algo mayor en los leves. Sólo existe efecto interacción posición*grupo para TIA500 en el que se produce una variación entre posiciones para el grupo control, pero para leves y moderados no se da. En el caso de AOD750 sólo existe una tendencia a que en los leves y moderados se produzca variación entre posiciones con pendiente negativa. Para TIA750 existe cierta tendencia a que en los controles los valores en mirada superior sean mayores mientras que en moderados sean menores.

INFERIOR	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
AOD 500 (mm)	No (p-valor=0,213) Línea horizontal.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,85	No (p-valor=0,149) Líneas AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas.	No (p-valor=0,135) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,85
ARA 500 (mm²)	No (p-valor=0,091) Línea horizontal. Dado que el resultado es significativo al 10%, se observa cierta tendencia a que los valores en Supra sean menores.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,066) Líneas AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas. Se observa cierta tendencia (p<0,1) a que la media entre los valores de ambas posiciones sea algo mayor en los leves.	No (p-valor=0,522) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86

INFERIOR	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
TISA 500 (mm ²)	No (p-valor=0,121) Línea horizontal.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	No (p-valor=0,062) Líneas a la misma altura. Se observa <i>cierta tendencia</i> (p<0,1) a que la media entre los valores de ambas posiciones sea algo mayor en los leves.	No (p-valor=0,508) Líneas paralelas.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
TIA 500 (°)	No (p-valor=0,539) Línea horizontal.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	Sí (p-valor=0,018*) Línea VERDE más baja que la AZUL y ROJA: el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos.	Sí (p-valor=0,008*) En el grupo control se produce una variación entre posiciones (p 0,001) mientras que en los otros dos grupos no se da (p 0,853 y 0,350, respectivamente).  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
AOD 750 (mm)	No (p-valor=0,052) Línea horizontal. Dado que el resultado es significativo al 10%, se observa <i>cierta tendencia a que los valores en Supra sean menores</i>.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,85	No (p-valor=0,187) Línea AZUL, VERDE y ROJA a iguales alturas	No (p-valor=0,094) Dado que el resultado es significativo al 10%, se observa <i>cierta tendencia que en los leves y moderados se produzca variación entre posiciones</i>.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,85
ARA 750 (mm ²)	No (p-valor=0,068) Línea horizontal. Dado que el resultado es significativo al 10%, se observa <i>cierta tendencia a que los valores en Supra sean menores</i>.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	Sí (p-valor=0,043*) Línea VERDE más baja que la AZUL y ROJA: el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos.	No (p-valor=0,282) Líneas paralelas: la variación entre posiciones se da igual en ambos grupos.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86

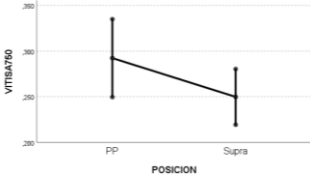
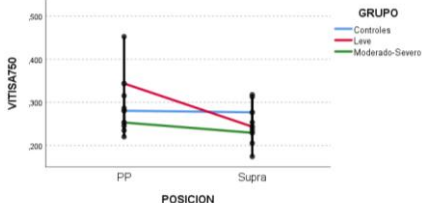
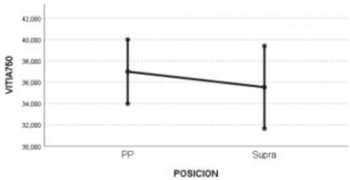
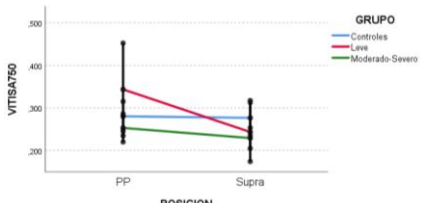
INFERIOR	EFFECTO DE LA POSICIÓN	EFFECTO GRUPO	EFFECTO INTERACCIÓN POSICIÓN-GRUPO
TISA 750 (mm ²)	No (p-valor=0,085) Línea horizontal. Dado que el resultado es significativo al 10%, se observa cierta tendencia a que los valores en Supra sean menores.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86	Sí (p-valor=0,044*) Línea VERDE más baja que la AZUL y ROJA: el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos.	No (p-valor=0,249) Líneas paralelas: la variación entre posiciones se da igual en ambos grupos.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86
TIA 750 (°)	No (p-valor=0,456)  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,83	Sí (p-valor=0,044*) Línea VERDE más baja que la AZUL y ROJA: el promedio de los valores entre ambas posiciones es menor en los moderados-severos.	No (p-valor=0,082) Líneas paralelas. Sin embargo, como es significativo al 10%, se puede hablar de cierta tendencia a que en los controles los valores en Supra sean mayores mientras que en moderados serían menores.  Los predictores continuos se fijan en los valores siguientes: edad = 46,86

Tabla 39. Análisis de resultados del ángulo en la zona inferior según el efecto que ejerce en la variable: la posición, la diferencia entre grupos de severidad (efecto grupo) y la interacción del efecto posición con el grupo.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON REGRESIONES LINEALES

RELACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES

En este apartado se valorará si existe relación significativa entre diferentes variables.

4.4.1. PIO ~ ACV

4.4.1.1. PPM

No existe efecto sobre el valor de PIO en PPM el valor ACV en la misma posición de mirada ($p\text{-valor} > 0,05$).

VARIABLE DEPENDIENTE: PIO EN PPM	Coeficiente β	p-valor	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
Intersección	16,618	0,000*	12,419	20,818
ACV	-2,840E-6	0,837	-3,022E-5	2,454E-5

Tabla 40. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en PPM y el del volumen de CA en la misma posición de mirada.

4.4.1.2. SUPRA

Existe efecto sobre el valor de PIO en mirada superior y la medida de ACV en esa misma posición de mirada ($p\text{-valor} < 0,05$) con correlación inversa (gráfico 8).

VARIABLE DEPENDIENTE: PIO EN SUPRA	Coeficiente β	p-valor	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
Intersección	32,213362	0,000*	24,330812	40,095912
ACV	-6,734275E-05	0,006*	-0,000114	-2,038043E-05

Tabla 41. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en mirada superior y el del volumen de CA en la misma posición de mirada.

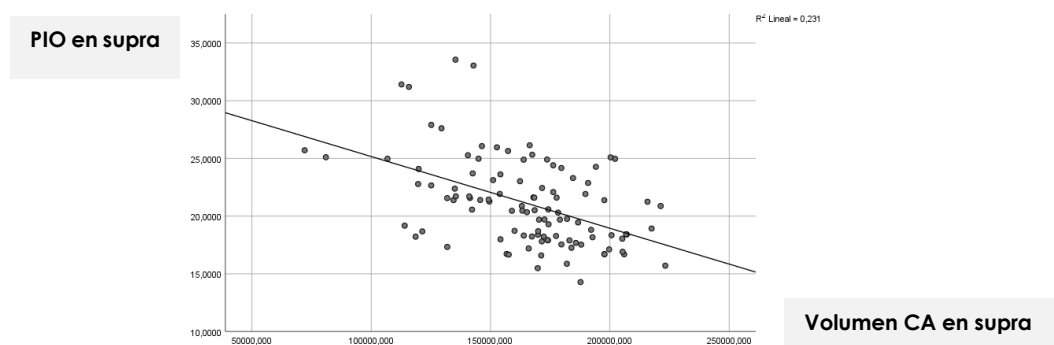


Gráfico 8. Correlación inversa entre el valor de PIO en supraducción y el volumen de CA en esa misma posición de mirada.

4.4.2. PIO ~ ÁNGULO IRIDOCORNEAL

Se realizarán 8 modelos bivariantes y se endurecerá el nivel de significatividad pasando a ser del 1% para no incurrir en un aumento de la probabilidad de cometer errores de tipo alfa¹⁰.

4.4.2.1. PPM/ SUPRA

Zona nasal del ángulo: No existe relación alguna entre ningún parámetro del ángulo iridocorneal en la zona nasal y el valor de PIO en PPM/SUPRA.

VARIABLE DEPENDIENTE: PIOPPM		p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	AOD500	0,440	1,588 (-2,478;5,655)
	ARA500	0,396	3,906 (-5,192;13,005)
	TISA500	0,345	4,871 (-5,322;15,064)
	TIA500	0,474	0,017 (-0,031;0,066)
	AOD750	0,347	1,419 (-1,563;4,402)
	ARA750	0,324	2,907 (-2,910;8,726)
	TISA750	0,293	3,316 (-2,900;9,536)
	TIA750	0,354	0,025 (-0,029;0,080)
SUPRA	AOD500	0,277	-3,071 (-10,450;4,307)
	ARA500	0,310	-5,811 (-20,753;9,134)
	TISA500	0,238	-8,350 (-26,831;10,136)
	TIA500	0,111	-0,062 (-0,165;0,039)
	AOD750	0,230	-2,880 (-9,144;3,328)
	ARA750	0,298	-3,881 (-13,268;5,863)
	TISA750	0,244	-4,907 (-15,911;6,097)
	TIA750	0,118	-0,076 (-0,205;0,051)

Tabla 42. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO y los valores del ángulo iridocorneal en la zona nasal del mismo, en las dos posiciones de mirada examinadas (PPM y SUPRA)

¹⁰El objetivo de endurecer el nivel de significatividad es no aumentar la probabilidad global de hallar resultados sólo por el mero hecho de efectuar muchos análisis en diferentes variables obtenidas en nuestra muestra.

Zona temporal del ángulo: No existe relación alguna entre ningún parámetro del ángulo iridocorneal en la zona temporal y el valor de PIO en PPM (p-valores $>0,01$).

Sin embargo, en mirada superior, todos los parámetros son significativos al 5% por lo que se puede hablar de tendencia a que exista relación inversa entre ellos y el PIOsupra (p-valores $<0,05$, coeficientes <0) de manera que, por cada unidad que aumentan dichos parámetros, la media de PIO, en esa posición, tiende a disminuir β unidades.

VARIABLE DEPENDIENTE: PIOPPM		p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	AOD500	0,227	-2,300 (-6,054;1,454)
	ARA500	0,755	-1,332 (-9,796;7,131)
	TISA500	0,428	-4,113 (-14,833;6,157)
	TIA500	0,084	-0,041 (-0,104;0,021)
	AOD750	0,168	-1,885 (-5,442;1,677)
	ARA750	0,474	-1,965 (-9,145;5,217)
	TISA750	0,301	-3,145 (-11,080;4,799)
	TIA750	0,067	-0,051 (-0,127;0,020)
SUPRA	AOD500	0,036	-5,692 (-12,710;1,325)
	ARA500	0,026	-13,601 (-29,456;2,253)
	TISA500	0,020	-18,071 (-38,092;1,948)
	TIA500	0,027	-0,095 (-0,207;0,015)
	AOD750	0,039	-4,091 (-9,230;1,049)
	ARA750	0,027	-8,269 (-17,947;1,408)
	TISA750	0,025	-9,530 (-20,491;1,431)
	TIA750	0,022	-0,105 (-0,223;0,013)

Tabla 43. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO y los valores del ángulo iridocorneal en la zona temporal del mismo, en las dos posiciones de mirada examinadas (PPM y SUPRA)

El análisis factorial con método de extracción de componentes principales y rotación Promax tiene un KMO de 0,731 y un Chi2 (3707.4,28) con p-valor 0,000 y arroja un solo factor que explica el 92% de la varianza (cargas factoriales de todos los ítems $>0,85$). Si correlacionamos dicho factor con el valor de PIO en mirada superior:

VARIABLE DEPENDIENTE:PIO SUPRA		p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
TEMPORAL	FACTOR ÚNICO	0,020	-1,456 (-3,073;0,160)

Tabla 44. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO en mirada superior y del factor único que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en la misma posición de mirada.

PIO en supra

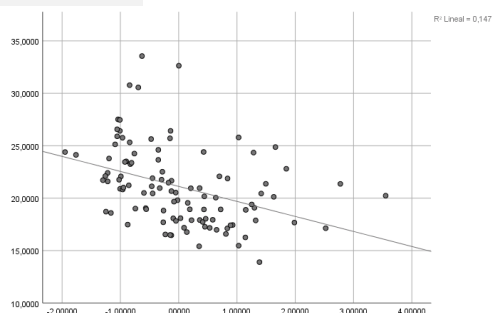


Gráfico 9. Dispersión simple con ajuste de línea a los valores pronosticados para el Factor único, del valor del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en mirada superior, mostrando correlación inversa con el valor de PIO en supraducción.

Si aumenta el factor (es decir, alguno, varios o todos los parámetros), tiende a disminuir la PIO en mirada superior.

Zona inferior del ángulo: No existe relación alguna entre ningún parámetro del ángulo iridocorneal en la zona inferior y el valor de PIO en PPM (p-valores>0,01).

Sin embargo, existe relación entre AOD500, TIA500 y TIA750 y el valor de PIO en supraducción (p-valores<0,01) de manera que cuando aumenta una unidad el parámetro, la PIO en supra disminuye B unidades. Para el resto de los parámetros, existen tendencias (p<0,05).

	VARIABLE DEPENDIENTE: PIOPPM	p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	AOD500	0,582	1,033 (-3,887;5,948)
	ARA500	0,976	0,098 (-8,642;8,840)
	TISA500	0,985	-0,078 (-10,974;10,817)
	TIA500	0,682	0,010 (-0,056;0,077)
	AOD750	0,807	0,357 (-3,485;4,202)
	ARA750	0,863	0,378 (-5,348;6,105)
	TISA750	0,867	0,416 (-6,110;6,942)
	TIA750	0,984	0,0005 (-0,073;0,074)
SUPRA	AOD500	0,009*	-10,234 (-20,280;-0,188)
	ARA500	0,027	-22,232 (-48,325;3,859)
	TISA500	0,025	-24,517 (-52,834;3,800)
	TIA500	0,000*	-0,160 (-0,262;-0,058)
	AOD750	0,012	-7,488 (-15,181;0,209)
	ARA750	0,014	-14,986 (-30,663;0,690)
	TISA750	0,012	-15,732 (-31,909;0,444)
	TIA750	0,000*	-0,190 (-0,320;-0,061)

Tabla 45. Resultado de la existencia de relación entre el valor de la PIO y los valores del ángulo iridocorneal en la zona inferior del mismo, en las dos posiciones de mirada examinadas (PPM y SUPRA)

El análisis factorial con método de extracción de Componentes principales y rotación Promax tiene un KMO de 0,785 y un Chi2 (2734.4,28) con p-valor 0,000 y arroja un solo factor que explica el 89% de la varianza (cargas factoriales de todos los ítems > 0,9). Si correlacionamos dicho factor con el valor de PIO en esa posición:

VARIABLE DEPENDIENTE: PIO SUPRA		p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
INFERIOR	FACTOR ÚNICO	0,003*	-1,906 (-3,536;-0,277)

Tabla 46. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en mirada superior, y el valor de PIO en mirada superior.

La representación gráfica del resultado obtenido para el factor único sería el siguiente:

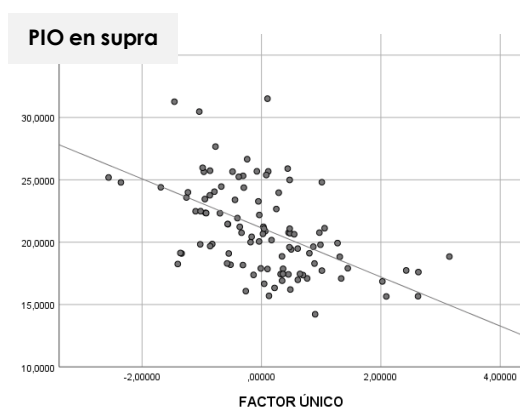


Gráfico 10. Dispersión simple con ajuste de línea a los valores pronosticados para el Factor único, del valor del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en mirada superior, mostrando correlación inversa con el valor de PIO en supraducción.

4.4.3. VOLÚMEN DE LA CA ~ ÁNGULO IRIDOCORNEAL

Como en el caso de la PIO, se realizarán 8 modelos bivariantes y se endurecerá el nivel de significatividad pasando a ser del 1% para no incurrir en un aumento de la probabilidad de cometer errores de tipo alfa¹¹.

¹¹El objetivo de endurecer el nivel de significatividad es no aumentar la probabilidad global de hallar resultados sólo por el mero hecho de efectuar muchos análisis en diferentes variables obtenidas en nuestra muestra.

4.4.3.1. PPM/SUPRADUCCIÓN

Zona nasal del ángulo: existe relación entre AOD y TIA a 500 micras y AOD, TISA y TIA a 750 micras con el volumen de cámara anterior en esa posición de mirada (p-valor<0,01).

	VARIABLE DEPENDIENTE: ACV	p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	AOD500	0,006*	26765,8 (2015,7;51515,9)
	ARA500	0,086	32731,3 (-17518,0;82620,7)
	TISA500	0,044	44038,3 (-12814,5;100891,1)
	TIA500	0,003*	344,2 (47,9;640,3)
	AOD750	0,000	26067,1 (7529,4;44604,8)
	ARA750	0,019	30655,9 (-3261,1;64572,8)
	TISA750	0,010*	37064,5 (229,5;73899,6)
	TIA750	0,000*	556,1 (209,5;902,6)
SUPRA	AOD500	0,007*	22643,9 (1050,1;44237,7)
	ARA500	0,103	26324,2 (-5422,6;58070,9)
	TISA500	0,038	43212,2 (-10989,7;97413,9)
	TIA500	0,001*	364,6 (76,4;652,7)
	AOD750	0,000*	29328,3 (10136,3;48250,5)
	ARA750	0,045	21908,6 (-6461,2;50278,5)
	TISA750	0,009*	33029,1 (419,9;65638,1)
	TIA750	0,000*	745,1 (359,3;1130,8)

Tabla 47. Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona nasal del mismo.

En la tabla se observa que por cada unidad que aumenta:

- AOD 500: el ACV aumenta 26765 unidades en PPM y 22643 en mirada superior.

