



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

“NUEVOS ESTUDIOS SOBRE LA DENSIDAD
ÓPTICA DE PIGMENTO MACULAR Y SU
RELACIÓN CON FACTORES EVITABLES Y NO
EVITABLES EN MUJERES SANAS”

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad de
Sevilla por:

Marta de la Concepción García Romera

DIRECTORES

ISABEL M. VICARIO ROMERO

MANUEL MELGOSA LATORRE

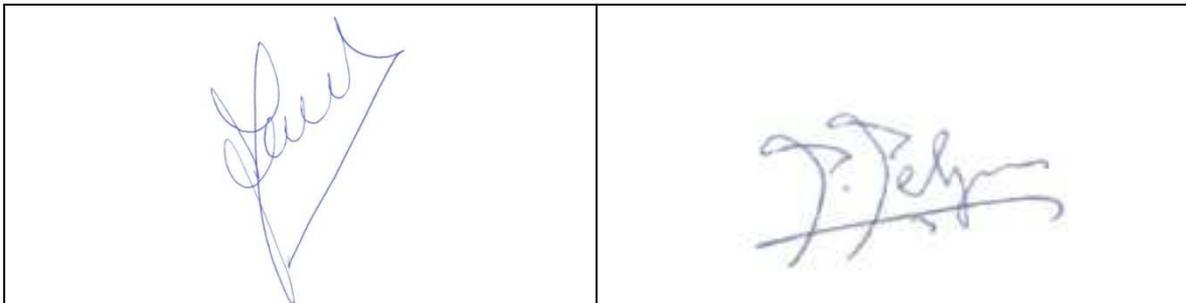
Sevilla 2019



ISABEL M. VICARIO ROMERO, Catedrática de Universidad del Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Sevilla, y MANUEL MELGOSA LATORRE, Catedrático de Universidad del Departamento de Óptica de la Universidad de Granada,

CERTIFICAN: Que la presente Tesis Doctoral titulada “Nuevos estudios sobre la densidad óptica de pigmento macular y su relación con factores evitables y no evitables en mujeres sanas”, ha sido realizada bajo su dirección por Marta de la Concepción García Romera para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla. Y que dicha tesis reúne todos los requisitos académicos y experimentales necesarios para proceder a su presentación y defensa

Sevilla, a 24 de Julio de 2019



Fdo. Isabel M. Vicario Romero

Fdo. Manuel Melgosa Latorre

A mis padres

A mi hermana

*Dale limosna mujer,
que no hay en la vida nada
como la pena de ser
ciego en Granada*

Francisco de Asís de Icaza

ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN	12
I.1 ESTRUCTURAS RETINIANAS	1
I.2 DEGENERACIÓN MACULAR	7
I.3 FACTORES QUE AFECTAN A LA DENSIDAD ÓPTICA DE PIGMENTO MACULAR (DOPM) ...	12
I.3.1 Factores de riesgo no evitables que influyen en la DOPM.....	12
I.3.1.1 Edad.....	12
I.3.1.2 Características oculares.....	13
I.3.1.3 Etnia.....	14
I.3.1.4 Factores genéticos hereditarios	17
I.3.1.5 Enfermedades sistémicas: enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes.....	18
I.3.1.6 Género.....	19
I.3.2 Factores de riesgo evitables / modificables asociados a la degeneración macular.....	20
I.3.2.1 Hábito tabáquico	20
I.3.2.2 Consumo de alcohol.....	23
I.3.2.3 Exposición a la luz.....	24
I.3.2.4 Ejercicio físico.....	27
I.3.2.5 Índice de masa corporal	27
I.4 MEDIDA DE LA DENSIDAD OPTICA DE PIGMENTO MACULAR.....	29
I.4.1 Métodos físicos de medida de la densidad óptica de pigmento macular	29
I.4.1.1 Reflectometría.....	30
I.4.1.2 Autofluorescencia	30
I.4.1.3 Espectroscopia Raman	31
I.4.2 Métodos psicofísicos de medida de DOPM.....	32
I.4.2.1 Sensibilidad umbral espectral	32
I.4.2.2 Color Matching o igualación de color.....	32
I.4.2.3 Medidas basadas en el dicroísmo	33
I.4.2.4 Fotometría de mínimo movimiento y aparente movimiento	33
I.4.2.5 Fotometría heterocromática de parpadeo	34
II OBJETIVOS DE LA TESIS	38

ÍNDICE GENERAL

III MATERIAL Y MÉTODO.....	41
III.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	42
III.2 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y OBTENCIÓN DE DATOS MEDIANTE ENCUESTAS.....	43
III.3 DISPOSITIVOS DE MEDIDA Y METODOLOGÍA	44
III.3.1 Determinación de la DOPM.....	44
III.3.1.1 Fundamento	45
III.3.1.2 Procedimiento	45
III.3.1.3 Interpretación de resultados.....	48
III.3.2 Medición del tamaño pupilar	51
III.3.3 Refracción ocular para detección de ametropías y medida de la agudeza visual. Dominancia ocular motora.....	53
III.3.4 Color de Iris: obtención, procesado y análisis de imágenes digitales	56
III.3.4.1 Obtención imágenes digitales	56
III.3.4.2 Procesado y análisis de las imágenes digitales	57
III.3.4.3 Escalas subjetivas de clasificaciones del color de iris.....	59
III.3.5 Índice de Masa Corporal	60
III.3.6 Adherencia a la dieta mediterránea.....	60
III.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	61
III.4.1 Análisis descriptivo y exploratorio	61
III.4.2 Modelo Lineal General. Análisis de la Varianza (ANOVA)	62
III.4.3 Pruebas no paramétricas	62
III.4.4 Análisis discriminante.....	62
IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN	64
CAPÍTULO 1. MEDIDA DE LA DOPM CON EL INSTRUMENTO MPS II: ESTUDIOS METODOLÓGICOS	65
Sección 1.1. Correlación entre valores de DOPM estimados y absolutos.	68
Sección 1.2. Correlación entre valores de DOPM y sensibilidad central y periférica y sensibilidades mínimas.	73