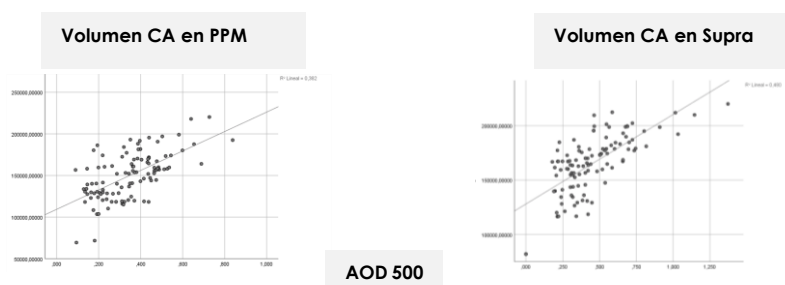
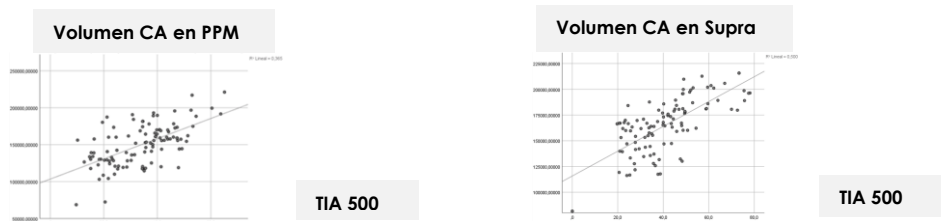
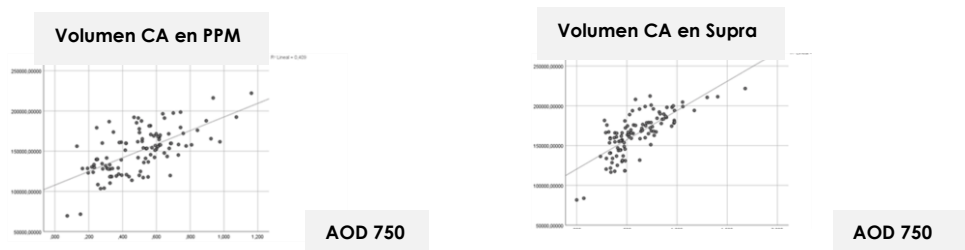


Gráfico 11. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de AOD 500 en mirada superior y en PPM relacionado con el volumen de CA en PPM y supra.

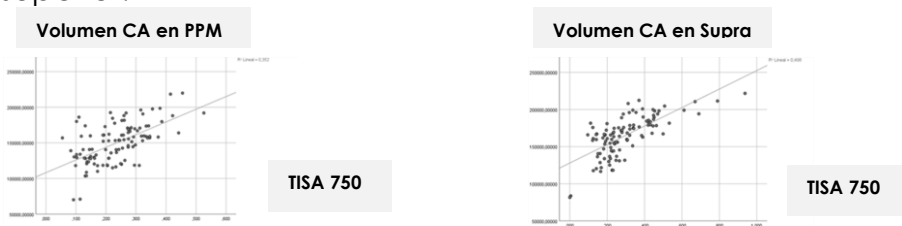
- TIA 500: el ACV aumenta 344 unidades en PPM y 364 en mirada superior.



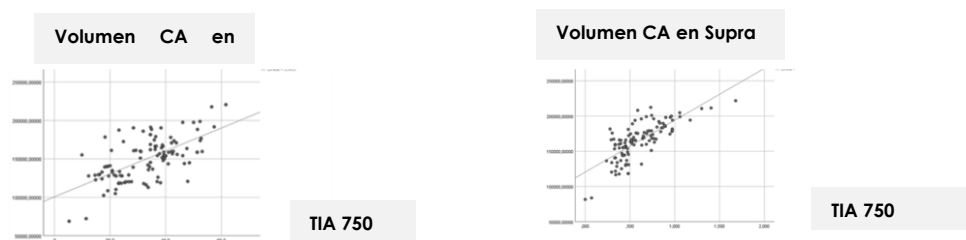
- AOD 750: el ACV aumenta 26067 unidades y 29328 en mirada superior.



- TISA 750: el ACV aumenta 37064 unidades y 33029 en mirada superior.



- TIA 750: el ACV aumenta 556 unidades en PPM y 745 en mirada superior.



Como todos los parámetros están altamente correlacionados, tanto en PPM como en mirada superior, una alternativa es extraer un factor único mediante un análisis factorial y correlacionar dicho factor con el volumen en CA en PPM.

Así pues, el análisis factorial con método de extracción de Componentes principales y rotación Promax tiene, para PPM, un KMO de 0,707 y un Chi2 (3660,3,28) y para mirada superior, un KMO de 0,768 y un Chi2 (2812,7,28) con p-valor=0,000 y arroja un solo factor que explica el 93% y el 92%, respectivamente, de la varianza (cargas factoriales de todos los ítems > 0,85). Si correlacionamos dicho factor con el volumen de CA en PPM se muestra que si aumenta el factor único (es decir, alguno, varios o todos los parámetros del ángulo iridocorneal en zona nasal y en PPM/SUPRA), aumenta el volumen de la CA en PPM/SUPRA respectivamente (gráfico 16).

NASAL	VARIABLE DEPENDIENTE: ACV	p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	FACTOR ÚNICO	0,003*	4226,0 (576,1;7876,1)
SUPRA	FACTOR ÚNICO	0,002*	6297,8 (1230,5;11365,2)

Tabla 48. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona nasal y en PPM/ posición de mirada superior, y el valor de PIO en PPM/ mirada superior.

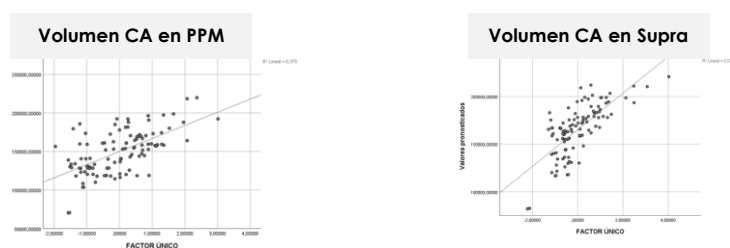


Gráfico 16. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único.

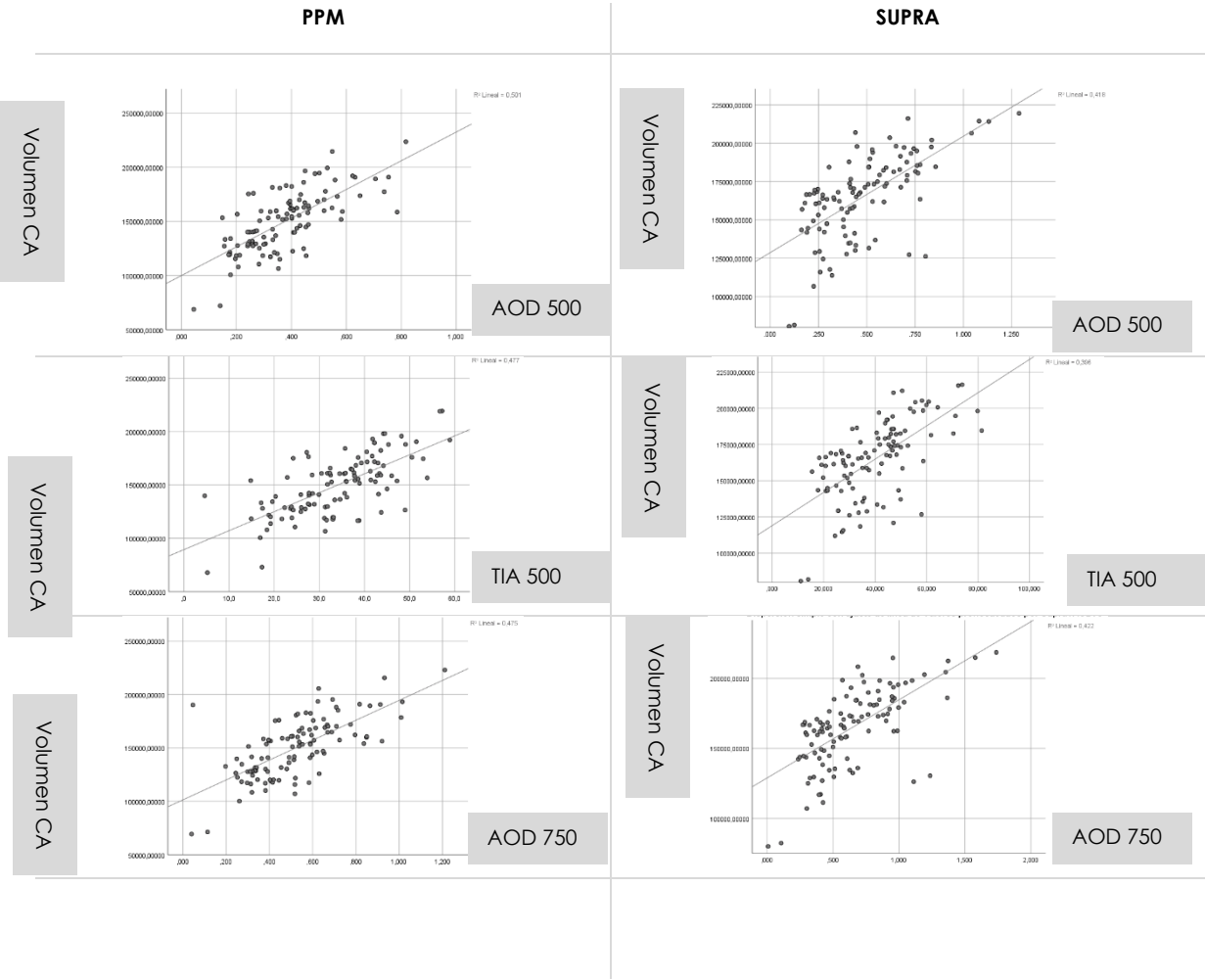
Zona temporal del ángulo: Existe relación lineal y positiva entre todos los parámetros y el volumen de CA en PPM (p-valores < 0,01, coeficientes > 0) excepto para ARA500 y TISA500 que solo presentan esa tendencia, por aproximación al nivel de significación del 5%.

Si analizamos el resultado en mirada superior, existe relación todos los parámetros y ACV en esa posición de mirada (p-valores < 0,01), de manera que todas las relaciones son positivas: cuando aumenta un parámetro, aumenta ACV.

VARIABLE DEPENDIENTE:		p-valor Efecto fijo	Coeficiente B (IC99%)
ACV			
PPM	AOD500	0,000*	33461,2 (12258,3;54664,1)
	ARA500	0,043	35817,8 (-10326,9;81962,7)
	TISA500	0,011	55221,9 (-918,1;111631,9)
	TIA500	0,000*	426,8 (173,9;679,8)
	AOD750	0,000*	26556,3 (11889,4;41223,2)
	ARA750	0,002*	38364,6 (7674,1;69055,2)
	TISA750	0,000*	48388,1 (14495,7;82280,6)
	TIA750	0,000*	653,9 (328,5;959,5)
SUPRA	AOD500	0,000*	33683,5 (15202,9;52163,9)
	ARA500	0,000*	67641,2 (30041,7;105240,6)
	TISA500	0,000*	92191,6 (42324,2;142059,1)
	TIA500	0,001*	393,9 (83,1;704,8)
	AOD750	0,000*	23666,8 (9736,3;37858,4)
	ARA750	0,000*	44768,6 (20568,6;68968,6)
	TISA750	0,000*	53014,5 (24622,6;81406,3)
	TIA750	0,000*	488,7 (144,2;833,3)

Tabla 49, Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona temporal del mismo.

La representación gráfica de los resultados significativos obtenidos en PPM y SUPRA se muestran en los siguientes gráficos:



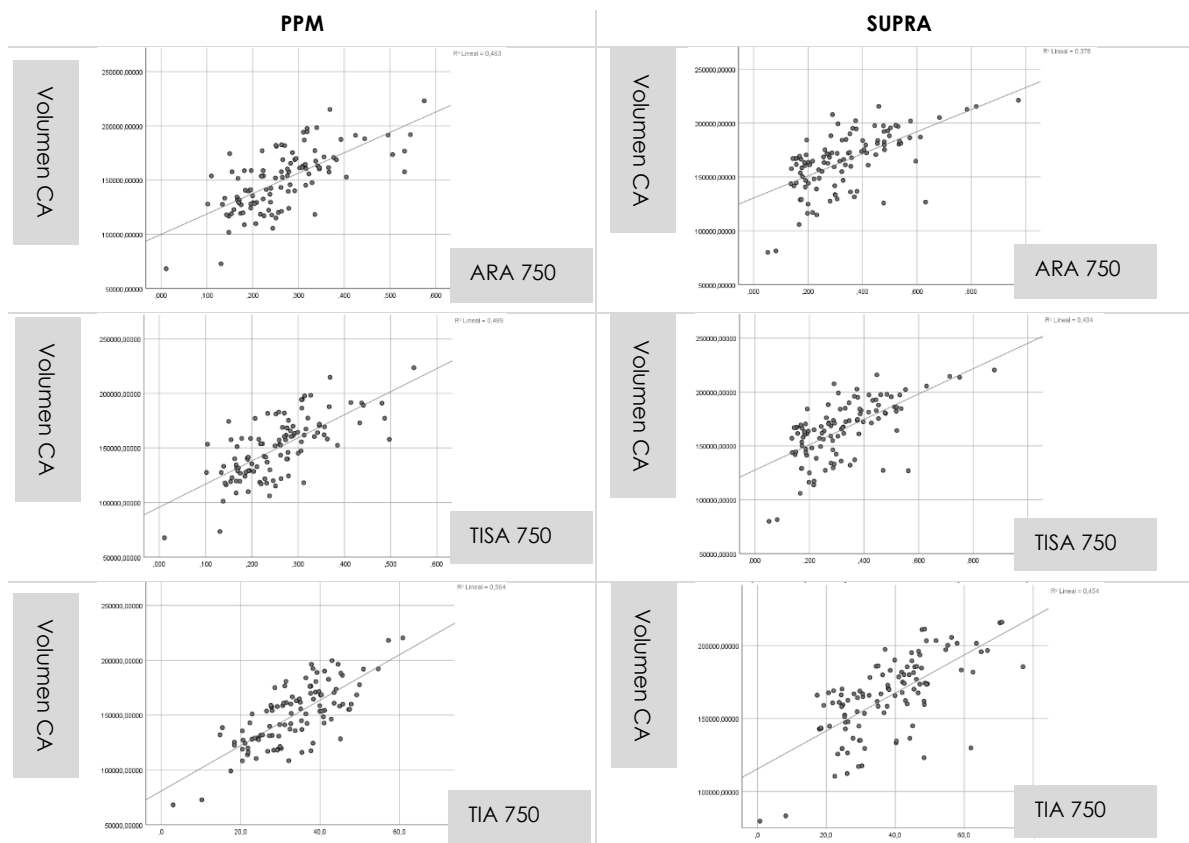


Gráfico 17. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de los valores del ángulo en zona temporal (De izquierda a derecha: AOD y TIA a 500 micras y AOD, ARA TISA Y TIA a 750 micras), relacionados de forma significativa con el valor de volumen de la CA.

Como en el apartado anterior, los parámetros evaluados están altamente correlacionados, con lo que se extraerá un factor único mediante análisis factorial para correlacionarlo con el volumen de CA tanto en PPM como en Supra. En el método de extracción de componentes principales y rotación Promax se obtiene un KMO de 0,760 y un Chi2 (2888.9,28) en PPM y un KMO de 0,731 y un Chi2 (3707.4,28) con p-valor=0,000 y arroja un solo factor que explica el 88% y el 92%, respectivamente, de la varianza (cargas factoriales de todos los ítems > 0,85). Si correlacionamos dicho factor con el volumen de CA en PPM se muestra que el factor único aumenta con el volumen de CA en ambas posiciones de mirada (gráfico 18):

TEMPORAL	VARIABLE DEPENDIENTE: ACV	p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	FACTOR ÚNICO	0,000*	5263,7 (2067,9;8459,5)
SUPRA	FACTOR ÚNICO	0,000*	7921,1 (3635,4;12206,6)

Tabla 50. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona temporal y en PPM/ supraducción y el valor de ACV en PPM/ supraducción.

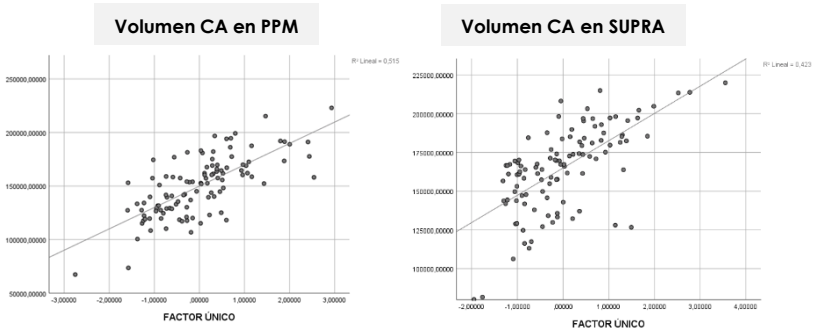


Gráfico 18. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único en la zona temporal del ángulo relacionados con el volumen de CA en PPM/ mirada superior.

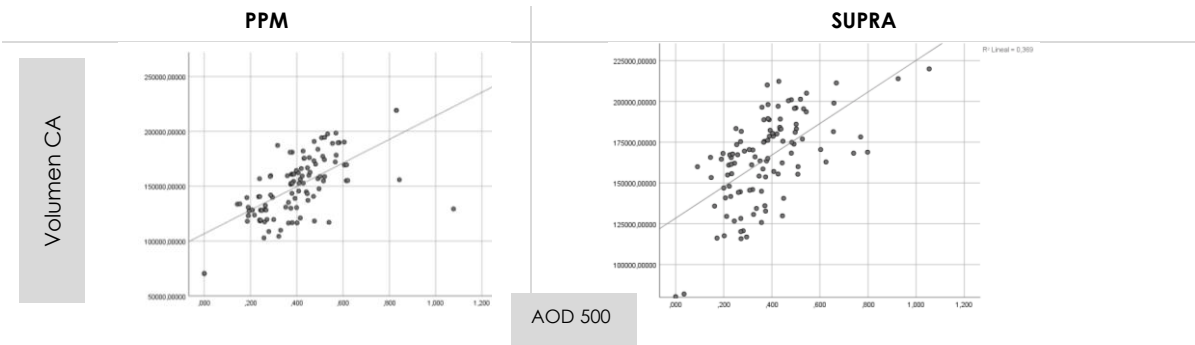
Zona inferior del ángulo: existe relación entre AOD500, TIA500, AOD750, TIA750 y el volumen de CA en PPM. (p-valores<0,01).

En mirada superior, existe relación entre todos los parámetros excepto ARA500 y TISA500 de manera que cuando aumenta una unidad el parámetro, el ACV disminuye B unidades. Para los otros 2 parámetros, existen tendencias (p<0,05).

VARIABLE DEPENDIENTE: ACV		p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	AOD500	0,007*	22719,6 (880,6;44558,5)
	ARA500	0,441	-10206,6 (-45319,5;24906,2)
	TISA500	0,979	-450,2 (-45944,7;45044,4)
	TIA500	0,000*	492,9 (195,9;789,8)
	AOD750	0,001*	23143,7 (5897,2;40390,1)
	ARA750	0,983	-197,3 (-24580,7;24186,2)
	TISA750	0,563	6254,9 (-22385,4;34895,4)
SUPRA	TIA750	0,000*	575,4 (243,9;906,8)
	AOD500	0,000*	46608,7 (14397,7;78819,7)
	ARA500	0,084	49473,1 (-25264,2;124210,4)
	TISA500	0,056	59149,1 (-21432,7;139730,9)
	TIA500	0,000*	516,9 (227,5;806,2)
	AOD750	0,000*	42373,1 (16989,1;68506,1)
	ARA750	0,007*	50907,4 (2102,2;99712,7)
	TISA750	0,004*	56441,1 (6669,6;106212,6)
	TIA750	0,000*	783,2 (396,4;1169,9)

Tabla 51. Resultado de la existencia de relación entre el valor de ACV y los valores del ángulo iridocorneal, en PPM/SUPRA, en la zona inferior del mismo.

Ésta sería la representación gráfica de los valores anteriores:



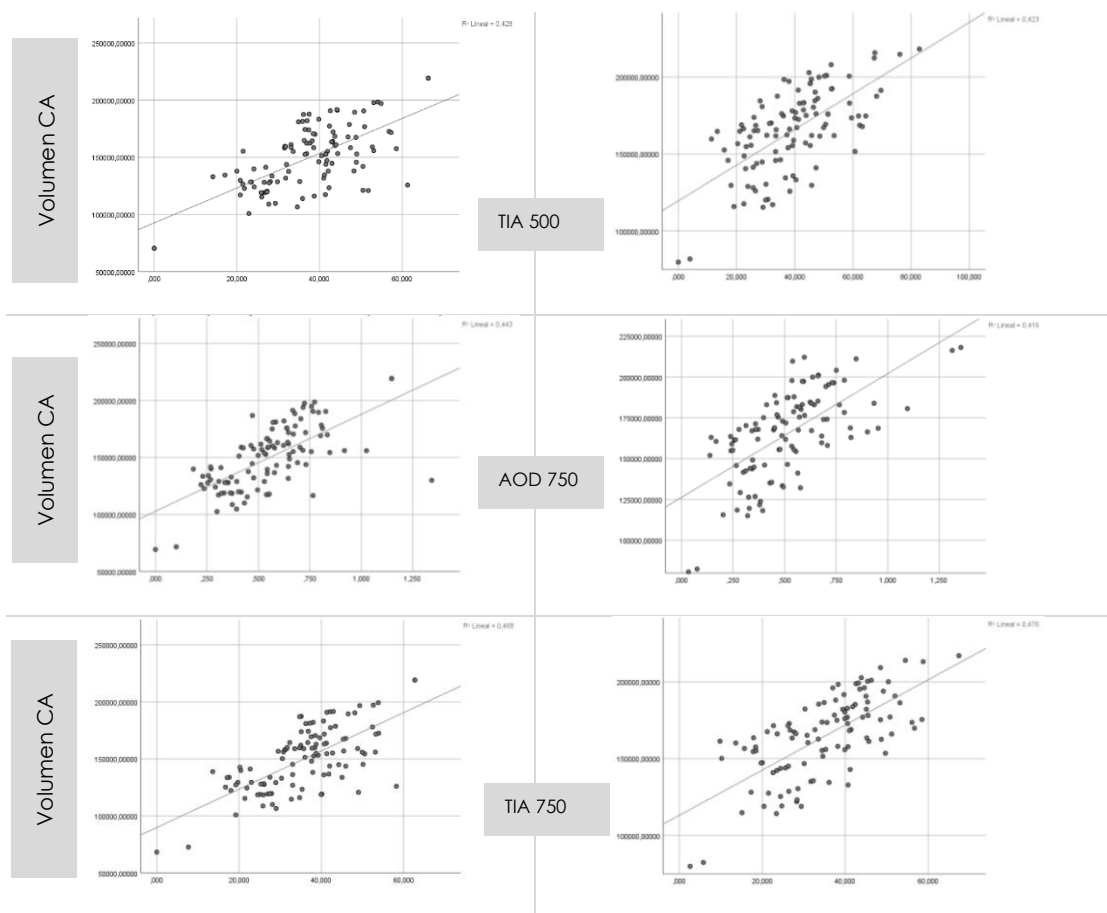


Gráfico 19. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de los valores del ángulo en zona inferior (De arriba abajo: AOD y TIA a 500 micras y AOD y TIA a 750 micras, en la parte izquierda en PPM y en la parte derecha en mirada superior), relacionados de forma significativa con el valor de volumen de la CA.

En el análisis factorial con método de extracción de Componentes principales y rotación Promax tiene, para PPM, un KMO de 0,695 y un Chi2 (3601.7,28) y para mirada superior, un KMO de 0,785 y un Chi2 (2734.4,28) con p-valor=0,000 y arroja un solo factor que explica el 92% y el 89%, respectivamente, de la varianza (cargas factoriales de todos los ítems > 0,85). Si correlacionamos dicho factor, de ambas posiciones, con el volumen de CA se observa que, si aumenta el factor único, aumenta el volumen de la CA (gráfico 20).

INFERIOR	VARIABLE DEPENDIENTE: ACV	p-valor Efecto fijo	Coefficiente B (IC99%)
PPM	FACTOR ÚNICO	0,004*	4095,2 (503,1; 7687,5)
SUPRA	FACTOR ÚNICO	0,000*	7217,4(2139,3; 12295,5)

Tabla 52. Resultado de la existencia de relación entre el factor único, que representa el valor de del ángulo iridocorneal en la zona inferior y en PPM/ posición de mirada superior, y el valor de ACV en PPM/ mirada superior.

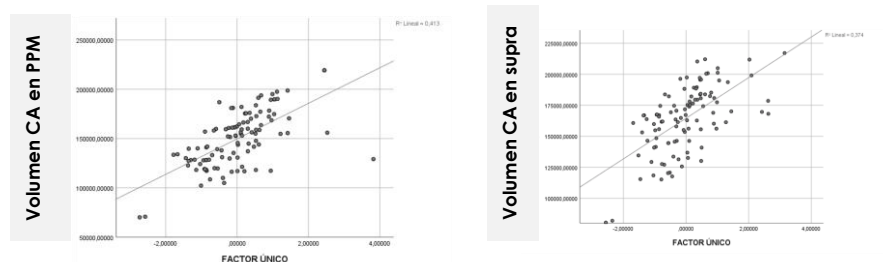


Gráfico 20. Dispersión simple con ajuste de línea para valores pronosticados de factor único en la zona inferior del ángulo relacionados con el volumen de CA en PPM/ mirada superior.

4.4.4. DIFERENCIA PIO ENTRE PPM Y SUPRA ~ UFOF

4.4.4.1. ~ SUMA DEL RECORRIDO DE TODOS LOS MÚSCULOS: No existe efecto sobre la diferencia de PIO entre las dos posiciones de mirada examinadas y el valor de UFOFsuma ($p\text{-valor} > 0,05$).

VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA PIO PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	IC95%
Intersección	6,801	0,018*	1,185;12,417
UFOFsuma	-0,006	0,422	-0,022;0,009

Tabla 53. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF en toda la muestra.

Si dividimos la muestra por grupos de severidad, ningún grupo muestra que exista efecto de la diferencia de PIO entre PPM y supra sobre el valor de la suma de las excursiones de los MOE valoradas en UFOF.

	VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA PIO PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	Ecuación
CONTROLES	Intersección	8,196 (-1,51,17,91)	0,096	----
	UOFsuma	-0,015 (-0,04,0,012)	0,276	
LEVES	Intersección	4,164 (-1227159,1227159)	0,970	-----
	UOFsuma	-0,002 (-1070,3,1070,3)	0,988	
MODERADOS- SEVEROS	Intersección	7,953 (0,77,15,12)	0,031*	Y=7,953
	UOFsuma	-0,005 (-0,02,0,01)	0,566	

Tabla 54. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF según grupos de severidad.

4.4.4.2. ~ RECORRIDO DE CADA MÚSCULO: se ha realizado un modelo multinivel para relacionar la excursión de cada músculo con la diferencia de PIO existente entre la medida en PPM y en supraducción.

Sólo existe correlación, y es inversa, para UFOFRS ($p < 0,05$).

VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA PIO PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	Ecuación
Intersección	4,884 (-0,76, 10,53)	0,089	Y=-0,097*UFOFRS
UOFRL	0,007 (-0,04,0,06)	0,796	
UOFRLM	0,053 (-0,004,0,11)	0,711	
UOFRI	0,0045 (-0,04,0,05)	0,854	
UFOFRS	-0,097 (-0,15,-0,04)	0,001*	
UFOFOI	0,010 (-0,04,0,07)	0,729	
UFOFOS	0,009 (-0,50,0,07)	0,746	

Tabla 55. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF de toda la muestra.

Si repetimos este modelo para controles, leves y moderados-severos: para UFOFRS, la correlación negativa sólo se da en los moderados-severos (en los controles y leves hay ausencia de relación).

	VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA PIO PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	Ecuación
CONTROLES	Intersección	10,188 (-0,55,20,9)	0,062	-----
	UFOFRL	-0,03 (-0,10,0,05)	0,435	
	UFOFRM	0,021 (-0,08,0,13)	0,687	
	UFOFRI	-0,042 (-0,11,0,03)	0,221	
	UFOFRS	-0,060 (-0,14,0,023)	0,150	
	UFOFOI	0,009 (-0,09,0,11)	0,847	
	UFOFOS	-0,003 (-0,07,0,06)	0,909	
LEVES	Intersección	15,13 (-23,2,53,5)	0,298	-----
	UFOFRL	-0,081 (-0,48,0,32)	0,565	
	UFOFRM	0,062 (-0,44,0,57)	0,724	
	UFOFRI	-0,16 (-0,80,0,48)	0,488	
	UFOFRS	-0,15 (-0,76,0,45)	0,483	
	UFOFOI	0,148 (-0,42,0,72)	0,474	
	UFOFOS	0,032 (-0,54,0,60)	0,870	
MODERADOS- SEVEROS	Intersección	3,858 (-3,18, 11,53)	0,316	Y=-0,093*UFOFRS
	UFOFRL	0,033 (-0,05,0,11)	0,423	
	UFOFRM	0,018 (-0,07,0,11)	0,687	
	UFOFRI	0,049 (-0,02,0,12)	0,191	
	UFOFRS	-0,093 (-0,16,-0,01)	0,016*	
	UFOFOI	-0,015 (-0,10,0,07)	0,723	
	UFOFOS	0,019 (-0,10,0,14)	0,751	

Tabla 56. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de PIO entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF por grupos de severidad.

Veamos cómo quedaría la representación gráfica del resultado significativo obtenido para el recto superior:

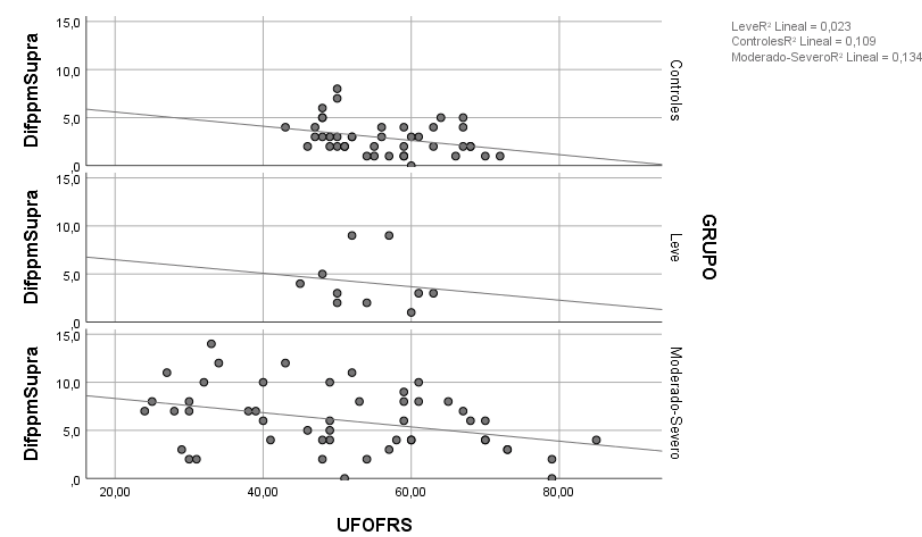


Gráfico 21. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de PIO obtenido de la diferencia de medidas de PMM y Supra y el valor de la excursión de RS obtenido en la medición de UFOF por grupos de severidad.

4.4.5. DIFERENCIA ACV ENTRE PPM-SUPRA ~ UFOF

Realizamos un modelo multinivel para relacionar cada uno de los MOE con la diferencia de volumen de CA entre las dos posiciones de mirada evaluadas y otro para relacionar la suma de la excursión de los MOE obtenida den UFOF con la diferencia de volumen de CA obtenida entre las dos posiciones de mirada.

4.4.5.1. SUMA DEL RECORRIDO DE TODOS LOS MÚSCULOS:

No existe efecto sobre la diferencia de ACV entre las dos posiciones de mirada examinadas y el valor de UFOFsuma ($p\text{-valor} > 0,05$).

VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA VOLÚMEN CA PPM/SUPRA	Coeficiente β	p-valor	Ecuación
Intersección	-2392,6 (-28245,23460)	0,854	-----
UFOFsuma	48,89 (-24,0,121,8)	0,186	

Tabla 57. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de ACV entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF en toda la muestra.

Si repetimos el modelo dividiendo la muestra en grupo de severidad, el resultado sigue siendo el mismo.

	VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA VOLÚMEN CA PPM/SUPRA	Coeficiente β	p-valor	Ecuación
CONTROLES	Intersección	-33425 (-98502,302)	0,304	----
	UFOFsuma	119,02 (-64,1,302,3)	0,194	
LEVES	Intersección	-32856 (-201175,135442)	0,559	-----
	UFOFsuma	185,5 (-332,3,703,3)	0,312	
MODERADOS- SEVEROS	Intersección	-2773 (-29150,23603)	0,833	-----
	UFOFsuma	57,10 (-16,9,131,1)	0,127	

Tabla 58. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de volumen de CA entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la suma de la medida de UFOF según grupos de severidad.

4.4.5.2. RECORRIDO DE CADA MÚSCULO:

No existe correlación con ningún parámetro ($p > 0,05$). Solo una tendencia a correlación positiva entre la excursión del músculo OI evaluado en UFOF y la diferencia de volumen de CA obtenida entre las dos posiciones de mirada evaluadas.

VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA VOLUMEN CA PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	Ecuación
Intersección	13393,9 (-13488,40276)	0,325	$Y=271,8*UFOFOI$
UFOFRL	36,15 (-242,3,314,6)	0,797	
UFOFRM	-232,7 (-522,7,57,3)	0,114	
UFOFRI	-152,1 (-391,87,1)	0,210	
UFOFRS	201,3 (-59,7, 462,3)	0,129	
UFOFOI	271,8 (-14,2,557,2)	0,062	
UFOFOS	-34,87 (-335,8,266,0)	0,818	

Tabla 59. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de ACV entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF de toda la muestra.

Al repetir este modelo para controles, leves y moderados/graves: existe correlación positiva en el grupo control y moderado-severo para la excursión del músculo RS medida en UFOF (en leves no converge el modelo). Para moderados-severo, además, hay correlación positiva con el valor obtenido de OI en UFOF.

	VARIABLE DEPENDIENTE: DIFERENCIA VOLUMEN CA PPM/SUPRA	Coefficiente β	p-valor	Ecuación
CONTROLES	Intersección	-42163 (-111121,26794)	0,223	$Y=597,1*UFOFRS$
	UFOFRL	67,62 (-464,600)	0,798	
	UFOFRM	120,2 (-635,876)	0,749	
	UFOFRI	167,5 (-250,585)	0,421	
	UFOFRS	597,1 (93,4,1100)	0,022*	
	UFOFOI	-200,8 (-912,510)	0,570	
	UFOFOS	64,7 (-377,506)	0,768	
LEVES	Intersección			No converge
	UFOFRL			
	UFOFRM			
	UFOFRI			
	UFOFRS			
	UFOFOI			
	UFOFOS			
MODERADOS-SEVEROS	Intersección	17629 (-8435,43964)	0,180	$Y=297,9*UFOFRS+271,6*UFOFOI$
	UFOFRL	-103,4 (-335,128)	0,366	
	UFOFRM	-178,9 (-441,83,9)	0,174	
	UFOFRI	14,0 (-213,241)	0,901	
	UFOFRS	297,9 (67,4,528,6)	0,013*	
	UFOFOI	271,6 (26,6,516,4)	0,031*	
	UFOFOS	-271,8 (-646,102)	0,149	

Tabla 60. Resultado de la existencia de relación entre los cambios de volumen de CA entre las dos posiciones de mirada evaluadas y el valor de la excursión del músculo de UFOF por grupos de severidad.