ÍNDICE GENERAL

Sección 1.3. Efecto del ojo analizado y de la edad sobre el valor de DOPM medida con el MPS II.	78
Sección 1.4. Efecto de la agudeza visual del paciente sobre la medida de DOPM con MPS II.	83
Sección 1.5. Repetibilidad	86
CAPÍTULO 2. FISIOLOGÍA OCULAR Y DOPM.	88
Sección 2.1. Estudio del tamaño pupilar en relación con la DOPM.	91
Sección 2.2. Estudio de la posible relación entre las ametropías esféricas y la DOPM.	98
Sección 2.3. Análisis de la DOPM según la condición de ojos con / sin dominancia motora.	102
CAPÍTULO 3. COLOR DEL IRIS MEDIANTE TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE IMAGEN Y ESTUDIO DE SU RELACIÓN CON LA DOPM.....	104
Sección 3.1 Color objetivo del iris mediante digitalización de imagen y análisis mediante colorimetría triestímulo	111
Sección 3.2 Estudio de las escalas subjetivas de clasificación del color de iris y su relación con los valores objetivos obtenidos por digitalización de imagen.	115
Sección 3.2.1 Relación entre la clasificación subjetiva de Carlenton Coon (174) y las coordenadas de color CIELAB.....	116
Sección 3.2.2 Relación entre la clasificación subjetiva de Mackey et al.(222) y las coordenadas de color CIELAB.....	123
Sección 3.2.3 Estudio de la clasificación de Simionescu et al. (176) y su relación con las medidas de coordenadas CIELAB.	130
Sección 3.3. Nueva clasificación de color de iris	149
Sección 3.4. Color de iris y DOPM.	154
CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL EFECTO DE FACTORES EVITABLES / MODIFICABLES EN LA DENSIDAD DE PIGMENTO MACULAR	162
Sección 4.1 Antecedentes de la población de estudio.....	165
Sección 4.2. Índice de masa corporal.....	166
Sección 4.3. Adherencia a la dieta mediterránea, consumo de frutas y verduras y DOPM.	172
Sección 4.4. Consumo de tabaco y alcohol y DOPM.	181
Sección 4.5. Exposición a luz UV, ejercicio físico y DOPM	188
Sección 4.6. Efecto de la exposición a la luz azul de dispositivos electrónicos sobre la DOPM	198
V CONCLUSIONES	210

ÍNDICE GENERAL

VI BIBLIOGRAFÍA.....	213
VII ANEXOS.....	235
VII 1 Anexos Material y Método.....	245
VII 2 Anexos Capítulo 3.....	254
VII 3 Anexos Capítulo 4.....	259
VII GLOSARIO	272

Resumen de la Tesis:

La degeneración macular es una de las principales causas de ceguera en el mundo. La importancia del pigmento macular como elemento foto – protector está ampliamente reconocida, pues actúa como filtro para las radiaciones nocivas para la retina e impide el acúmulo de sustancias oxidativas en este tejido. En este trabajo se ha profundizado en el estudio de los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) relacionados con factores no evitables, tales como aquellos relacionados con la fisiología del ojo (tamaño pupilar, ametropía, condición de ojo dominante, y color de iris) y evitables o modificables (índice de masa corporal, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de fruta y verdura, ejercicio físico, exposición a luz solar y luz LED).

El estudio se realiza en una población constituida sólo por mujeres sanas mayores de 18 años, en las que no se ha encontrado presencia de cataratas ni de degeneración macular. Se ha realizado un estudio metodológico, evaluando las condiciones óptimas de medida de la DOPM con un MPS II. Para ello se analiza la DOPM en ambos ojos de las voluntarias participantes en el estudio, se toma una imagen digital de sus iris, se toman sus medidas antropométricas, son refraccionadas, y se les hacen varias encuestas para el posterior estudio de sus hábitos de vida (ejercicio físico, alimentación, exposición a radiación UV o uso de dispositivos electrónicos con iluminación LED). El análisis de resultados se lleva a cabo para la población general, mujeres entre 18 y 74 años, y diferenciando por grupos de edad, mujeres jóvenes (media de 23.0 ± 2.3 años) y mujeres adultas (media de 55.0 ± 8.7 años).

Desde el punto de vista metodológico, los resultados obtenidos muestran la necesidad de medir tanto valores estimados como absolutos de DOPM, ya que dichos valores son diferentes significativamente para la población general (18 - 74 años) y para la población de jóvenes (18 - 34 años). Sin embargo, no se ve la necesidad de realizar medidas de DOPM en ambos ojos, pues no existe diferencia significativa en los valores de DOPM entre ellos. Además, la medida de la DOPM con un MPS II no se ve modificada al realizarse con o sin

compensación óptica. Las medidas realizadas con MPS II tienen una alta repetibilidad.

Entre los factores no evitables estudiados el tamaño pupilar y las ametropías afectan a los valores de DOPM. Se observan valores de DOPM menores ($p < 0,05$) en hipermétropes ($> +0,75$) que en miopes y emétopes, en la población de jóvenes. No hay efecto de la dominancia ocular motora sobre los valores de la DOPM en ninguna de las poblaciones estudiadas. Para estudiar la relación entre los valores de DOPM y el color de iris partimos de clasificaciones subjetivas recogidas en la bibliografía (Carleton Coon (1939), Mackey et al. (2011) y Simionesu et al. (2014)) y exploramos su relación con los parámetros colorimétricos CIELAB obtenidos por digitalización de imagen de los iris de las voluntarias. El valor de la DOPM es significativamente más alto en ojos con color de iris más oscuros.

Entre los factores evitables o modificables estudiados, no encontramos relación de la DOPM ni con el IMC, ni con el consumo de tabaco y alcohol. En cambio, el consumo de más de 3 piezas de fruta al día, más tiempo de exposición a la luz del día y realizar más ejercicio físico, en la población de mujeres jóvenes produce valores de DOPM significativamente más elevados, con una tendencia a disminuir al aumentar la exposición a dispositivos electrónicos con pantallas de iluminación LED.