En la representación gráfica se observa que la pendiente del RS es positiva tanto para controles como para moderados-severos, de forma que el valor de este músculo aumenta a medida que aumenta la diferencia de los valores de ACV de PPM y supraducción (gráfico 22).

Sin embargo, en el caso del OI, sólo se produce este efecto directo en el caso del grupo de moderado-severo (gráfico 23).

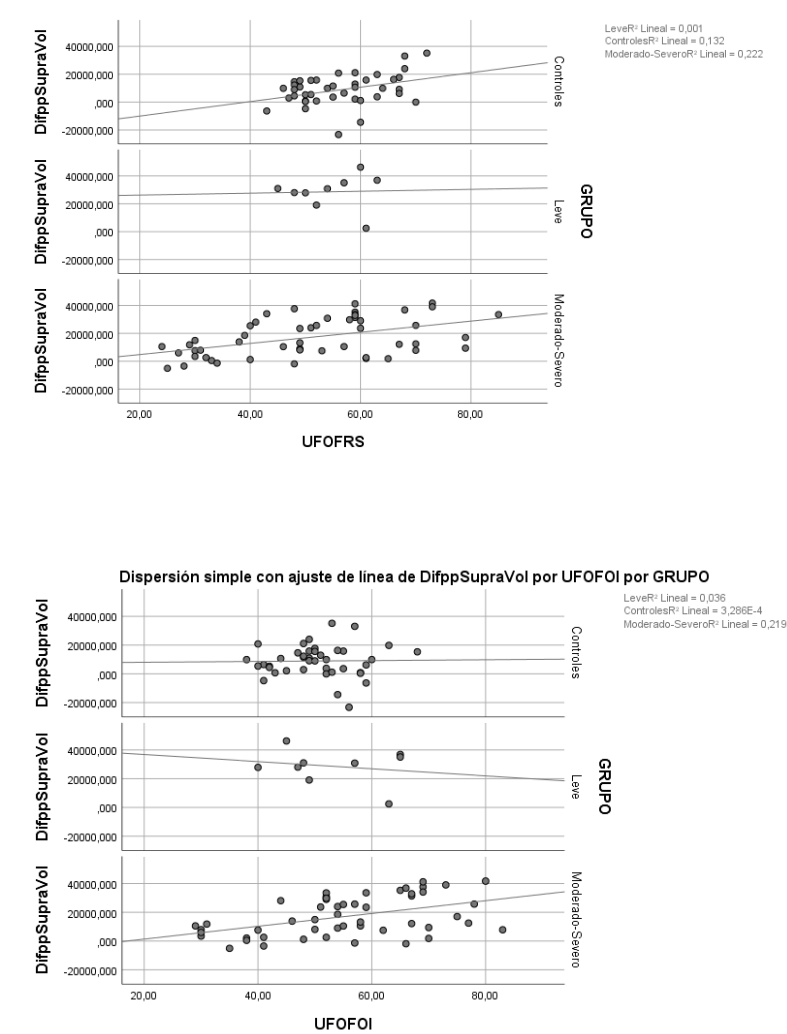


Gráfico 22/23. Dispersión simple con ajuste de línea para el valor de volumen de CA obtenido de la diferencia de medidas de PMM y Supra y el valor de la excursión de RS/OI obtenido en la medición de UFOF por grupos de severidad.

CAPÍTULO 5

D

ISCUSIÓN

Numerosos artículos han confirmado que las miopatías restrictivas están caracterizadas por una subida de la presión intraocular (PIO) y que ésta es dependiente de la posición de mirada.

Este hecho se ha asociado a condiciones tales como la miosis orbitaria, adherencias debido a la fractura del suelo orbitario y, más frecuentemente, a la oftalmopatía de Graves (45,52,64,65,102).

Existen diferentes teorías sobre las posibles causas de este incremento de la PIO en la OG: el incremento de la presión venosa episcleral resultante de la congestión orbitaria y la obstrucción de la salida venosa (70), la mayor resistencia del flujo de la salida trabecular (71), una predisposición genética ligada al glaucoma (103), el incremento de deposición de mucopolisacáridos en la malla trabecular (71,72), o la restricción y compresión del globo por los músculos rectos fibróticos y engrosados(30,45), principalmente el músculo recto inferior y el recto interno (30,63).

Esta restricción y engrosamiento de los músculos rectos junto con la baja compliancia de la cavidad ósea orbitaria podría explicar la compresión del globo y, por tanto, subida de la PIO en posición superior de mirada. De hecho, estudios previos han demostrado una correlación entre el grado de restricción muscular y el valor ascendente de la PIO en mirada superior, mediante las investigaciones sobre la bajada de la PIO tras la cirugía de estrabismo o la inyección intramuscular de la toxina botulínica A en OG (106,108).

En este apartado de la Tesis Doctoral se pretende discutir los resultados obtenidos con el objetivo de analizar los cambios que se producen en el volumen de la cámara anterior, la PIO y el ángulo iridocorneal del globo ocular, al cambiar de posición de mirada, en pacientes con OT para objetivar si la teoría de la restricción muscular modifica estos parámetros tal y como sugiere Haetfliger et al.(62) y como se prevé de la fórmula de Friendwald en la que se relaciona el cambio de PIO con el cambio de

volumen (59). De forma secundaria, estudiaremos si la severidad de la orbitopatía tiroidea se relaciona con dichos cambios.

5.1. PIO

5.1.1. VALOR DE PIO EN UNA POSICIÓN DE MIRADA:

PPM

La PIO elevada es un fenómeno común en la OT (59). Se ha demostrado que, pese a no ser un signo contemplado en el sistema de clasificación EUGOGO, la PIO elevada en PPM puede estar presente en todos los grados de severidad y actividad de la patología (109) y, aunque la prevalencia de glaucoma no parece ser muy superior a la de la población general (53), al presentar un mayor porcentaje de hipertensos, se debe realizar un seguimiento de forma estrecha a los pacientes para controlar el posible daño glaucomatoso.

En este estudio, el valor de PIO en PPM ha resultado estadísticamente significativo (p -valor=0,010) siendo mayor el valor de los casos en 2,073 unidades que en los controles, con un valor medio de 14,993 mmHg (14,005-15,981 mmHg) para los controles y 17,066 mmHg (15,964-18,168 mmHg) para los casos (tabla 10). La media de los resultados de PIO de este estudio fue más baja que los publicados en otros estudios como el de Cockerham et al. (56) y Fan S. et al. (109), con medias de edad similares a nuestra muestra $46,87 \pm 10,87$, que no tuvieron en cuenta criterios de actividad y severidad, a la hora de seleccionar la muestra, y otros como el de Betzler BK et al. (59) y Karhanová M. et al. (57) en los se han utilizado diferentes instrumentos de medida de la PIO.

Cuando analizamos los resultados que obtuvimos según la severidad (tabla 10), los valores fueron estadísticamente significativos (p -valor=0,012) siendo los casos leves 0,806 unidades mayores que los controles y los moderados-severos 2,417 unidades.

SUPRADUCCIÓN

En este estudio, cuando el paciente realiza mirada superior, se objetivó un aumento estadísticamente significativo de la PIO (p -valor=0,01) entre casos-contrroles siendo 3,792 unidades mayor en los casos que en los contrroles. Atendiendo a la severidad, los leves resultaron 1,391 unidades mayores que los contrroles y los moderado-severo 4,426 unidades mayores que los contrroles (tabla 10).

5.1.2. CAMBIO DEL VALOR DE PIO DE PPM A SUPRADUCCIÓN

Debido a la restricción y comprensión del globo por los músculos rectos fibróticos y engrosados (30,45), al realizar un cambio de posición de mirada, como Haefliger et al. (62) deducen de la fórmula de Friedenwald (69), puede producirse un incremento de PIO. En nuestro estudio se corroboró este incremento de PIO asociados con cambio de posición de mirada, de primaria a supraducción, con resultados estadísticamente significativos (p -valor=0,000) de forma que el valor medio de PIO es 4,77 unidades mayor que en primaria (29,8%) aumentando $3,870 \pm 1,821$ unidades en el caso de los contrroles y $5,672 \pm 1,07$ unidades en el caso de los casos (tabla 20). Teniendo en cuenta el efecto grupo (diferencia entre caso-control), los valores de PIO son 2,96 unidades superiores en los casos que en los contrroles (p -valor=0,004). Que esta diferencia de PIO entre posiciones sea algo mayor en los casos (p -valor=0,095), atendiendo al efecto interacción entre la posición de mirada y el grupo al que se pertenece, se considera como una tendencia debido a su proximidad al nivel de aceptación de p -valor ($<0,1$) (tabla 20). Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se asume que en sujetos normales la subida de PIO, al realizar el cambio de mirada, es menor que en pacientes con OT (64,65).

Atendiendo al nivel de severidad de la patología, en nuestro estudio, el valor de PIO en ambas posiciones fue mayor en el grupo de moderados-severos (p -valor=0,002) (tabla 31) pero la diferencia de cambio de PIO

entre posiciones de mirada según los diferentes grupos, sólo resultó presentar esta tendencia (p -valor=0,093)(tabla 31) siendo la diferencia media de PIO en los moderados-severos de $5,981 \pm 1,195$ respecto a $3,870 \pm 1,822$ unidades en los controles y $4,273 \pm 1,954$ en los leves (tabla 30). Este resultado concuerda con los presentados por Nardi et al.(64) en los que, pacientes normales, presentaban un incremento de PIO sobre 3 mmHg aunque otros autores también han descrito que ésta podría llegar a elevarse hasta 4-6mmHg (66,67). Al hilo de nuestros resultados respecto a la severidad, konuk et al. hallaron que el incremento de PIO, con cambios de mirada, en pacientes con OT moderada-severa o severa, suele ser significativamente mayor: desde 3-11 mmHg (los pacientes normales y con OT leve no mostraron diferencias significativas) (68)

5.2. MEDIDAS DE LA CA

Para la medida de la cámara anterior se han utilizado diferentes técnicas invasivas y no invasivas (110-113). La OCT-SA es una de las técnicas no invasivas que ha ido mejorando su tecnología en el tiempo: desde la OCT-SA con tecnología *Time Domain* (TD), que sólo evalúa la CA en dos dimensiones, hasta la OCT-SA con tecnología SS que supuso una mejora de la *Fourier-domain*(FD) (92), con una velocidad de medida 10 veces mayor que la TD, y que permite la valoración de la CA en tres dimensiones. La OCT de segmento anterior con tecnología SS, como la que utilizamos en nuestro estudio, mejora de forma sustancial la velocidad de escaneo y la resolución axial proporcionando imágenes en 360°, repetibles y reproducibles (85,89,93,94) que permiten obtener imágenes completas en 3D de los tejidos oculares (92).

En el presente estudio, se contempló de la cámara anterior: su volumen y el ángulo iridocorneal, mediante la OCT-SA CASIA 2.

5.3. ACV

El volumen de la cámara anterior se ha utilizado, desde hace muchos años, para distinguir diferentes configuraciones del ángulo de la cámara anterior del ojo (114-118). Para su medida, se ha utilizado la OCT-SA, la cual presenta una buena sensibilidad y especificidad para distinguir ángulos abiertos y cerrados (118).

Consideraremos la medida del ACV como una estimación del área de la cámara anterior del ojo (ACA) con una rotación de la misma en los 360° (114-117,119).

5.3.1. VALOR DE ACV EN UNA POSICIÓN DE MIRADA

PPM

En este estudio, los valores medios en PPM que resultaron fueron, en el grupo control, de $154989,357 \text{ mm}^3$ ($143357,323$ - $166621,39 \text{ mm}^3$), en el grupo de severidad leve, de $145839,248 \text{ mm}^3$ ($135310,61$ - $156367,886 \text{ mm}^3$) y, en el grupo de severidad moderado-severo, de $146691,694 \text{ mm}^3$ ($137123,686$ - $156259,702 \text{ mm}^3$) no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor}=0,522$) entre ellos, aunque cabe destacar que el valor del grupo control fue mayor respecto a los otros dos grupos (tabla 11).

Los valores obtenidos del grupo control fueron similares, los de nuestro estudio con menor desviación, a los de Pedro Tañá et al. (120) ($164200 \pm 33600 \text{ mm}^3$) el cual presenta, respecto a este estudio, muestra de la misma raza, dentro del mismo rango de edad y medidas tomadas con la misma tecnología. En el artículo de Lee et al. (121) que hizo su estudio según grupos étnicos, atendiendo al resultado de la raza blanca, el valor medio de ACV fue similar al de Pedro Tañá et al. ($161300 \pm 35300 \text{ mm}^3$) pero la media de edad de su estudio era mayor (65,1), Cui et al. (122) indicaron que ACV disminuía con la edad, y el instrumento de medida utilizado fue con tecnología TD (Visante) con menor resolución y

velocidad de escaneo que Casia2 con tecnología SS con lo que tanto la edad, la raza como la tecnología utilizada podrían influir en el resultado obtenido fuera algo inferior que en los anteriores estudios.

SUPRADUCCIÓN

En mirada superior, todos los valores medios aumentaron sin encontrarse diferencias significativas entre grupos: ni entre casos-contróles (p-valor=0,983) ni atendiendo a la severidad de la orbitopatía (p-valor=0,206) (tabla 11). No hay estudios que reporten valores medios del ACV en mirada superior para poderlos comparar con los de este estudio.

5.3.2. CAMBIO DEL VALOR DE ACV DE PPM A SUPRADUCCIÓN

Al realizar cambio de mirada de PPM a supraducción, atendiendo al total de pacientes, se produce una variación en ACV estadísticamente significativa (p-valor=0,000) siendo un 12,5% mayor el valor del volumen en mirada superior: 165175,505 mm³ (157857,623-172493,388 mm³) que en PPM 150769,067 mm³ (143403,656-158134,478 mm³) (tabla 22). Aunque estadísticamente (p-valor=0,421) se consideran iguales los promedios de ACV entre grupos, el aumento del volumen de la cámara anterior en supraducción es significativamente mayor en los pacientes con OT comparado con los controles (p-valor=0,000). El aumento de volumen de la CA es de un 20% (-29023,8 mm³) en las OT leves y de un 12% (-16893,366 mm³) en las OT moderado-severas, mientras que en el grupo control (-9963,955 mm³) supone una variación del 6% (tabla 33).

5.4. **ÁNGULO IRIDOCORNEAL**

La evaluación del ángulo de la cámara anterior del ojo es fundamental para el diagnóstico del glaucoma y la elección de un tratamiento, adecuado y efectivo, para reducir la PIO y así su riesgo de progresión.

En este sentido, en la evaluación de la OT, valorar el ángulo iridocorneal puede proporcionar mayor conocimiento respecto al valor de PIO elevada que presentan los pacientes con esta patología (59).

Aunque la literatura es heterogénea respecto a la metodología en el análisis del mismo, una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Desmond et al. en 2021(123) demostró que las OCT-SA tienen buena sensibilidad en el análisis del ángulo aunque el método por excelencia utilizado siga siendo la gonioscopía (124,125) que, aparte de facilitar la visualización de los 360° del ángulo, permite su evaluación en dinámico. De hecho, en el control del cierre angular concluyeron que la OCT-SA tiene alrededor de un 90% de sensibilidad de detectar cierre angular, confirmado mediante gonioscopía, y una especificidad sobre 80%.

En el presente estudio se analizaron AOD, ARA, TISA y TIA medidas a 500 y 750 μm del EE tanto en PPM como en supraducción. Estas medidas se analizaron, inicialmente, en los 4 cuadrantes: nasal, temporal, superior e inferior, pero, finalmente, se descartaron las medidas del cuadrante superior por las interferencias que producía, en la detección de estructuras, el párpado superior.

5.4.1. VALOR DE ÁNGULO IRIDOCORNEAL EN UNA POSICIÓN DE MIRADA

PPM

Los valores medios obtenidos en este estudio, en PPM (tablas 14-16), fueron mayores que los publicados en otros estudios (84,89). Melese et al. (126) dividió su estudio en dos grupos (ángulo cerrado y ángulo abierto) y analizó AOD y TISA a 500 y 750 μm del EE. Comparando nuestros

resultados con el grupo de ángulo abierto, con una media de edad de $49,1 \pm 14,9$, nuestros valores, tanto de grupo control como de grupo casos, son inferiores en todos los cuadrantes al igual que ocurre cuando los comparamos con el estudio de Liu et al. (127) que valoraron AOD500, TISA500 y TIA en los 4 cuadrantes. No existen referencias previas de los parámetros del ángulo según la severidad de la patología.

Inicialmente se analizó el eje horizontal: cuadrantes nasal y temporal. En ninguno de los dos cuadrantes, en PPM, hubo diferencias significativas entre grupos, ni siquiera atendiendo a la severidad, sólo existía una cierta tendencia a que ARA750 y TISA750 fueran menores en los casos leves y en los moderados-severos respecto a los controles en el cuadrante temporal (tabla 15), es decir, los parámetros relacionados con las áreas del ángulo reflejaban cierta tendencia a ser más pequeñas en los casos. En el eje vertical (cuadrante inferior) hubo diferencias significativas en TIA500 ($p\text{-valor}=0,027$) y TIA750 ($p\text{-valor}=0,019$) siendo, respectivamente, mayores en 3,15 y 3,489 unidades los leves respecto a los controles, y menores, respectivamente, en 2,459 y 2,615 unidades para los moderados-severos (tabla 16). TISA500, TISA750 y ARA750 siguieron esa tendencia cruzada de valores mayores para los leves y menores para los moderados-severos comparados con el grupo control. En el grupo casos, la muestra diagnosticada de OT leve fue muy inferior (10 casos) que la diagnosticada como OT moderada-severa (51) quizás este hecho podría influir en el resultado.