I INTRODUCCIÓN

I.1 ESTRUCTURAS RETINIANAS

La retina es una lámina traslúcida de tejido nervioso que recubre la superficie interior del polo posterior del globo ocular. Herófilo de Caledonia (344-250 a.C.), fue el primero que la describió como una pequeña red, de ahí su nombre derivado del latín “rete” que significa red.

La luz que llega a través de la córnea, cruzando la pupila y el cristalino, en la retina es transformada en un impulso nervioso que sale por el nervio óptico para terminar convirtiéndose en imágenes al llegar al cerebro.

Schultze en 1866 (1) publicó por primera vez una aproximación de las estructuras de la retina, en vigencia en la actualidad. Posteriormente Cajal en 1893 (2) usando el método de tinción de Golgi, recién descubierto, describió en detalle los componentes celulares de la retina. Teniendo en cuenta la estructura retiniana predijo cómo la señal podría pasar de los fotorreceptores de la retina al cerebro.

Histológicamente, la retina está compuesta por tres capas de cuerpos neuronales; capa nuclear externa (cuerpos de los fotorreceptores, conos y bastones), capa nuclear interna (células bipolares, amacrinas, horizontales y de Müller) y la capa de células ganglionares, y dos capas de sinapsis (plexiformes externa e interna) (Figura 1). Los fotorreceptores son células altamente especializadas capaces de convertir la señal luminosa en un impulso nervioso, mediante el proceso de fototransducción. El pigmento visual de los bastones se denomina rodopsina y es muy sensible a bajas intensidades de luz del espectro azul-verde (500 nm de longitud de onda), permitiendo ver en condiciones de luz tenue u oscuridad. Los conos se clasifican en tres tipos según su sensibilidad a diferentes longitudes de onda, determinada por la variedad de la proteína opsina del ftopigmento que contengan; así los picos de sensibilidad máxima son: Conos L 564 nm (Luz roja) - Conos M 533 nm (luz verde) - Conos S 437 nm (luz azul) (Figura 2). La distribución de los fotorreceptores varía a lo largo de la retina.

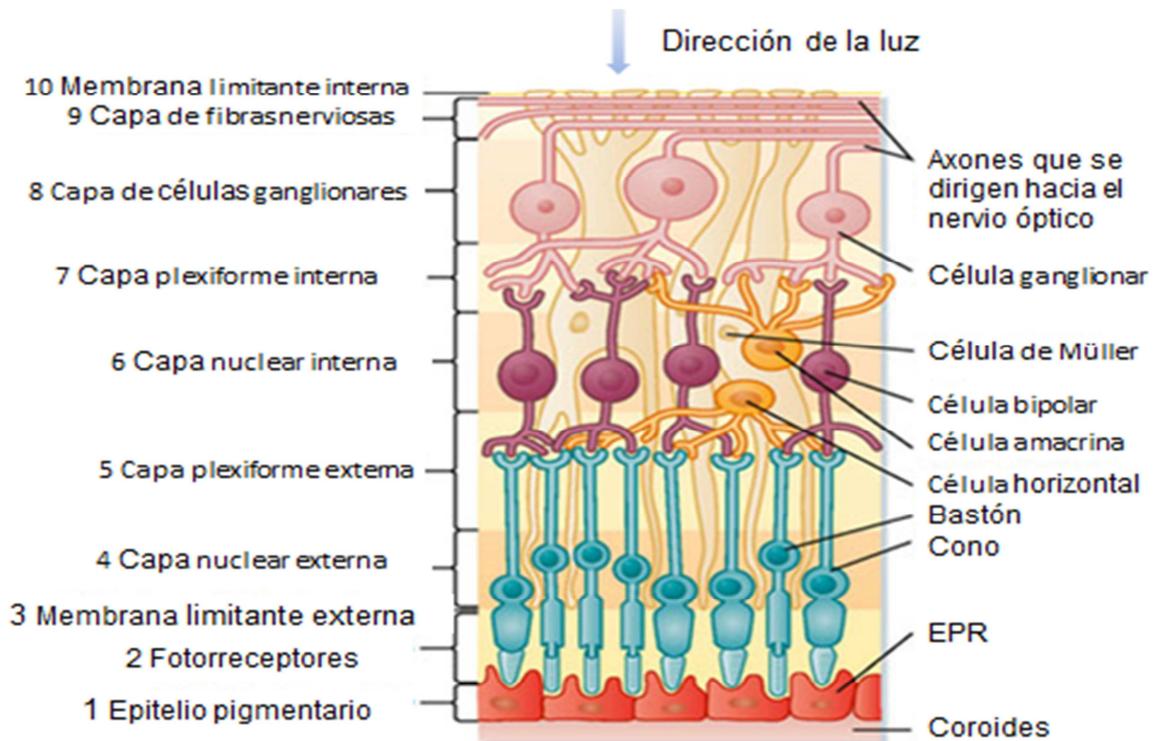


Figura 1: Diagrama esquemático de la histología de la retina.
(Fuente: <https://inof.es/diagnostico-y-tratamiento-de-enfermedades-de-la-macula/>)

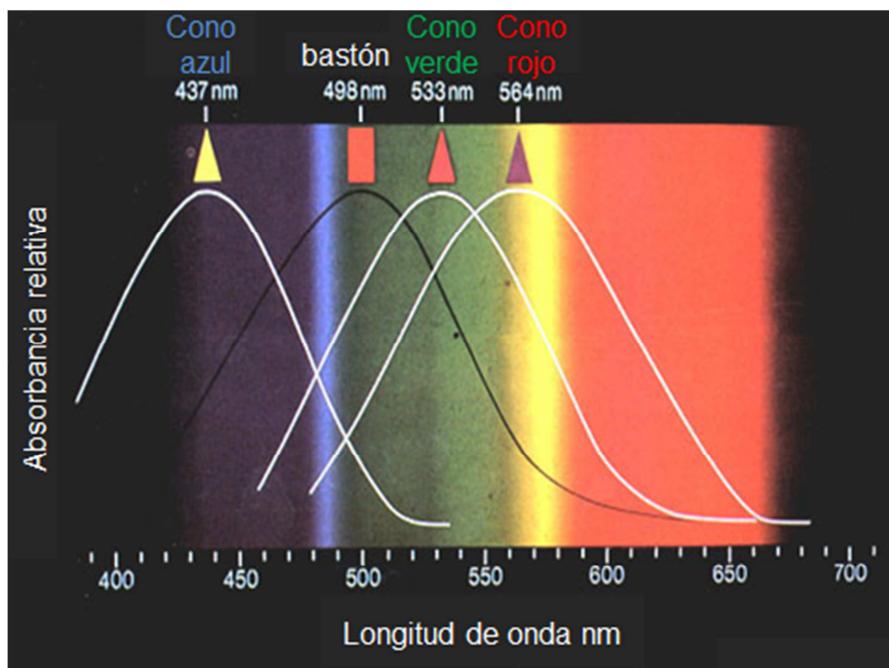


Figura 2: Picos de las sensibilidades espectrales de los tres tipos de conos y de los bastones en la retina de primates (3).

En el centro de la retina posterior se localiza la mácula lútea, descrita por primera vez por Francisco Buzzi en 1782 (4) y que fue, inicialmente, considerada un artefacto postmortem sin repercusión en la visión del individuo vivo.

Es una región con forma ovalada de 5 - 6 mm de diámetro, altamente pigmentada. En el centro de la mácula, allí donde se focalizan los rayos de luz que entran a la retina, se describe una hendidura poco profunda y amarillenta, la fovea, responsable de la visión central. Es la zona del ojo con mayor capacidad para percibir detalles y colores. En la fovea se localizan los conos sensibles a la luz roja y verde y no hay presencia de conos sensibles a luz azul, siendo su concentración máxima en la pendiente que asciende de la fovea a la mácula, constituyendo la región parafoveal. Los bastones son los fotorreceptores más abundantes con una densidad máxima en la circunferencia centrada en la fovea a 4.5 mm de ésta. En la retina periférica aparecen conos L y M rodeados de bastones de forma regular y conos S con una disposición más irregular (5). El color amarillento característico de la mácula lútea se debe a la presencia del pigmento macular (PM) compuesto por tres carotenoides del grupo de las xantofilas; 3R,3'S-zeaxantina o meso-zeaxantina (MZ), 3R, 3'R-zeaxantina o RR-zeaxantina (Z) y luteína (L)(6) (Figura 3).

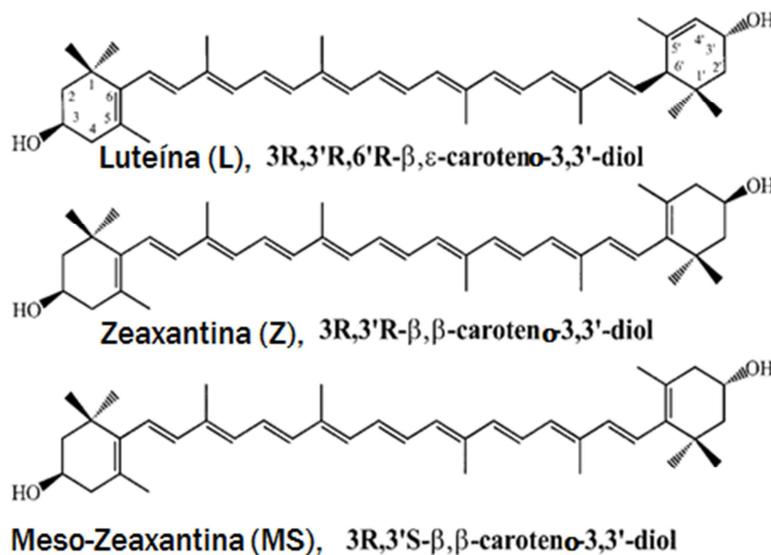


Figura 3: Estructura química de los 3 carotenoides xantófilos presentes en la retina (7).

La L y la Z están presentes además de en la región macular, en sangre y en el tejido adiposo (8). Se obtienen de fuentes dietéticas como las frutas y verduras de hoja verde o de color naranja y amarillo, mientras que la MZ se encuentra raramente en la dieta y se cree que ésta se forma en la mácula por las transformaciones metabólicas de los carotenoides ingeridos (9). En la dieta Mediterránea hay alimentos que son fuente de L (espinacas, lechuga, acelgas, yema de huevo, brócoli, apio, espárragos, etc.) y de Z (naranja, melocotón, maíz, berros, achicoria, etc.) (10). En la Figura 4 se ve como la relación L : Z varía en un factor de más de 4 en el estrecho rango de excentricidad de 0 - 15 mm (línea de puntos). La relación L : MZ alcanza un mínimo en la mácula central donde la MZ alcanza sus niveles más altos (11). La distribución de estos pigmentos en la mácula es: L 38%, Z 18%, MZ 18% (12). El PM se localiza casi únicamente en la región foveal, prácticamente indetectable a más de 7° de excentricidad respecto a la fovea (13), y más concretamente en los axones de los fotorreceptores y sus segmentos externos, y en menor medida en la capa plexiforme interna. Su pico de concentración es máximo en un radio de 0,5 mm (1,7°) de la fovea y decrece en las áreas excéntricas a ella, alcanzando valores casi nulos a 2 mm (7°) de la fovea, aunque nunca llega a desaparecer totalmente incluso en la retina periférica (14). En la Figura 5 se observa la sección retiniana perteneciente a la mácula lútea en la que queda expuesta la localización del epitelio pigmentario, las diferentes células retinianas (conos, bastones, células ganglionares y neuronas bipolares) y el PM.