SUPRADUCCIÓN

Cuando se midieron estos parámetros en mirada superior (tablas 17-19), los parámetros en nasal no resultaron significativos, sin embargo, en el cuadrante temporal, ARA750 y TISA750 fueron significativos; en la comparativa de grupo casos-control se aproximaron al valor umbral de significación al 5% ($p\text{-valor}=0,056$ y $0,061$) y al comparar por grupos de severidad ambos estaban dentro de esos valores de significación

estadística (p -valor=0,033 y 0,038). ARA500 y TISA500 (p -valor=0,024), en el cuadrante temporal, mostraron ser significativos entre grupos de severidad, siendo más pequeños los valores de los moderados-severos que los de leves y grupo control que resultaron ser más similares (tabla 18). En este caso, los parámetros relacionados con las áreas se confirman más estrechas, en PPM sólo se mostró una tendencia, en el caso de los moderados-severos respecto al resto de grupos (los leves y los controles se comportaron de una forma análoga respecto a estos parámetros) cuando el paciente realizaba una mirada superior. También los resultados de este estudio mostraron una tendencia a que el parámetro lineal AOD del ángulo fuera más pequeño para el grupo de moderados-severos que para el resto de los grupos. En el cuadrante inferior, se confirmó que había diferencias significativas (p -valor=0,040 y 0,049) entre grupo caso-control para los parámetros ARA750 y TISA750, como en el cuadrante temporal, y además AOD750 también mostró diferencias significativas entre grupos casos-control (p -valor=0,038), siendo más pequeños estos parámetros para el grupo casos que para el grupo control. Por último, el parámetro angular TIA500 también mostró diferencias significativas entre grupos de severidad siendo más estrecho en el caso de los moderados-severos (tabla 19).

Los parámetros que, en este estudio, se repiten como significativos son ARA750 y TISA750, con más potencia estadística en el cuadrante temporal y cuando el paciente mira hacia arriba (tabla 18). Estudios previos al presente refieren, de forma mayoritaria, como parámetros más relevantes del ángulo para detectar ángulos cerrados a AOD y TISA(84,116,126,128-130). Sólo Shu Liu et al.(127) se refirió a TIA como el valor más fiable para valorar los cambios del ángulo y Lee et al., aparte de TISA500, consideró a ARA500 como un parámetro relacionado de forma significativa con los cambios ángulo y PIO tras cirugía de cataratas. En lo que se refiere a los cuadrantes analizados, Melese et al. concluyeron que el cuadrante inferior era el que poseía mayor sensibilidad para

predecir ángulos cerrados (126), sin embargo, Fei Li et al. se refirieron al cuadrante temporal en el caso de AOD750, Ambos resultados podrían ser concordantes con los resultados de este estudio puesto que ARA y TISA son significativos tanto en el cuadrante temporal como en el inferior. En ambos cuadrantes, en la comparativa por grupos (casos-control), tanto TISA como ARA son menores en el grupo caso respecto al control. Si atendemos a la severidad, el grupo de moderados-severos presentó un valor menor respecto al grupo de leves y al grupo control. En general, los valores del ángulo fueron mayores en el cuadrante temporal e inferior que en el nasal, el hecho de que el ángulo fuera más ancho en estos cuadrantes Fei Li et al. lo ponderaba como mayor significación porque consideraba que su reducción tenía más efecto que aquellos que de partida ya eran más estrechos (118).

5.4.2. CAMBIOS EN EL ÁNGULO IRIDOCORNEAL DE PPM A SUPRADUCCIÓN

Tras estos resultados descriptivos, analizamos qué influencia tiene: la posición de mirada para toda la muestra (efecto posición), el grupo de pertenencia (efecto grupo) y la interacción entre ambos, donde la muestra ya se divide por grupos, (efecto interacción posición-grupo), sobre las variables que estamos estudiando.

Existe efecto posición, para todas las variables analizadas en el eje horizontal (cuadrantes nasal y temporal), es decir, hay cambios significativos en los valores obtenidos cuando el paciente pasa de PPM a supraducción (tablas 25, 35, 27 y 37), siendo el valor en supraducción mayor que en PPM: entre un 18,1% a un 42,5% mayor en el cuadrante nasal y entre un 16,2% a un 36,3% mayor en el cuadrante temporal (tablas 25 y 37). Sin embargo, en el eje vertical (en este caso sólo cuadrante inferior), hay un cambio de pendiente: al valor mayor se da en PPM (entre un 6,7 y un 10%), al analizar los grupos por casos-contróles (tabla 29), en ARA500 y ARA750, AOD 750 y TISA750 (para TISA500 sólo existe esta

tendencia). Si los analizamos por grupos de severidad, sólo presentan esta tendencia ARA500 y ARA750, AOD750 y TISA750,

En el cuadrante nasal no existe ni efecto grupo ni efecto interacción: los valores de los grupos se consideran estadísticamente iguales y el cambio entre posiciones según grupos se consideran con pendiente Paralela lo que implica que el cambio se produce estadísticamente sin significación en este cuadrante (acorde a estudios previos que referían que los cuadrantes con mayor significación son el temporal (118) y el inferior (126)).

En el cuadrante temporal, existe efecto grupo para ARA500, TISA500 de forma estadísticamente significativa (para ARA 750 y TISA750 sólo existe esa tendencia). Se consideran que los valores del grupo caso son menores que los controles lo que implica que, para estas variables, sí existe efecto interacción (tabla 27) siendo la diferencia entre posiciones de mirada más intensa en el grupo control que en el de los casos (para ARA 750 y TISA750 sólo existe esa tendencia). Si desglosamos los resultados según severidad (tabla 37), vemos que los leves se comportan como los controles, por eso no existe efecto grupo en el análisis por severidad, dando un efecto interacción similar para leves y controles (por ejemplo, 40% y 41% respectivamente para TISA500) siendo menos intenso el cambio de posición de mirada para los moderados-severos (por ejemplo, 12% para TISA500). De hecho, en el análisis por grupos de severidad (tabla 37), todos los valores, excepto TIA, muestra efecto interacción siendo la diferencia de valores, entre posiciones de mirada, menos intensa en los moderados-severos que en los leves y controles que se comportan de una forma similar.

En el cuadrante inferior, no existe efecto grupo cuando comparamos los grupos por casos-control, sin embargo, sí existe efecto grupo cuando analizamos los resultados por grupos de severidad para TIA500 y TIA750, ARA750 y TISA750 siendo el grupo de moderado-severo el que presenta promedios más bajos en ambas posiciones. Respecto al efecto

interacción en este cuadrante, sólo TIA500 presenta significación estadística mostrando que sólo en el grupo control se produce variación entre posiciones mientras que en los otros dos grupos no se da (tabla 32). Por el contrario, existe una tendencia a que en TIA750 se inviertan valores para controles (aumentando en supraducción) que para casos (disminuyendo en supraducción).

En resumen, los cuadrantes que proporcionan más nivel de significación, al dividir la muestra por grupos de severidad, son: temporal e inferior. Respecto a los efectos (tabla 61):

Posición: pendiente positiva, valores mayores en supraducción, para los parámetros con significación en el eje horizontal.

Grupo: valores menores en el grupo caso, en los parámetros con significación, en el cuadrante temporal y, según severidad, menores en el grupo de los moderados-severos en el cuadrante inferior en los parámetros con significación estadística. Este hecho implica que, al dividir la muestra por grupos de severidad, los leves se comportan de forma similar a los moderados-severos y sólo se produce efecto grupo en el cuadrante inferior.

Interacción: en el cuadrante temporal, existe menor intensidad de cambio entre los valores del grupo de moderados-severos cuando cambian de posición de mirada que en el grupo control y en el leve. En el cuadrante inferior, existe mayor intensidad de cambio en el grupo control y en el grupo de moderado-severo y en el leve no se da.

PARÁMETRO	EFECTO	LINEAL									DE ÁREAS									ANGULAR								
		AOD500			AOD750						ARA500			ARA750			TISA500			TISA750			TIA500			TIA750		
		N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I	N	T	I
POSICIÓN	+	√			√	√		√	√		√	√		√	√		√	√		√	√		√	√		√	√	
							√			√			√			√			~			√						
GRUPO	>								√			~			√			~			~							
									C			C			√			C			C							
GRUPO * POSICIÓN	+														√						~			√			√	
															M						M			M			M	
GRUPO * POSICIÓN	-																											
			√			√			√			√			√			√			√			C			C	
GRUPO * POSICIÓN																												
			M			M			M			M			M			M			M							

Tabla 61. Resumen de resultados de los parámetros del ángulo iridocorneal analizados por cuadrantes y por efecto grupo, posición e interacción.

Cuadrantes: N: nasal T: temporal I: inferior

√: estadísticamente significativo por p-valor ≤ 0,05 ~: tendencia estadística por aproximación al umbral de p-valor=0,1.

POSICIÓN: pendiente que existe entre los valores de PPM y supraducción.

Pendiente +/-: valor aumenta/disminuye en supraducción.

GRUPO: altura de las líneas que indican el valor de la variable.

Altura >/<: valor aumenta para el grupo C(control), L (leve), M(Moderado-Severo)

GRUPO *POSICIÓN: cambio entre posiciones de mirada según severidad.

Grupo*Posición =/≠: el valor promedio no cambia según el grupo/ el valor aumenta o disminuye para el grupo C (control), L (leve), M-S (Moderado-Severo)

5.5. MOE

La medida de la excursión de los músculos extraoculares es un valor importante en el control de la OT pues cuantifica la restricción de las ducciones y permite evaluar si hay cambios en el tiempo (98,99).

El sistema CAS, es un sistema de puntuación validado que se utiliza como herramienta para evaluar la actividad de la orbitopatía según los signos de inflamación existentes (46). Entre otros, evalúa la disminución de la motilidad considerándose como significativos cambios mayores de 8° en cualquier dirección en las visitas de seguimiento.

La severidad o gravedad de la patología se ha clasificado, por el sistema EUGOGO, como OT leve, moderada-severa y amenazante para la vista basada en una combinación de características (2) entre ellas la diplopía.

La diplopía aparece debido a la inflamación y engrosamiento de los músculos extraoculares y suele ser el RI el que está con mayor frecuencia afectado.

En nuestro estudio evaluamos la excursión de los MOE mediante el perímetro Goldmann para los 6 músculos extraoculares y el sumatorio de los mismos (UFOFsuma). La excursión del músculo RI fue significativamente menor en los pacientes con OT con un valor medio de $71,776^\circ$ ($67,834^\circ - 75,718^\circ$) comparado con los controles con un valor medio de $78,560^\circ$ ($75,114^\circ - 82,007^\circ$) (tabla 12). Sin embargo, al realizar el análisis por grupos de severidad fue la extensión del recto inferior mayor en el subgrupo de casos moderado-severo resultando $81,984^\circ$ ($77,543^\circ - 76,390^\circ$) y menor en los leves con una excursión de $75,091^\circ$ ($64,253^\circ - 67,390^\circ$) en comparación con el grupo control con $78,538^\circ$ ($78,538^\circ - 71,980^\circ$) (tabla 13). Su antagonista, el RS, no mostró diferencias significativas entre grupos casos-control ni por grupos de severidad aunque el valor del RS en el grupo de moderados-severos fue inferior con un valor de $51,291^\circ$ ($45,477^\circ - 57,104^\circ$) respecto a los leves con $52,944^\circ$ ($47,036^\circ - 58,851^\circ$) y respecto a los controles con $55,945^\circ$ ($52,687^\circ - 59,203^\circ$) (tabla 13). Este hecho es concordante con la ley de Sherrington en el que los músculos actúan como una pareja de músculos agonista-antagonista con inervación recíproca. Por este motivo, Goldstein (131) pensó que la limitación para realizar la mirada superior, que comúnmente presentan los pacientes con OT, estaba más relacionada con una debilidad del RS que con una restricción del RI. Asimismo, en la revisión que hizo Henry S. Metz sobre los factores restrictivos en los estrabismos, resaltó que, frecuentemente, cuando la parálisis afecta a un músculo recto causando una desviación de gran ángulo, suele producirse una contractura secundaria del músculo antagonista (132).

Sung et al. (133) que midieron las medias de las ducciones con Goldmann en dos ejes ($113,2^\circ \pm 14,1^\circ$ en el eje horizontal y $105,8^\circ \pm 12,5^\circ$ en el vertical), obtuvieron resultados similares a los de nuestro estudio (comparándolos

con nuestro grupo control) pero ambos fueron mayores que los publicados por otros estudios previamente (95,97,98,100), tanto a nivel individual del músculo como en el sumatorio. Una posible explicación de estas discrepancias podría ser el método de evaluación elegido: objetivo o subjetivo. En nuestro caso y en los de Sung et al., fueron los pacientes los que indicaron cuándo dejaban de ver el estímulo de fijación (subjetivo), sin embargo, en los estudios presentados por Gerling et al. (95) y Mourits et al. (98) era el observador quién anotaba el punto final de la ducción a través de la mira de perímetro Goldmann (objetivo). Dolman y colaboradores (134) compararon ambos métodos concluyendo que las medidas subjetivas eran entre 5° a 10° mayores que las objetivas usando el perímetro Goldmann.

En cualquier caso, aunque las medias medidas no sean iguales, siguen una relación similar de proporción en el eje vertical (RI/RS) con un valor de proporción de 1,4 para los controles de nuestro estudio y un valor de 1,56 para el rango de edad de 40-49, en el estudio de Haggerty et al. (97) y de 1,54 para el estudio de Gerling et al. (95) . El grupo de leves de nuestro estudio siguió esta relación con un valor de 1,42 sin embargo, el valor de proporción de los moderados-severos fue superior (1,6) reflejando una mayor diferencia entre la capacidad de elevación (menor) que la de depresión (mayor) respecto a los otros grupos probablemente por la mayor afectación del RI en este grupo de severidad.

Shaw et al. (135) ya reflejaron en su estudio esta proporción mayor de la depresión respecto la elevación y se plantearon cuál era el nivel de hipoacción del RS que entraba dentro de rangos de normalidad: concluyendo que la mayoría de adultos jóvenes tienen pequeños grados de hipoactividad del RS bilateral que se consideran normales, y, debido a que sólo incluyeron a población joven en su estudio, valoraron si la edad afectaba a su valor: argumentaron que no había estudios concluyentes puesto que algunos abogaban por la influencia de la edad (136) y otros reportaban lo contrario(97).

5.6. INTERACCIÓN ENTRE VARIABLES

5.6.1. ACV, PIO Y ÁNGULO IRIDOCORNEAL

La primera vez que se habló de la relación entre la PIO y el ACV fue a través de Friedenwald (69) en 1937 en la que, a través de la ecuación que formuló, relacionaba la constante de rigidez de la esclera con los cambios de volumen y la PIO. En 1981, Saunders (52) escribió sobre la posible correlación de la PIO y el ACV concluyendo en que mientras la PIO aumenta con la edad, como también señalan Hoffmann et al. (137), el ACV disminuye, como indican Cui et al. (122)

Como Friedenwald, otros autores han utilizado los parámetros biomecánicos de la córnea para el estudio de la PIO y el diagnóstico y control de diferentes enfermedades del ojo (138-142). Añadido a esto, diferentes estudios han utilizado los parámetros de la cámara anterior del ojo, como el ángulo iridocorneal, para relacionar su estructura y configuración con el valor de la PIO (119,137,143,144).

Estudios previos ya han hablado de la utilidad de la PIO como signo diagnóstico en las patologías que presentan restricción oculomotora (52). El mecanismo con el que soportan esta relación se basa en la probable compresión del globo ocular en la órbita a causa de la activación del músculo agonista y la inextensibilidad del músculo antagonista que actuarían como punto de apoyo y presión sobre el globo al realizar el movimiento de ducción (52) (figura 25).

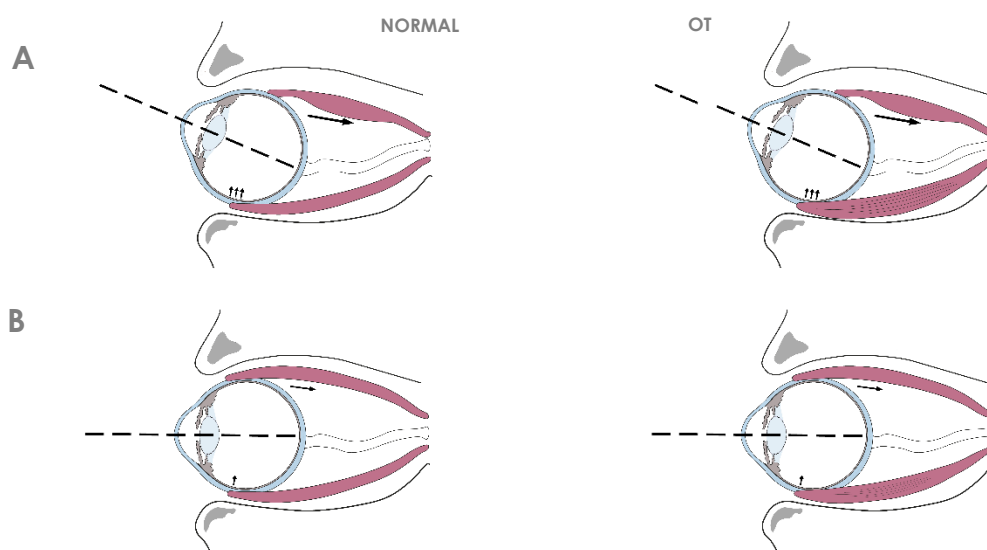


Figura 25. Representación de la fuerza que ejercen los MOE en el globo ocular en Supraducción/PPM (figuras A/B respectivamente). En la columna del paciente con OT, al estar el RI engrosado la presión que ejerce sobre el globo ocular se presupone mayor cuando mira hacia arriba que en un paciente normal.

En nuestro estudio, se ha evaluado si existe relación entre el valor de PIO y ACV y el valor de PIO y la estructura del ángulo iridocorneal en 2 posiciones de mirada (PPM y supraducción).