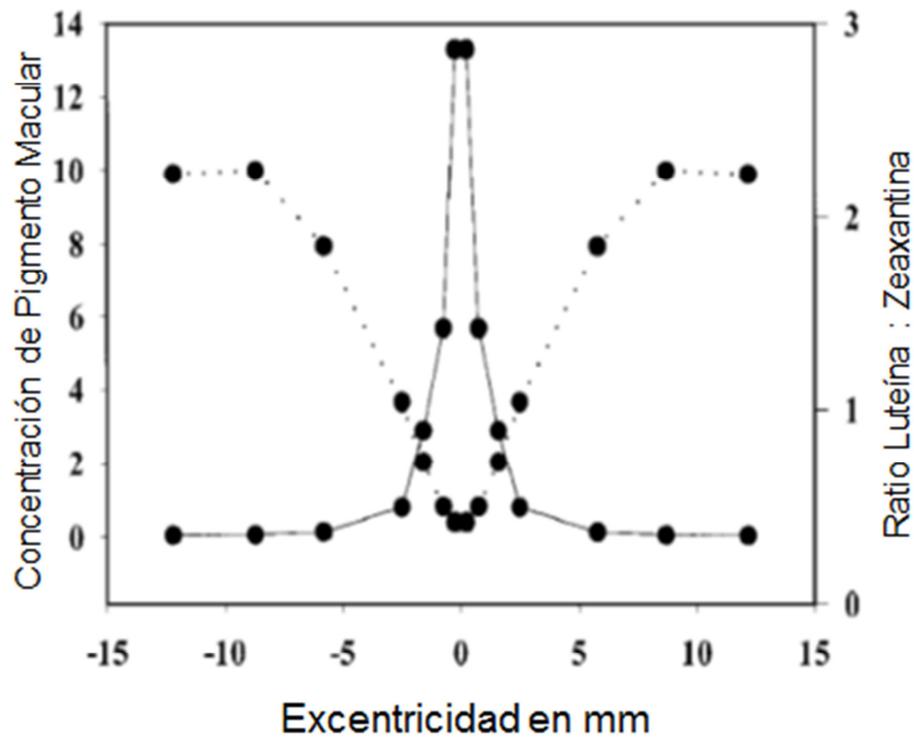


Figura 4: Diagrama de la concentración del PM en la retina humana calculada a partir de las mediciones de cromatografía líquida de alta eficacia o high performance liquid chromatography (HPLC) (línea continua) (11).

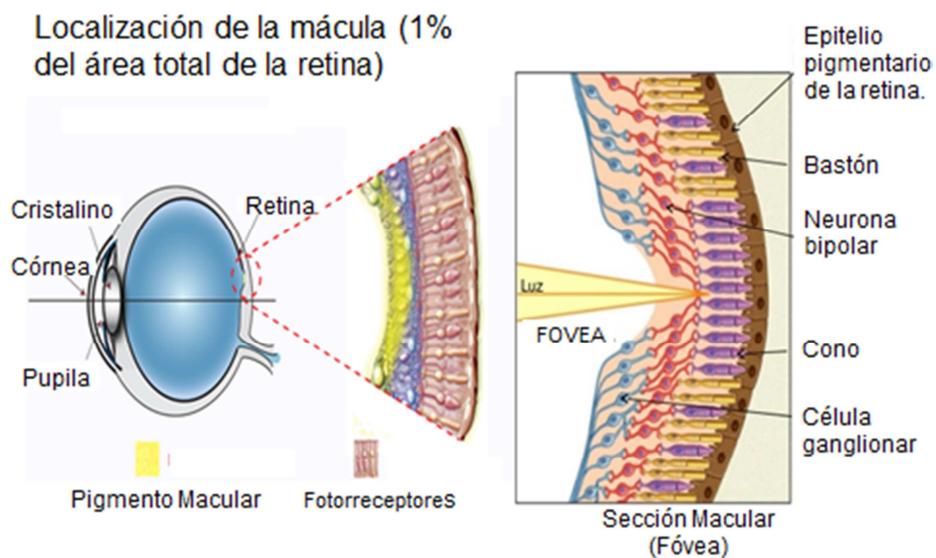


Figura 5: Esquema de la sección macular (fóvea), con localización del pigmento macular, el epitelio pigmentario y representación de las células retinianas.

(Fuentes:

www.envisionoptical.com.au/wp-content/uploads/2014/11/envision-optical-eye-schematic.png

<https://image.slidesharecdn.com/fisiologadelavisin-170330193521/95/fisiologa-de-la-visin-38-638.jpg?cb=1490902600>)

La localización estratégica del PM le permite tener un importante papel en la protección macular en base a una función de defensa dual: de forma pasiva, L y Z absorben las radiaciones ultravioletas causantes de la oxidación mediada por la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) en la retina neurosensorial; de forma activa poseen un efecto antioxidante intrínseco, uniéndose a los RLO y evitando la peroxidación de las membranas celulares. Por otra parte, los carotenoides contribuyen a disminuir la formación de lipofuscina, un importante inductor de la fototoxicidad retiniana debido a sus propiedades fotosensibilizantes. Además actúan como agentes antiinflamatorios (7). En la Figura 6 se esquematiza el efecto antioxidante de los carotenoides maculares y su efecto como filtro de luz azul.

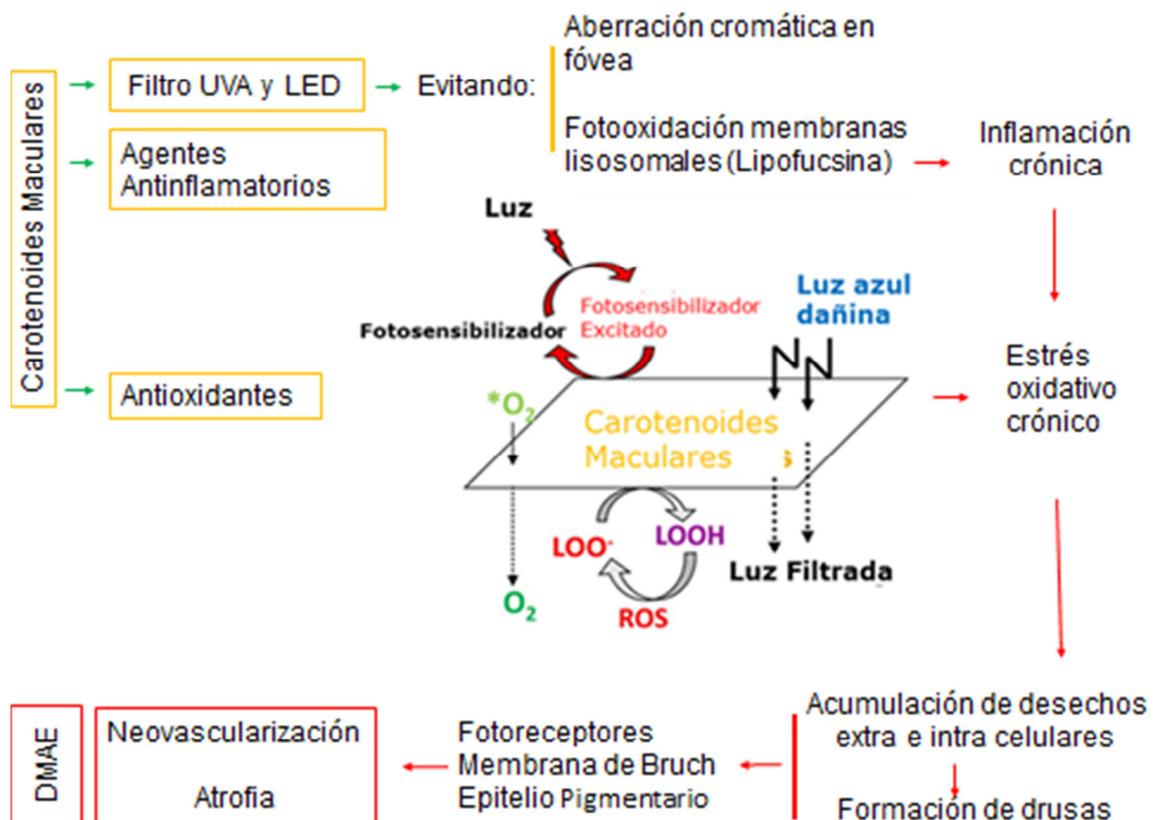


Figura 6: Potencial efecto protector de los carotenoides maculares. Abreviaturas: especies reactiva de oxígeno (ROS); *O₂ (oxígeno en estado singlete); LOO⁻ (radicales peróxidos lipídicos); LOOH (peróxidos lipídicos). Esquema adaptado (15).

I.2 DEGENERACIÓN MACULAR

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), se encuentra entre las patologías más frecuentes de la retina junto con la retinopatía diabética, las trombosis venosas, el desprendimiento de retina, la membrana epirretiniana macular y el agujero macular (5). La DMAE es la principal causa irreversible de pérdida de visión en personas mayores de 50 años en los países desarrollados, y globalmente, el tercer motivo de ceguera después de las cataratas y el glaucoma (16)(17). En la Tabla 1 se muestran una serie de trabajos en los que se hace un estudio de la prevalencia de maculopatías asociadas a la edad, siguiendo diferentes criterios internacionales de clasificación, usando fotografías retinianas para el diagnóstico. En todos ellos se concluye que la edad de aparición de esta enfermedad, en cualquiera de sus formas, es a partir de los 50 años, apareciendo más casos a medida que aumenta el rango de edad estudiado.

La destrucción o daño de la mácula tiene como consecuencia la pérdida de la visión central, y la progresiva destrucción de la misma da lugar a una enfermedad conocida como Degeneración Macular (DM) (18). Además se ha visto que se produce una disminución en la densidad óptica del pigmento macular (DOPM), cuyos valores se sitúan entre 0 y 1 siendo, de acuerdo a la bibliografía, < 0,2 un nivel bajo, 0,3 – 0,4 valores medios, y > 0,5 un valor alto de DOPM (19).

Existen dos manifestaciones de la DM: la forma seca o atrófica, la más frecuente, el 85% - 90% de los casos, tal y como se puede observar en la Tabla 1 (20), que puede ser el resultado de un adelgazamiento de los tejidos maculares debido a la edad, de una sedimentación del pigmento de la mácula, o de una combinación de ambos procesos, con alteraciones del epitelio pigmentario de la retina. La forma húmeda o exudativa o neovascular (la más grave), cursa con la aparición de nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina (la capa coriocapilar y la membrana de Bruch), que permiten la salida de sangre y fluidos, provocando la muerte de los fotorreceptores de la retina central o área macular, que llevan a una pérdida de la visión central de forma irreversible (21) (Figura 7).

A nivel morfológico el inicio de la DM está asociado a la presencia de drusas en la mácula, que son depósitos de residuos celulares de color amarillento (5). Las drusas solas generalmente no causan pérdida de visión pero un aumento en el tamaño o en el número de ellas aumenta el riesgo de que una persona pueda desarrollar DM (Figura 8). Por tanto, generalmente la DM es una enfermedad asintomática en su fase inicial (DMAE temprana), hasta que el tamaño de las drusas provoca distorsión visual y escotoma central o paracentral (DMAE tardía) (22).