Las medidas realizadas con el tonómetro de Goldmann y con la OCT-SA se realizaron en las mismas condiciones de luz ya que Xu et al. (145) demostraron mayor correlación entre la PIO y las medidas del ángulo con OCT-SA cuando las condiciones de luz, en la toma de datos, eran las mismas. En esta línea, previamente Leung et al.(146) describieron cómo los valores, tanto de AOD500 como TISA500, fueron significativamente mayores con luz en comparación al valor de esas variables medidas en oscuridad, asociando la miosis inducida por la luz con la ampliación del ángulo.

PPM

En PPM, no existe efecto, con significación estadística (p -valor=0,837), de ACV ni del ángulo iridocorneal (p -valor>0,01) sobre el valor de PIO. De hecho, aunque los resultados de PIO sí son estadísticamente significativos

por grupos (siendo mayor para el grupo moderado-severo), no lo son para para ACV y sólo resultó significativo para los valores del ángulo en el cuadrante inferior.

Sin embargo, sí que existe influencia del ángulo iridocorneal (si contemplamos el valor del factor único que lo representa a nivel global en los tres cuadrantes estudiados) sobre el valor de ACV (tabla 41,43 y 45), de forma que, si aumenta alguno, varios o todos los parámetros del ángulo iridocorneal, aumenta el ACV. En el cuadrante temporal, esta influencia se da en todos los parámetros del ángulo, pero en el cuadrante nasal e inferior tienen significación estadística el parámetro lineal AOD500/750 y el parámetro angular TIA500/750 y, además, en el lado nasal tiene significación estadística el parámetro TISA750. ACV, según Li et al. (118), podría ser una representación simple del conjunto de parámetros del ángulo, con lo que es congruente que exista una correlación positiva entre los valores del ángulo y su volumen en PPM.

SUPRADUCCIÓN

En supraducción, existe efecto sobre PIO de ACV (p -valor=0,006), pero con una correlación inversa: a mayor valor de PIO en esa posición, menor valor de ACV. Este efecto tiene significación estadística al 5% en todos los valores del ángulo en los cuadrantes temporal e inferior y con más potencia estadística, puesto que tienen una significación del 1%, AOD500 y TIA500/750, manteniéndose la misma correlación inversa (tablas 43-46).

En relación con la influencia del ángulo iridocorneal en ACV en mirada superior, se confirma la interrelación entre ambos parámetros, como en PPM, funcionando de la misma forma, pero con un cambio de pendiente mayor que en PPM: cuando uno aumenta el otro también y viceversa (gráfico 16, 18, 20). En el cuadrante temporal, todos los parámetros del ángulo ejercen efecto sobre ACV, en el cuadrante inferior, ejercen efecto todos los parámetros excepto ARA500 y TISA500 y en el cuadrante nasal, lo ejercen todos excepto ARA500/750 y TISA500, De forma

mayoritaria, los parámetros del ángulo α medidos a 750 μm del EE ejercen efecto sobre ACV, los parámetros medidos a 500 μm varían en función del cuadrante examinado.

Nos planteamos como hipótesis que el hecho de que cambie el nivel de significación, entre la relación de ACV-PIO, según la posición de mirada, pueda ir relacionada con dos factores: la rigidez/elasticidad de la esclera y la presión extra que pueda ejercer el recto inferior, en el caso de la OT frente a un paciente sano, en el globo ocular al realizar el cambio de mirada de PPM hacia arriba.

En este sentido, según el estudio de Haefliger et al. (62) y Betzler et al. (59), la subida de PIO se podría considerar un aumento de ultracorto período de tiempo al cambiar de posición de mirada, según la fórmula de Friedenwald (69): la rigidez y el volumen estarían directa e inversamente (respectivamente) relacionados con el cambio de presión.

Respecto al factor de rigidez que avala nuestra hipótesis, varios autores han hablado de la biomecánica del ojo y su influencia en la PIO en pacientes con OT (147-150). Evaluaron la influencia de la histéresis corneal (HC), como una medida de la viscoelasticidad de la córnea (relacionada con el grado de rigidez de la misma), encontrando que estaba disminuida de forma significativa en pacientes con OT pero sus resultados, según el grado de la severidad de la patología, fueron diferentes: Pérez-López et al. (147) y Karabulut et al. (148) concluyeron que no había diferencias entre el grupo leve y el moderado-severo sin embargo, Pandey y Chhabra (150) encontraron reducido de forma significativa el valor de HC en el grupo de moderados-severos frente a los leves, resultados más acordes a los esperados ya que asociaron estos valores más bajos al efecto de la sobreproducción, por parte de los fibroblastos orbitarios en la fase activa de la OT, de citocinas proinflamatorias, como el factor de crecimiento nervioso, que producen alteraciones en las propiedades biomecánicas del ojo y disminuyen la HC. Los valores bajos de HC en la OT son concordantes con el aumento de presión según la

fórmula de Friedenwald si entendemos que a mayor rigidez menor histéresis.

En pacientes normales, Cui et al. (122) relacionaron las propiedades biomécnicas del ojo con el ACV cuyos resultados fueron positivos para PIO y el valor de rigidez de la primera aplanación (SP-A1) de forma que a mayor ACV, valores de PIO y de rigidez más altas. Sin embargo, Nemeth et al. (151) y Hwang et al. (152) no encontraron relación significativa entre HC y ACV.

En relación al segundo factor que soporta nuestra hipótesis, nuestros resultados no muestran asociación entre PIO y ACV en PPM, sin embargo, en supraducción sí que existe asociación significativa entre PIO y ACV pero con relación inversa (relación contraria a la obtenida en pacientes normales en PPM (122) pero congruente con la fórmula de Friedenwald (69)) al igual que le ocurre a la PIO con los valores del ángulo iridocorneal en los cuadrantes temporal (mayoritariamente) y nasal e inferior (sobre todo en los parámetros medidos a 750 μm del EE): a medida que aumenta el valor de PIO, el valor de los parámetros del ángulo disminuyen. Estos resultados podrían ser congruentes con el uso que ha tenido ACV y la estructura del ángulo en la detección de la configuración del ángulo (abierto/cerrado) y su repercusión con los valores de PIO (143,144,153): podría ser que lo que produce un aumento de presión es el menor espacio de volumen donde se encuentra el HA y el estrechamiento del ángulo en uno o varios cuadrantes que dificultaría el drenaje del mismo.

5.6.2. DIFERENCIA DE PIO Y ACV, ENTRE POSICIONES, Y UFOF

Numerosos estudios sobre la OT han versado de cómo afecta la fibrosis y el engrosamiento del recto inferior en la PIO al realizar el movimiento de supraducción. Postulan que la compresión que sufre el globo ocular al realizar la ducción es mayor debido a la afectación del recto inferior reflejándose en un aumento de la PIO cuando se realiza la mirada en vertical (48,51,52,54,64-66,108,154).

Karhanová et al.(57) obtuvieron resultados positivos en la relación de PIO elevada, en pacientes con OT activa, y el incremento de los diámetros de los rectos inferiores y medios. En la misma línea, Wilinsly et al. De (155) demostraron, previamente, que el grosor de los MOE se incrementaba a mayor severidad de la patología.

En este sentido, el grado de afectación de la motilidad de los MOE, al igual que la presencia de diplopía, es importante en la evaluación clínica. En nuestro estudio, medimos la motilidad ocular de los músculos por separado en las 6 direcciones de mirada dónde cada músculo ejerce su acción principal (97) para poder comparar el grado de su excursión global, y por separado, tanto con el cambio de volumen como con el cambio de PIO al pasar de PPM a supraducción.

En este estudio sólo encontramos significación estadística para el RS, en el grupo de moderados-severos, en su relación con los cambios de PIO y ACV entre posiciones de mirada.

Al hilo de este resultado diríamos que el músculo RS presenta, para el grupo de moderados-severos:

- Correlación negativa ($p\text{-valor}=0,016$) con la diferencia de PIO entre posiciones de mirada (Gráfico 21): a menor valor de excursión del RS, mayor diferencia de PIO.
- Correlación positiva ($p\text{-valor}=0,013$) con la diferencia de ACV entre posiciones de mirada (Gráfico 22): a menor valor de excursión del RS, menor valor de diferencia ACV.

Esto podría significar que el RS y RI formarían una pareja de músculos agonista-antagonista, respectivamente, para el movimiento de supraducción, donde el RI, al estar fibrótico y engrosado, actuaría:

1. Como elemento restrictivo del movimiento de supraducción del RS.
2. Como elemento compresivo en el globo ocular en su punto de apoyo.

Consecuentemente, una restricción en la excursión del RS daría como resultado, de forma más acusada, al ser el grupo de moderados-severos el que representa el estado de mayor severidad dentro de nuestro estudio:

- Un aumento de la PIO- como ya describieron konut et al. (68) y Fan et al. (109)
- Una disminución del volumen en supraducción.

En la línea de nuestros resultados, respecto al RI como elemento restrictivo, Li et al. (58) describieron como pacientes con OT que presentaban hipotropía no mostraban PIO elevada en PPM, sin embargo, sí se incrementaba de forma significativa, en comparación con el grupo control, cuando realizaban mirada superior. Estos resultados los basaron en la argumentación, como ya describieron Hiromatsu et al. (156) y Reader et al. (66), de que la compresión del RI sobre el globo ocular es la principal razón del incremento de PIO.

Para entender por qué se produce este aumento de presión ante la aplicación de una fuerza externa, debemos retomar algún principio físico de mecánica de fluidos.

Por el principio de Pascal, la presión recibida en un fluido, entendiendo la misma como la fuerza por unidad de superficie, se reparte por igual a cualquier punto de éste. Eso ocurriría así si consideráramos el globo ocular como una superficie no elástica, pero, estudios ex vivo (157,158) han demostrado que la córnea se comporta como una superficie elástica con carácter no lineal. Es decir, el módulo de elasticidad (módulo de

Young) que presenta la córnea varía en función de la dirección y de la localización: mayor en el área central y paracentral y, circunferencialmente, en el limbo.

Además de la elasticidad, que es una propiedad de los sólidos (en nuestro caso de la córnea), hay que contemplar las propiedades de los fluidos, ya que la cámara anterior está compuesta por el humor acuoso. La viscosidad es la propiedad que permite que un fluido fluya cuando se le aplica una fuerza externa, pero, a diferencia de la elasticidad, no recupera su forma original cuando la fuerza cesa.

A colación de lo anterior, entenderíamos que, ante la compresión del globo ocular, éste se comportaría como un material viscoelástico que sumaría las dos propiedades anteriores: permitiría deformarse, pero, al cesar la fuerza, la vía de relajación y de deformación serían diferentes (figura 26).

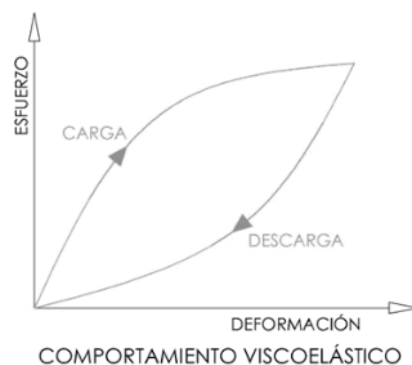


Figura 26. Comportamiento de los materiales viscoelásticos cuando se aplica una fuerza exterior.

Garzón-Alvarado et al. (159) presentaron un modelo computacional para simular cómo se podría comportar el globo ocular ante cargas de presión intraocular concluyendo que tanto el módulo de Young como la localización de los MOE, presentados como puntos de apoyo que restringen los movimientos del globo ocular, eran elementos influyentes en las magnitudes mecánicas de esfuerzo- deformación.

Acerca de la figura del RI como elemento compresivo, hay que entender el volumen calculado por el CASIA2 como una representación de la CA

en 3 dimensiones (figura 27) en la que, al recibir la compresión de los rectos, el volumen, según nuestros resultados, se disminuye teniendo que concentrarse el mismo humor acuoso que estaba en la CA en un espacio más reducido, estrechándose los ángulos y generando un aumento de PIO.

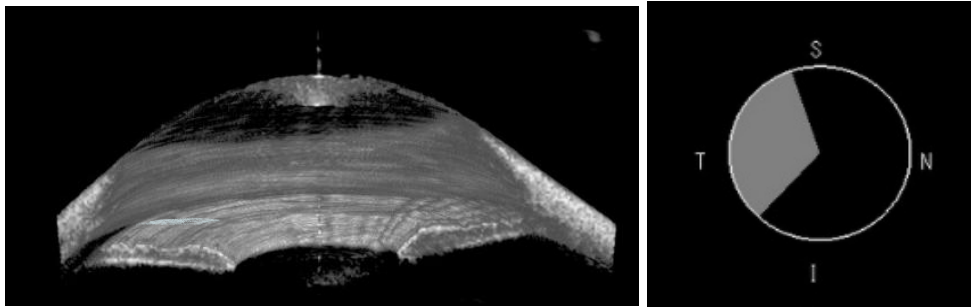


Figura 27. Imagen 3D extraída de CASIA en la que se representa cómo con la rotación de 360° de la CA, alrededor de los 4 cuadrantes, se calcula el volumen de la misma.

Este efecto de aumento de presión podría ser el reflejo de la fase de esfuerzo que reduce el volumen, estrecha el ángulo y aumenta la PIO en el movimiento de supraducción pero que volvería a su estado de normalidad, en PPM, siendo el reflejo de la fase de descarga al liberarse de los dos efectos que produce el RI: restricción del RS y compresión del globo ocular, y su reflejo en el RS, en los casos más severos de la patología, de aumento de la PIO y disminución de la ACV al intentar mirar hacia arriba (eje de acción principal del RS) confirmándose la fórmula modificada de Friendwald en la que, con una constante de rigidez, un aumento en el cambio de presión está relacionada con una disminución en el cambio de volumen.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES

Tras el análisis de nuestro estudio, según los objetivos planteados, podemos concluir en los siguientes puntos:

CONCLUSIÓN 1.

Los pacientes con OT muestran influencia del cambio de posición de mirada (efecto posición), de PPM a supraducción, en los siguientes parámetros:

- **PIO:** su valor aumenta en supraducción un 29,8%. La variación de PIO para casos y controles se produce de forma similar, aunque existe una tendencia a que la diferencia de PIO entre posiciones de mirada sea más acusada en los casos.
- **ACV:** su valor aumenta en supraducción un 9,6%. El aumento de ACV entre posiciones de mirada es más acusado en los casos con un porcentaje de aumento del 12,5% frente a un 6% para los controles.
- **Parámetros del ángulo iridocorneal:** en el eje horizontal se produce un aumento de los valores lineales (AOD), de área (ARA, TISA) y del ángulo (TIA) tanto a 500 como a 750 micras del EE. Aumentando entre un 18,2% a un 42,5% en el cuadrante nasal y entre un 16,2% a un 36,3% en el cuadrante temporal. Sin embargo, en el eje vertical se produce un descenso de estos valores entre un 6,7% y un 10%.

CONCLUSIÓN 2.1.

Los pacientes con OT muestran influencia del grupo de severidad al que pertenecen al realizar el cambio de mirada de PPM a supraducción (efecto interacción posición-grupo), en los siguientes parámetros:

- **PIO:** el valor de la PIO es mayor para el grupo de moderados-severos en ambas posiciones (PPM y supraducción). Al cambiar de PPM a supraducción, sólo existe esa tendencia de presentar la mayor diferencia de PIO entre posiciones para moderados- severos.

- **ACV:** aunque los promedios de aumento de ACV se consideran iguales estadísticamente al cambiar de posición de mirada, este aumento en el volumen se produce de forma menos intensa para el grupo de moderados-severos que para el grupo control y el grupo leve.

- **Parámetros del ángulo iridocorneal:** los que proporcionan mayor nivel de significación son el cuadrante temporal e inferior.

(cuadrante temporal): todos los valores, excepto TIA, muestran efecto interacción siendo la diferencia de valores entre posiciones de mirada menos intensa en los pacientes moderados-severos que en los controles y los leves que tienen un comportamiento similar.

(cuadrante inferior): sólo presenta efecto interacción los parámetros angulares TIA500 y TIA750 siendo el grupo de moderados-severos el que presenta valores más bajos.

CONCLUSIÓN 2.2.

- Según lo esperado por la afectación de la severidad de la patología, es mayor el valor de excursión del RI en los moderados-severos que en el resto de los grupos.
 - En el grupo de moderados-severos, debido a la acción de la pareja agonista- antagonista que forma con el RS-RI en supraducción, la relación que existe entre el valor de excursión del RS y la diferencia de PIO, entre PPM y supraducción, es negativa.
 - Sin embargo, la relación que existe entre el valor de excursión del RS y la diferencia de ACV, entre PPM y supraducción, es positiva.
-
- Por lo tanto, este estudio demuestra que, **en el caso de los moderados-severos, el RI actúa de elemento restrictivo del RS**, en el movimiento de supraducción, produciendo un aumento en el factor de cambio de la PIO, entre PPM y supraducción, y **como elemento compresivo**, del globo ocular, provocando una disminución del factor de cambio de ACV y de los parámetros del ángulo iridocorneal, tornándose más estrechos respecto a los otros grupos estudiados (pacientes sanos y pacientes con severidad leve).
-

CAPÍTULO 7

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deberían considerarse para posibles estudios futuros.

En primer lugar, existe una diferencia significativa de edad entre los pacientes de los grupos casos ($49,66 \pm 10,32$) y los del grupo control ($43 \pm 10,63$). Aunque clínicamente estos pacientes no presentan diferencias por edad, en este estudio tuvimos que modular la estadística teniendo en cuenta este factor para no inducir un error en los cálculos.

En segundo lugar, tras el reclutamiento de los casos, se observó que los pacientes que acudieron a nuestra consulta, para revisión de la patología, se encontraban de forma mayoritaria en estado de severidad moderado-severo con lo que la muestra de leves se quedó muy pequeña (10) en comparación con el grupo control (45) y el grupo de moderados-severos (52). En futuras investigaciones, sería conveniente ampliar la muestra del grupo de leves para que los resultados pudieran ser comparables con el resto de los grupos y los resultados pudieran ser más representativos.