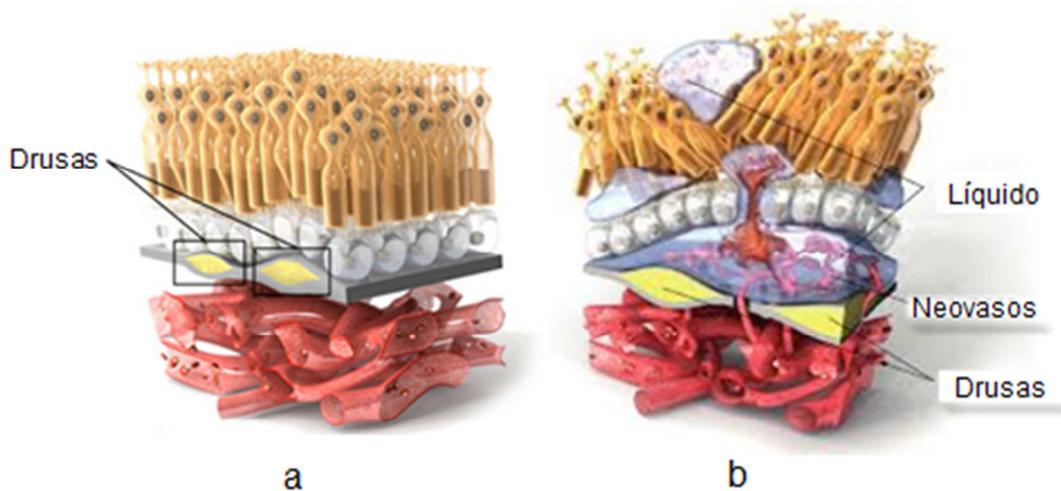


Figura 7: Esquema de las estructuras retinianas; a: DM seca o atrófica, b: DM húmeda o exudativa.

(Fuente: <https://inof.es/diagnostico-y-tratamiento-de-enfermedades-de-la-macula/>)

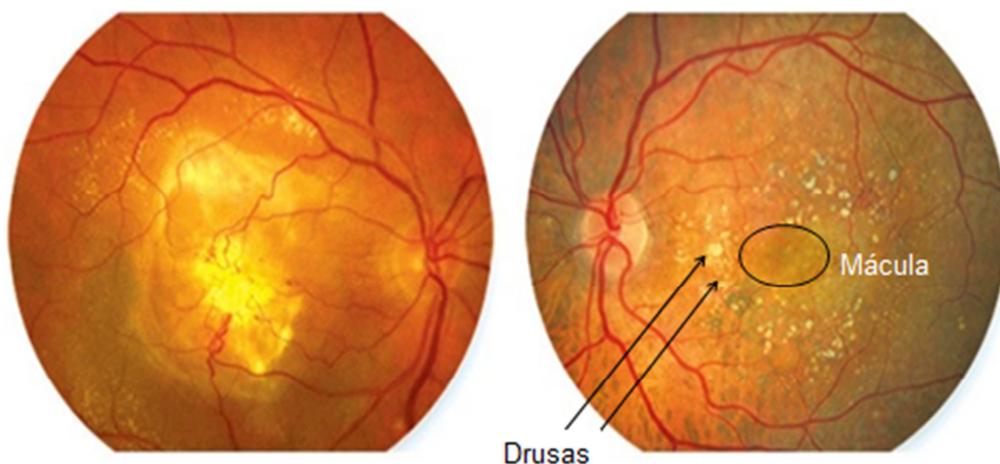


Figura 8: Imagen de fondo de ojo donde se observan drusas alrededor de la mácula.

(Fuente: <https://www.barraquer.com/que-tratamos/degeneracion-macular/>)

Tabla 1: Estudios de prevalencia de la DMAE en diferentes países.

Referencias	Localización / Voluntarios	Sexo / Edad	Prevalencia DMAE		Criterio de diagnóstico de DMAE
			Temprana	Tardía	
Ngai et al. (23)	Reino Unido / 2348	Hombres / 65-83	9.2%	0.5%	Clasificación internacional para maculopatías relacionadas con la edad (24)
Korb et al. (25)	Alemania / 4340	Ambos / 35-74	11.9% 3.8% (< 44a) 24.2% (> 65a)	0.2% 0.7% (>65a)	Clasificación de Rotterdam (26)
Akuffo et al. (27)	Irlanda / 5035	Ambos / ≥50	6.6%	0.6%	Clasificación internacional para maculopatías relacionadas con la edad (modificado)
Colijn et al. (28)	Europa / 42080	Ambos / ≥40	13.2% 3.5% (55- 59a) 17.6% (≥ 85a)	3% 0.1% (55- 59a) 9.8% (≥ 85a)	Clasificación de Rotterdam
Keel et al. (29)	Australia / 3098	Ambos / ≥40	13.8%	0.96% 6.7% (>80a)	Clasificación clínica de Beckman (30)
Zhang et al. (31)	China / 2094	Ambos / ≥50	11.7%	1.1%	Clasificación clínica de Beckman

En la segunda década del Siglo XXI Ferris et al. (30) hicieron la clasificación de la DMAE vigente en la actualidad, en la que se establecen tres estadios de gravedad en función del tamaño de las drusas o las alteraciones pigmentarias, tal y como queda resumido en la Tabla 2.

Tabla 2: Clasificación clínica de la DMAE (30).

Clasificación		Definición
Sin patología	Sin alteraciones aparentes propias del envejecimiento	Ausencia de drusas y ausencia de alteraciones pigmentarias
	Con alteraciones propias del envejecimiento	Drusas pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$) y ausencia de alteraciones pigmentarias
DMAE	DMAE precoz	Drusas medias ($>63 \mu\text{m}$ y $125 \mu\text{m}$) y ausencia de alteraciones pigmentarias
	DMAE intermedia	Drusas grandes ($>125 \mu\text{m}$) y/o cualquier alteración pigmentaria relacionada con DMAE
	DMAE avanzada	DMAE neovascular o cualquier atrofia geográfica

El inicio de los síntomas clínicos asociados a esta enfermedad en los primeros estados lleva a la disminución gradual de la agudeza visual y a metamorfopsia (distorsión de la imagen y líneas rectas), presencia de zonas borrosas y oscuras de la visión central, micropsia o macropsia, entre otros. En estados superiores van empeorando los síntomas, con pérdida de la visión central que empeora la calidad de vida del enfermo ya que le impide la realización de las actividades cotidianas como pueden ser: la lectura, la escritura, el manejo de vehículos, el reconocimiento de objetos y/o caras, entre otras (32). En la Figura 9 se muestran algunos ejemplos gráficos de los síntomas más frecuentes en presencia de DM.