A pesar de estas limitaciones, según el conocimiento del autor de este trabajo, es el primer estudio que relaciona de forma objetiva los cambios volumétricos del ojo, la estructura del ángulo iridocorneal y los cambios de PIO al realizar un movimiento de supraducción en paciente con OT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European journal of endocrinology* 2008 Mar;158(3):273-285.
2. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med* 2022 -11;292(5):692-716.
3. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12(1):72.
4. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 -04;98(4):1443-1449.
5. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015 -11;99(11):1531-1535.
6. Oeverhaus M, Winkler L, Stähr K, Daser A, Bechrakis N, Stöhr M, et al. Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy - a ten-year tertiary referral center analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1160172.
7. René C. Update on orbital anatomy. *Eye (Lond)* 2006 -10;20(10):1119-1129.

8. Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, Brennan MD, Jackson IT. Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1985 -07;145(1):149-154.
9. Gospe Iii SM, Tariq Bhatti M. *Orbital Anatomy*.
10. Perea J. CAPÍTULO 2. FISIOLÓGÍA MOTORA 1ª PARTE. Estrabismos; 2006.
11. Venki Sundaram, Allon Barsam, Amar Alwitry, Peng Khaw. *Orbit. Training in Ophthalmology*. 2nd ed.: OUP Oxford; 2016.
12. Horn AKE, Leigh RJ. The anatomy and physiology of the ocular motor system. *Handb Clin Neurol* 2011;102:21-69.
13. Hwang K, Shin YH, Kim DJ. Conjoint fascial sheath of the levator and superior rectus attached to the conjunctival fornix. *J Craniofac Surg* 2008 -01;19(1):241-245.
14. Haładaj R. Normal Anatomy and Anomalies of the Rectus Extraocular Muscles in Human: A Review of the Recent Data and Findings. *Biomed Res Int* 2019;2019:8909162.
15. Kono R, Poukens V, Demer JL. Superior oblique muscle layers in monkeys and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 -08;46(8):2790-2799.
16. Demer JL, Oh SY, Clark RA, Poukens V. Evidence for a pulley of the inferior oblique muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 -09;44(9):3856-3865.
17. Miller JM. Functional anatomy of normal human rectus muscles. *Vision Res* 1989;29(2):223-240.
18. Section 6: Amblyopia, strabismus and eye movements. In: Hoyt CS, Taylor D, editors. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus (Fourth Edition)* London: W.B. Saunders; 2013. p. 1068-1101.

19. Spencer RF, Porter JD. Biological organization of the extraocular muscles. *Prog Brain Res* 2006;151:43-80.
20. Bruenech JR, Kjellevold Haugen IB. How does the structure of extraocular muscles and their nerves affect their function? *Eye (Lond)* 2015 -02;29(2):177-183.
21. Shumway CL, Motlagh M, Wade M. Anatomy, Head and Neck, Eye Inferior Rectus Muscle. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
22. Shumway CL, Motlagh M, Wade M. Anatomy, Head and Neck, Eye Superior Rectus Muscle. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
23. Tsuda H, Tanaka K. Clinico-anatomical analysis of the fibers to the inferior rectus muscle in the oculomotor fascicles. *Intern Med* 2012;51(15):2031-2034.
24. Demer JL. Compartmentalization of extraocular muscle function. *Eye (Lond)* 2015 -02;29(2):157-162.
25. Johnson MS, Christiansen SP, Rath PP, Watanabe TM, Merten G, Bothun ED, et al. Anterior ciliary circulation from the horizontal rectus muscles. *Strabismus* 2009 Jan-Mar;17(1):45-48.
26. Tweed D, Vilis T. Geometric relations of eye position and velocity vectors during saccades. *Vision Res* 1990;30(1):111-127.
27. Haslwanter T. Mathematics of three-dimensional eye rotations. *Vision Res* 1995 -06;35(12):1727-1739.

28. Porrill J, Warren PA, Dean P. A simple control law generates Listing's positions in a detailed model of the extraocular muscle system. *Vision Res* 2000;40(27):3743-3758.
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000 -10-26;343(17):1236-1248.
30. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12(1):72.
31. Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020 -10;93(4):363-374.
32. Ippolito S, Cusini C, Lasalvia P, Gianfagna F, Veronesi G, Gallo D, et al. Change in newly diagnosed Graves' disease phenotype between the twentieth and the twenty-first centuries: meta-analysis and meta-regression. *J Endocrinol Invest* 2021 -08;44(8):1707-1718.
33. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA* 2015 Dec 15;314(23):2544-2554.
34. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:477-588.
35. Rapoport B, McLachlan SM. The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid* 2007 Oct;17(10):911-922.
36. Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 2016 Jan;142:83-91.

37. Brad Bowling. Kanski. Oftalmología clínica. 8th edition ed. ES: Elsevier; 2016.
38. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. The New England journal of medicine 2010 Feb 25;362(8):726-738.
39. Shan SJC, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. J Neuroophthalmol 2014 Jun;34(2):177-185.
40. Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop, Peter H. L. T. Dysthyroid Optic Neuropathy. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2018;34(4S Suppl 1):S60-S67.
41. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. Clin Endocrinol (Oxf) 2000 -05;52(5):641-646.
42. Pasquali D, Vassallo P, Esposito D, Bonavolontà G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. J Mol Endocrinol 2000 -08;25(1):63-71.
43. Bartley GB. Rundle and his curve. Arch Ophthalmol 2011 -03;129(3):356-358.
44. Chu EA, Miller NR, Grant MP, Merbs S, Tufano RP, Lane AP. Surgical treatment of dysthyroid orbitopathy. Otolaryngol Head Neck Surg 2009 -07;141(1):39-45.
45. Gamblin GT, Harper DG, Galentine P, Buck DR, Chernow B, Eil C. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease--evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. N Engl J Med 1983 Feb 24;308(8):420-424.

46. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997 -07;47(1):9-14.
47. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *Journal of ophthalmology* 2015 Dec 01;2015:249125-16.
48. Kalman R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 1998 Jul;82(7):754-757.
49. He J, Wu Z, Yan J, Yang H, Mao Y, Ai S, et al. Clinical analysis of 106 cases with elevated intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy. *Yan Ke Xue Bao* 2004 -03;20(1):10-14.
50. WESSELY K. Discussion of Hertel E.. Weiterer beitrage zur lehre von augendruck.: *Ber Dtsch Ophthalmol Ges*; 1918. p. 80-81.
51. Norris JH, Ross JJ, Kazim M, Selva D, Malhotra R. The effect of orbital decompression surgery on refraction and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Eye (London, England)* 2012 Apr;26(4):535-543.
52. Saunders RA, Helveston EM, Ellis FD. Differential intraocular pressure in strabismus diagnosis. *Ophthalmology* 1981 Jan;88(1):59-70.
53. Behrouzi Z, Rabei HM, Azizi F, Daftarian N, Mehrabi Y, Ardesliri M, et al. Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J Glaucoma* 2007;16(4):358-362.
54. Ohtsuka K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1997 -10;124(4):570-572.

55. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol* 2000 -05;129(5):613-617.
56. Cockerham KP, Pal C, Jani B, Wolter A, Kennerdell JS. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology* 1997 -06;104(6):914-917.
57. Karhanová M, Kalitová J, Kovář R, Schovánek J, Karásek D, Čivrný J, et al. Ocular hypertension in patients with active thyroid-associated orbitopathy: a predictor of disease severity, particularly of extraocular muscle enlargement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022 -12;260(12):3977-3984.
58. Li X, Bai X, Liu Z, Cheng M, Li J, Tan N, et al. The Effect of Inferior Rectus Muscle Thickening on Intraocular Pressure in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Ophthalmol* 2021;2021:9736247.
59. Betzler BK, Young SM, Sundar G. Intraocular Pressure and Glaucoma in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2022 May-Jun 01;38(3):219-225.
60. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Deramo V, Sergott RC, Smith AF. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 2001 -01;108(1):145-150.
61. Kotecha A, Lim S, Garway-Heath D. Tonometry and Intraocular Pressure Fluctuation. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, editor. *Glaucoma, Medical Diagnosis & Therapy*; 2009. p. 103-113.

62. Haefliger IO, von Arx G, Pimentel A-. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010 -04;227(4):292-293.
63. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996 Mar;121(3):284-290.
64. Nardi M, Bartolomei MP, Romani A, Barca L. Intraocular pressure changes in secondary positions of gaze in normal subjects and in restrictive ocular motility disorders. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(1):8-10.
65. Zappia RJ, Winkelman JZ, Gay AJ. Intraocular pressure changes in normal subjects and the adhesive muscle syndrome. *Am J Ophthalmol* 1971 Apr;71(4):880-883.
66. Reader AL. Normal variations of intraocular pressure on vertical gaze. *Ophthalmology* 1982 -09;89(9):1084-1087.
67. Spierer A, Eisenstein Z. The Role of Increased Intraocular Pressure on Upgaze in the Assessment of Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1991 Oct;98(10):1491-1494.
68. Konuk O, Onaran Z, Ozhan Oktar S, Yucel C, Unal M. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2009 Nov;247(11):1555-1559.
69. Friedenwald JS. Contribution to the Theory and Practice of Tonometry - ScienceDirect. *Am J Ophthalmol* 1937(20):985-1024.

70. Greenfield DS. Glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure. *J Glaucoma* 2000 Apr;9(2):190-194.
71. Manor RS, Kurz O, Lewitus Z. Intraocular pressure in endocrinological patients with exophthalmos. *Ophthalmologica* 1974;168(4):241-252.
72. Cant JS, Wilson TM. The ocular and orbital circulations in dysthyroid ophthalmopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1974 Jul;94(2):416-429.
73. Goldmann H. [Out-flow pressure, minute volume and resistance of the anterior chamber flow in man]. *Doc Ophthalmol* 1951;5-6:278-356.
74. Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S. Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 1993 -05;100(5):643-650.
75. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975 -04;79(4):557-566.
76. De Venecia G, Davis MD. Diurnal variation of intraocular pressure in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963 -06;69:752-757.
77. Katavisto M. THE DIURNAL VARIATIONS OF OCULAR TENSION IN GLAUCOMA. *Acta Ophthalmol Suppl* 1964:SUPPL 78:1-130.
78. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 -07;48(7):3026-3031.
79. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44(5):367-408.

80. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Central corneal thickness is not related to anterior scleral thickness or axial length. *J Glaucoma* 2006 - 06;15(3):190-194.
81. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005 -01;31(1):146-155.
82. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, Beiser JA, Miller JP, Kass MA. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012 -03;119(3):437-442.
83. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38(1):1-30.
84. Chansangpetch S, Nguyen A, Mora M, Badr M, He M, Porco TC, et al. Agreement of Anterior Segment Parameters Obtained From Swept-Source Fourier-Domain and Time-Domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2018 Mar 1;59(3):1554-1561.
85. Ang M, Baskaran M, Werkmeister RM, Chua J, Schmidl D, Aranha dos Santos V, et al. Anterior segment optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018 Sep;66:132-156.
86. Qiao Y, Tan C, Zhang M, Sun X, Chen J. Comparison of spectral domain and swept source optical coherence tomography for angle assessment of Chinese elderly subjects. *BMC Ophthalmol* 2019 -07-08;19(1):142.
87. Tomey Corporation, Ver.1. CASIA2 Application Manual.
88. Ho S, Baskaran M, Zheng C, Tun TA, Perera SA, Narayanaswamy AK, et al. Swept source optical coherence tomography measurement of the iris-

trabecular contact (ITC) index: a new parameter for angle closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 Apr;251(4):1205-1211.

89. Xu BY, Mai DD, Penteado RC, Saunders L, Weinreb RN. Reproducibility and Agreement of Anterior Segment Parameter Measurements Obtained Using the CASIA2 and Spectralis OCT2 Optical Coherence Tomography Devices. *Journal of glaucoma* 2017 Nov;26(11):974-979.

90. Mak H, Xu G, Leung CK. Imaging the iris with swept-source optical coherence tomography: relationship between iris volume and primary angle closure. *Ophthalmology* 2013 Dec;120(12):2517-2524.

91. Koprowski R, Nowińska A, Wylęgała E, Wróbel Z. A new algorithm and problems in automatic anterior eye chamber volume determining. *Computers in Biology and Medicine* 2014;52:144-152.

92. Yasuno Y, Madjarova VD, Makita S, Akiba M, Morosawa A, Chong C, et al. Three-dimensional and high-speed swept-source optical coherence tomography for in vivo investigation of human anterior eye segments. *Opt Express* 2005 Dec 26;13(26):10652-10664.

93. Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T. Repeatability and reproducibility of anterior chamber volume measurements using 3-dimensional corneal and anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2011 -03;37(3):461-468.

94. Chansangpetch S, Nguyen A, Mora M, Badr M, He M, Porco TC, et al. Agreement of Anterior Segment Parameters Obtained From Swept-Source Fourier-Domain and Time-Domain Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018 03 01;59(3):1554-1561.

95. Gerling J, Lieb B, Kommerell G. Duction ranges in normal probands and patients with Graves' ophthalmopathy, determined using the Goldmann perimeter. *Int Ophthalmol* 1998 1997;21(4):213-221.
96. Steel DH, Hoh HB, Potts MJ, Harrad RA. Uniocular fields of fixation in thyroid eye disease. *Eye (Lond)* 1995;9 (Pt 3):348-351.
97. Haggerty H, Richardson S, Mitchell KW, Dickinson AJ. A modified method for measuring uniocular fields of fixation: reliability in healthy subjects and in patients with Graves orbitopathy. *Arch Ophthalmol* 2005 Mar;123(3):356-362.
98. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Measuring eye movements in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1994 Aug;101(8):1341-1346.
99. Gorman CA. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998 Jun;8(6):539-543.
100. Bjerre, A. and Baldwin, L. Comparison of the uniocular field of fixation assessed objectively and subjectively using the Goldmann perimeter. . *British and Irish Orthoptic Journal*, 9 2012:49-54.
101. Leong SC, White PS. Outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy (Graves' disease). *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 -02;18(1):37-43.
102. Fishman DR, Benes SC. Upgaze intraocular pressure changes and strabismus in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1991 Sep;11(3):162-165.
103. Cheng H, Perkins ES. Thyroid disease and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1967 Aug;51(8):547-553.

104. Perros P, Kendall-Taylor P. Pathogenetic mechanisms in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Intern Med* 1992 Mar;231(3):205-211.
105. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Deramo V, Sergott RC, Smith AF. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 2001;108(1):145-150.
106. Kikkawa DO, Cruz RC, Christian WK, Rikkers S, Weinreb RN, Levi L, et al. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003 Apr;135(4):427-431.
107. N. Montaña. Estimadores robustos para el vector de medias y la matriz de varianzas y covarianzas de vectores aleatorios multivariados. Escuela Superior Politécnica del Litoral.; 2009.
108. Gomi CF, Yates B, Kikkawa DO, Levi L, Weinreb RN, Granet DB. Effect on Intraocular Pressure of Extraocular Muscle Surgery for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2007;144(5):654-657.e2.
109. Fan S, Zeng P, Li Z, Wang J, Liang J, Liao Y, et al. The Clinical Features of Graves' Orbitopathy with Elevated Intraocular Pressure. *J Ophthalmol* 2021;2021:9879503.
110. Lee DA, Brubaker RF, Ilstrup DM. Anterior chamber dimensions in patients with narrow angles and angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984 -01;102(1):46-50.
111. Behndig A, Markström K. Determination of the aqueous humor volume by three-dimensional mapping of the anterior chamber. *Ophthalmic Res* 2005;37(1):13-16.

112. Johnson SB, Coakes RL, Brubaker RF. A simple photogrammetric method of measuring anterior chamber volume. *Am J Ophthalmol* 1978 -04;85(4):469-474.

113. Fontana ST, Brubaker RF. Volume and depth of the anterior chamber in the normal aging human eye. *Arch Ophthalmol* 1980 -10;98(10):1803-1808.

114. Alonso RS, Ambrósio Junior R, Paranhos Junior A, Sakata LM, Ventura MP. Glaucoma anterior chamber morphometry based on optical Scheimpflug images. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73(6):497-500.

115. Dabasia PL, Edgar DF, Murdoch IE, Lawrenson JG. Noncontact Screening Methods for the Detection of Narrow Anterior Chamber Angles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 -06;56(6):3929-3935.

116. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Grewal SPS. Comparison of Scheimpflug imaging and spectral domain anterior segment optical coherence tomography for detection of narrow anterior chamber angles. *Eye (Lond)* 2011 -05;25(5):603-611.

117. Kurita N, Mayama C, Tomidokoro A, Aihara M, Araie M. Potential of the pentacam in screening for primary angle closure and primary angle closure suspect. *J Glaucoma* 2009 -09;18(7):506-512.

118. Li F, Zhou R, Gao K, Jin L, Zhang X. Volumetric parameters-based differentiation of narrow angle from open angle and classification of angle configurations: an SS-OCT study. *Br J Ophthalmol* 2020 -01;104(1):92-97.

119. Wu R, Nongpiur ME, He M, Sakata LM, Friedman DS, Chan Y, et al. Association of narrow angles with anterior chamber area and volume

measured with anterior-segment optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2011 -05;129(5):569-574.

120. Tañá-Rivero P, Ruiz-Mesa R, Aguilar-Córcoles S, Tello-Elordi C, Ramos-Alzamora M, Montés-Micó R. Lens-vault analysis and its correlation with other biometric parameters using swept-source OCT. *J Optom* 2022;15(1):88-99.

121. Lee RY, Chon BH, Lin S, He M, Lin SC. Association of Ocular Conditions with Narrow Angles in Different Ethnicities. *Am J Ophthalmol* 2015 September 1;160(3):506-515.e1.

122. Cui X, Yang Y, Li Y, Huang F, Zhao Y, Chen H, et al. Correlation Between Anterior Chamber Volume and Corneal Biomechanical Properties in Human Eyes. *Front Bioeng Biotechnol* 2019;7:379.

123. Desmond T, Tran V, Maharaj M, Carnt N, White A. Diagnostic accuracy of AS-OCT vs gonioscopy for detecting angle closure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022 -01;260(1):1-23.

124. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(1):45-50.

125. Craven ER, Chopra V, Goldberg JL, Marion KM, Chen X, Chang C, et al. Comparison of Iridocorneal Angle Assessments in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension Patients: Anterior Segment Optical Coherence Tomography and Gonioscopy. *Clin Ophthalmol* 2022 April 27;16:1301-1312.

126. Melese EK, Chan JD, Blieden LS, Chuang AZ, Baker LA, Bell NP, et al. Determination and Validation of Thresholds of Anterior Chamber Parameters by Dedicated Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2016;169:208-217.
127. Liu S, Yu M, Ye C, Lam DSC, Leung CK. Anterior chamber angle imaging with swept-source optical coherence tomography: an investigation on variability of angle measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 -11-04;52(12):8598-8603.
128. Pekmezci M, Porco TC, Lin SC. Anterior segment optical coherence tomography as a screening tool for the assessment of the anterior segment angle. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40(4):389-398.
129. Wirbelauer C, Karandish A, Häberle H, Pham DT. Noncontact gonimetry with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005 -02;123(2):179-185.
130. Narayanaswamy A, Sakata LM, He M, Friedman DS, Chan Y, Lavanya R, et al. Diagnostic performance of anterior chamber angle measurements for detecting eyes with narrow angles: an anterior segment OCT study. *Arch Ophthalmol* 2010 -10;128(10):1321-1327.
131. Goldstein JE. PARESIS OF SUPERIOR RECTUS MUSCLE ASSOCIATED WITH THYROID DYSFUNCTION. . *Archives of ophthalmology* 1964;72:5-8 .
132. Metz HS. Restrictive factors in strabismus. *Surv Ophthalmol* 1983;28(2):71-83.
133. Sung JY, Park KS, Ku Y, Lee SB, Kim KN, Lee Y. A Novel Technique for Measuring Ocular Duction Ranges. *Transl Vis Sci Technol* 2021 -11-01;10(13):1.

134. Dolman PJ, Cahill K, Czyz CN, Douglas RS, Elner VM, Feldon S, et al. Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study. *Ophthalmology* 2012 - 02;119(2):382-389.
135. Shaw B, Codina C, Toor S. How Much Superior Rectus Underaction is Considered Normal? *Br Ir Orthopt J* ;17(1):20-26.
136. Chamberlain W. Restriction in upward gaze with advancing age. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1970;68:234-244.
137. Hoffmann EM, Aghayeva F, Wagner FM, Fiess A, Nagler M, Münzel T, et al. Intraocular Pressure and Its Relation to Ocular Geometry: Results From the Gutenberg Health Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022 -01-03;63(1):40.
138. Foster PJ, Broadway DC, Garway-Heath DF, Yip JLY, Luben R, Hayat S, et al. Intraocular pressure and corneal biomechanics in an adult British population: the EPIC-Norfolk eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 -10-17;52(11):8179-8185.
139. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang T, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013 -08;120(8):1533-1540.
140. Elham R, Jafarzadehpur E, Hashemi H, Amanzadeh K, Shokrollahzadeh F, Yekta A, et al. Keratoconus diagnosis using Corvis ST measured biomechanical parameters. *J Curr Ophthalmol* 2017 - 09;29(3):175-181.

141. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003 -05;135(5):620-627.
142. Krueger RR. Biomechanical manipulation: the next frontier in corneal refractive surgery. *J Refract Surg* 2009 -10;25(10):837-840.
143. Chong RS, Sakata LM, Narayanaswamy AK, Ho S, He M, Baskaran M, et al. Relationship between intraocular pressure and angle configuration: an anterior segment OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 -03-05;54(3):1650-1655.
144. Lee W, Bae HW, Kim CY, Seong GJ. The change of anterior segment parameters after cataract surgery in normal-tension glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2017;10(8):1239-1245.
145. Xu BY, Burkemper B, Lewinger JP, Jiang X, Pardeshi AA, Richter G, et al. Correlation between Intraocular Pressure and Angle Configuration Measured by OCT: The Chinese American Eye Study. *Ophthalmol Glaucoma* 2018;1(3):158-166.
146. Leung CK, Cheung CYL, Li H, Dorairaj S, Yiu CKF, Wong AL, et al. Dynamic analysis of dark-light changes of the anterior chamber angle with anterior segment OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 -09;48(9):4116-4122.
147. Pérez-López M, Ting DSJ, Lanzagorta-Aresti A, Montolio-Marzo S, Davó-Cabrera J, Cid-García I. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement in different types of Graves' orbitopathy. *Eur J Ophthalmol* 2023 -01;33(1):567-573.

148. Karabulut GO, Kaynak P, Altan C, Ozturker C, Aksoy EF, Demirok A, et al. Corneal biomechanical properties in thyroid eye disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2014 -06;30(6):299-304.
149. Moghimi S, Safizadeh M, Mazloumi M, Hosseini H, Vahedian Z, Rajabi MT. Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Patients With Thyroid Eye Disease Using Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 2016 -03;25(3):269-273.
150. Pandey N, Kaur Chhabra A. Evaluation of corneal biomechanical properties on ocular response analyzer and their correlation with the clinical profile of the patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit* 2021 -06;40(3):193-198.
151. Nemeth G, Szalai E, Hassan Z, Lipecz A, Flasko Z, Modis L. Corneal biomechanical data and biometric parameters measured with Scheimpflug-based devices on normal corneas. *Int J Ophthalmol* 2017;10(2):217-222.
152. Hwang HS, Park SK, Kim MS. The biomechanical properties of the cornea and anterior segment parameters. *BMC Ophthalmol* 2013 -10-02;13:49.
153. Triolo G, Barboni P, Savini G, De Gaetano F, Monaco G, David A, et al. The Use of Anterior-Segment Optical-Coherence Tomography for the Assessment of the Iridocorneal Angle and Its Alterations: Update and Current Evidence. *J Clin Med* 2021 -01-11;10(2):231.
154. Takahashi Y, Nakamura Y, Ichinose A, Kakizaki H. Intraocular pressure change with eye positions before and after orbital decompression for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014 Jan-Feb;30(1):47-50.

155. Willinsky RA, Arenson AM, Hurwitz JJ, Szalai J. Ultrasonic B-scan measurement of the extra-ocular muscles in Graves' orbitopathy. J Can Assoc Radiol 1984 -06;35(2):171-173.
156. Hiromatsu Y, Cadarso L, Salvi M, Wall JR. Significance of cytotoxic eye muscle antibodies in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. Autoimmunity 1990;5(3):205-213.
157. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. J Biomech 1996 -07;29(7):931-942.
158. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. Strip extensiometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. J Biomech Eng 1992 -05;114(2):202-215.
159. Garzón-Alvarado DA, Roa MA, Ramírez AM. Modelado computacional del globo ocular ante cargas de presión intraocular. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas 2008 12;27(3-4):0-0.

ANEXOS

ANEXO I. RESUMEN DE TABLAS DE RESULTADOS

VARIABLES	ANÁLISIS DESCRIPTIVO		ANÁLISIS MULTINIVEL		VARIABLES	REGRESIONES LINEALE
	CASOS-CONTROL	CASOS (SEGÚN SEVERIDAD)- CONTROL	CASOS-CONTROL	CASOS (SEGÚN SEVERIDAD)- CONTROL		
PIO en PPM	Tabla 10__ p.126	Tabla 10__ p.126	Tabla 20__ p.138	Tabla 30__ p.150	PIO Y ACV EN PPM	Tabla 40__ p.162
	Tabla 10__ p.126		Tabla 21__ p.139	Tabla 31__ p.150		
ACV en PPM	Tabla 11__ p.127	Tabla 11__ p.127	Tabla 22__ p.140	Tabla 32__ p.151	PIO Y ACV EN SUPRA	Tabla 41__ p.162
ACV en SUPRA	Tabla 11__ p.127		Tabla 23__ p.140	Tabla 33__ p.151		
MOE	Tabla 12__ p.128	Tabla 13__ p.129			DIFERENCI A PIO PPM- SUPRA CON UFOF	SUMA UFOF
					DIFERENCI A ACV PPM- SUPRA CON UFOF	RECORRIDO UFOF
						SUMA UFOF
					RECORRIDO UFOF	SUMA UFOF
					PIO PPM/SUPRA Y ÁNGULO	NASAL
						TEMPORAL
					ACV PPM/SUPRA Y ÁNGULO	INFERIOR
						NASAL
ÁNGULO IRIDOCORNEAL	Nasal en PPM	Tabla 14__ p.130	Tabla 24__ p.141	Tabla 34__ p.152	PIO PPM/SUPRA Y ÁNGULO	Tabla 42__ p.163
	Nasal en SUPRA	Tabla 17__ p.133	Tabla 25__ p.143	Tabla 35__ p.154		Tabla 43__ p.164
	Temporal en PPM	Tabla 15__ p.131	Tabla 26__ p.144	Tabla 36__ p.155	ACV PPM/SUPRA Y ÁNGULO	Tabla 44__ p.164
	Temporal en SUPRA	Tabla 18__ p.134	Tabla 27__ p.146	Tabla 37__ p.157		Tabla 45__ p.165
	Inferior en PPM	Tabla 16__ p.132	Tabla 28__ p.147	Tabla 38__ p.158	INFERIOR	Tabla 46__ p.166
	Inferior en SUPRA	Tabla 19__ p.135	Tabla 29__ p.149	Tabla 39__ p.161		Tabla 47__ p.167

ANEXO II. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN ACTIVIDAD/SEVERIDAD OT.

Clinical Activity Score (CAS) Mourits et al, 1997		
	Criteria	Score
Symptoms	Spontaneous orbital pain	1
	Pain evoked by a direction of gaze	1
Signs	Eyelid erythema	1
	Eyelid edema	1
	Conjunctival erythema	1
	Chemosis	1
	Inflammation of caruncle or plica	1
Dynamic changes (1-3 months)	Increase in >2mm proptosis	1
	Reduction in eye movement of ≥ 5 degrees	1
	Reduced visual acuity (≥ 1 Snellen chart line)	1
Interpretation	Initial visit: each sign or symptoms presents is given 1 point, cumulative score given out of 7. A score of $\geq 3/7$ = clinically active Follow-up: each sign, symptom and dynamic change is given 1 point, cumulative score is given out of 10. A score of $\geq 4/10$ = clinically active	

Reference: Pumed ID: 2751067

Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L, Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clinical endocrinology. 1997 Jul

EUGOGO Severity Assessment			
	Impact on Life	Risk/benefit of treatment	Clinical features
Mild Graves' orbitopathy	Minor impact on daily life	Insufficient justification for immunosuppression or surgery	• Minor lid retraction (<2mm) • Mild soft tissue involvement • Exophthalmos <3mm (above normal adjusted for race and gender) • Intermittent diplopia or no diplopia • Corneal exposure responsive to lubricants
Moderate-severe Graves' orbitopathy	Not sight-threatening, but impacts daily life	Risks justified for immunosuppression (if active) or surgery (if inactive)	• Lid retraction $\geq 2\text{mm}$ • Moderate or severe soft tissue involvement • Exophthalmos $\geq 3\text{mm}$ above normal adjusted for race and gender • Intermittent or constant diplopia
Sight-threatening Graves' orbitopathy	Sight-threatening	Needs immediate treatment	• DON (dysthyroid optic neuropathy) • Corneal breakdown

Reference: Pubmed ID :2631570

Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC, Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. Journal of ophthalmology. 2015

ANEXO III. APROVACIÓN CEIC



FPNT-CEIB-04 (B)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **Hospital Universitario y Politécnico La Fe**,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **26 de febrero de 2020**, el Proyecto de Investigación:

Título: "ESTUDIO DE LOS CAMBIOS VOLUMÉTRICOS DE LA CÁMARA ANTERIOR Y DE LAS MEDIDAS DEL ÁNGULO IRIDOCORNEAL, EN PACIENTES CON ORBITOPATÍA DE GRAVES, LEVE Y MODERADA-SEVERA."

Nº de registro: 2019-300-1

Versión/fecha de la memoria del proyecto: 29 de enero de 2020

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 2/ 29 de enero de 2020

Versión/fecha de la Hoja de Información al Sujeto Control y Consentimiento Informado: 2/ 29 de enero de 2020

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. MARTA PÉREZ LÓPEZ** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA** como Investigador Principal.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 26 de febrero de 2020

Fdo.: Dra. María Tordera Baviera
Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

ANEXO IV. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ADULTO

Versión: 1	Fecha de la versión: 28-10-19
Investigador Principal: Dra. Marta Pérez López. martaperezoftalmo@gmail.com Unidad de Órbita y Oculoplastia.	
CENTRO: Hospital Universitario y Politécnico La Fe	
Título del proyecto de investigación: Estudio de los cambios volumétricos de la cámara anterior y de las medidas del ángulo iridocorneal, en pacientes con orbitopatía de graves, leve y moderada-severa.	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico la Fe (CEIm La Fe).

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Este estudio incluye pacientes que, como usted, padecen Orbitopatía de Graves. Se incluirán en el estudio solo aquellos pacientes que presenten un grado de severidad leve o moderado severa de la patología y pacientes sanos.

La enfermedad de Graves es una patología multiorgánica de naturaleza autoinmune que afecta de forma primaria a la glándula tiroides y la órbita.

Las manifestaciones orbitarias de la enfermedad de Graves aparecen en un 40-75% de los pacientes y siguen un curso clínico independiente de la disfunción o tratamiento tiroideos.

Numerosos artículos han confirmado que las miopatías restrictivas, como la orbitopatía de Graves, están caracterizadas por una subida de la presión intraocular y que ésta es dependiente de la posición de mirada.

Existen diferentes teorías sobre las posibles causas de este incremento de la PIO en la orbitopatía de graves: el incremento de la presión venosa episcleral resultante de la congestión orbitaria y la obstrucción de la salida venosa, la mayor resistencia del flujo

de la salida trabecular, una predisposición genética ligada al glaucoma, el incremento de deposición de mucopolisacáridos en la malla trabecular, o la restricción y compresión del globo por los músculos rectos fibróticos y engrosados, principalmente el músculo recto inferior y el recto interno.

Esta restricción y engrosamiento de los músculos rectos junto con la baja complianza de la cavidad ósea orbitaria podría explicar la compresión del globo y, por tanto, subida de la PIO en posición superior de mirada. De hecho, estudios previos han demostrado una correlación entre el grado de restricción muscular y el valor ascendente de la PIO en mirada superior, mediante las investigaciones sobre la bajada de la PIO tras la cirugía de estrabismo o la inyección intramuscular de la toxina botulínica A en OG.

Este estudio pretende evaluar los cambios que se producen en la cámara anterior y el ángulo iridocorneal, con la posición primaria y supravversión de la mirada, en pacientes con orbitopatía tiroidea para objetivar si la teoría de la restricción muscular modifica estos parámetros. De forma secundaria, estudiaremos si la gravedad de la orbitopatía tiroidea se relaciona con dichos cambios.

Para poder evaluarán los cambios explicados en el párrafo anterior, se realizará una serie de pruebas que se detallan a continuación:

1. Examen oftalmológico completo:

- Anamnesis.
- Agudeza visual mejor corregida en cada ojo.
- Valoración de la motilidad ocular y la visión binocular.
- Medida de la presión intraocular en posición primaria de mirada y en mirada superior mediante tonómetro de contacto Goldman.
- Biomicroscopía de polo anterior y posterior con evaluación de las papilas ópticas de ambos ojos.
- Exoftalmometría.
- Valoración de la actividad de la patología (CAS).
- Valoración de la severidad de la patología.

2. Valoración de los músculos extraoculares con perímetro de Goldmann (instrumento de medida no invasivo).

3. Valoración de las medidas de la cámara anterior y el ángulo iridocorneal mediante CASIA2 (instrumento de medida no invasivo).

El examen oftalmológico completo será el rutinario para el control de la enfermedad y las pruebas extraordinarias realizadas para este estudio, perimetría de Goldman y medidas con Casia 2, no presentan ningún riesgo para el paciente ya que se tratan de instrumentos de medida no invasivos.

El número de visitas para la realización de medidas del estudio será de 2 ó 3 visitas, pudiendo ampliarse alguna visita más, en caso de ser necesario y, el número mínimo de ojos con orbitopatía tiroidea, examinados e incluidos en este estudio, será de 54.



4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Debe saber que su participación en este estudio puede no aportarle beneficios directos.

5. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, puede contactar con el médico del estudio, el Dra. Marta Pérez López, en el número de teléfono [REDACTED].

6. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) . De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación de datos, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos de la Institución, con quien podrá comunicarse a través del teléfono y/o dirección de correo electrónico: [REDACTED].

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos del promotor [[dirección/link](#)].

7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, en caso de que se hubieran recogido muestras, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables, previamente obtenidas, para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

ANEXO V. CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: Estudio de los cambios volumétricos de la cámara anterior y de las medidas del ángulo iridocorneal, en pacientes con orbitopatía de graves, leve y moderada-severa.

Yo, _____ (nombre y apellidos).

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: Marta Pérez López (nombre del Investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Nombre: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del Investigador

Nombre: _____

Fecha: ____/____/____

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: ☐ **Sí** ☐ **No**

Firma del representante _____ Fecha: ____/____/____ (Nombre, firma y fecha de puño y letra del representante legal)

Firma del investigador: _____ Fecha: ____/____/____

Deseo que me comuniquen la información derivada de las pruebas genéticas realizadas (únicamente para aquellos estudios que incluyan este tipo de pruebas, siempre que estén validadas y que puedan tener relevancia para la salud del paciente): ☐ **Sí** ☐ **No**

Firma del representante _____ Fecha: ____/____/____ (Nombre, firma y fecha de puño y letra del representante legal)

Firma del investigador: _____ Fecha: ____/____/____