Figura 9: Esquema de los síntomas clínicos de Degeneración Macular, en sus formas seca o atrófica y húmeda o exudativa;

1. Visión borrosa al mirar de lejos y cerca. Dificultad o incapacidad para reconocer rostros.
2. El tamaño de los objetos es diferente para cada ojo. (Fuente: https://www.gastron.es/7378-large_default/silla-de-plastico-granate-patas-de-aluminio.jpg).
3. Manchas o áreas borrosas en la visión central.
4. Líneas rectas se ven onduladas, torcidas o irregulares. Necesidad de más luz para ver de cerca. (Fuente: <https://www.zendalibros.com/wp-content/uploads/2017/07/daniel-leer.jpg5>).
5. La percepción de los colores es distinta para cada ojo, con colores menos intensos en el ojo afectado. (Fuente: https://zumodegranada.com/wp-content/uploads/2016/03/33292306_m.jpg).

I.3 FACTORES QUE AFECTAN A LA DENSIDAD ÓPTICA DE PIGMENTO MACULAR.

Los factores que influyen en el inicio y desarrollo de la DMAE se pueden clasificar en factores no evitables o no modificables y factores evitables o modificables (en toda la Tesis si utilizará el término evitables). Entre los primeros se encuentran: la edad, algunas características oculares, sexo, etnia, genética, y algunas enfermedades sistémicas; y entre los segundos, la dieta, el consumo de tabaco y alcohol, la exposición a diferentes fuentes de luz, el ejercicio físico o el índice de masa corporal (IMC).

Existe un gran número de trabajos dirigidos al estudio del efecto que produce en la DOPM la ingesta de algunos componentes de la dieta, tales como los carotenoides (L y Z) (15) y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (33). Por esa razón en esta memoria vamos a centrarnos preferentemente en otros factores que podrían influir en los valores de DOPM (34), no solo los que pueden influir negativamente en el desarrollo de la DM, sino también en aquellos que tienen un papel preventivo sobre esta enfermedad (35).

I.3.1 Factores de riesgo no evitables que influyen en la DOPM

I.3.1.1 Edad

La prevalencia de DMAE aumenta desde el 0,5% a los 60 años hasta el 10% a partir de los 80 años y la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que su incidencia aumente, hasta casi triplicarse, en las próximas décadas (25). Es decir, que a mayor edad, mayor probabilidad de padecer DMAE (de ahí que su propio nombre incluya “asociada a la edad”). En concordancia con estos datos, se ha constatado una disminución estadísticamente significativa de la DOPM con la edad (35).

La causa es la propia etiología de la enfermedad, en la cual los productos de desecho se acumulan después de un proceso oxidativo. De hecho, la DMAE afecta principalmente a personas mayores de 70 - 80 años (18). En España, un 3,4% de la población mayor de 65 años, estimándose alrededor de unos 255.000 individuos sufren DMAE (36)(37). La DMAE afecta a un 18% de la

población americana entre 65 y 74 años y al 30% de los mayores de 74 años. Por lo tanto el riesgo de desarrollar DMAE aumenta con la edad (17).

Estudios como el de Chakravarthy et al. (34)(38) confirman la asociación entre la edad y un mayor riesgo de padecer DMAE en la vejez, siendo la mayoría de los casos afectados de 80 años y mayores. Tal y como se dijo al explicar la DM, cuando se desarrolla esta enfermedad se produce una disminución en la DOPM. Así, en el estudio de Howells et al. (39) se observa una clara diferencia en los valores de DOPM ($p < 0.05$) entre los dos grupos de sujetos estudiados, con una diferencia de edad entre ellos (blancos; 18 - 61 años, $n = 52$, DOPM: $0,33 \pm 0,13$ y asiáticos; 18 - 30 años, $n = 117$, DOPM: $0,42 \pm 0,14$). Además, tanto en el estudio de Hammond et al. (38), como en el de Beatty et al. (40) se confirma que los valores de DOPM disminuyen al aumentar la edad.

1.3.1.2 Características oculares

Entre las características oculares que se han estudiado en relación a la DMAE se encuentran: los errores refractivos y el color de iris.

Tanto en estudios poblacionales como en estudios clínicos, se ha encontrado una mayor prevalencia de DMAE entre los ojos hipermetrópicos en comparación con los ojos emétopes o miopes, aunque la fuerza de esta asociación varía en los diferentes estudios (41). Algunos estudios también encontraron un menor riesgo de DMAE en los ojos miopes, mientras que otros no lograron descubrir tal relación (42).

En una revisión sistemática y posterior meta análisis de 14 estudios, en el que se analizan datos correspondientes a 5800 pacientes de DM, se concluye que el error refractivo está asociado con DMAE temprana pero no con DMAE tardía (42). Un estudio poblacional realizado en 3280 individuos de entre 40 y 80 años en Malasia, encontró una relación entre el error refractivo hipermetrópico y el riesgo de DMAE (43). En concreto, los sujetos con hipermetropía eran 1,5 veces más propensos a tener DMAE temprana que los sujetos miopes, incluidos otros factores de riesgo como la edad, el sexo y el tabaquismo. Cada dioptría está asociada con un 8% de probabilidad alta de desarrollar DMAE temprana. Es posible que la asociación entre la hipermetropía y la DMAE esté relacionada con una reducción del flujo sanguíneo coroideo en los ojos de corta longitud axial, lo que podría predisponer estos ojos al desarrollo de la

neovascularización coroidea. Sin embargo, no hubo relación entre el error de refracción y la maculopatía asociada a la edad (MAE) (44).

Actualmente, otro factor de riesgo lo constituye la condición de ojo afáquico. Aquellos ojos que han sido operados de cataratas tienen mayor tendencia al desarrollo DMAE neovascular debido a que el cristalino es una estructura que actúa como filtro natural frente a la radiación (34).

Otra característica ocular que se investiga en relación a la DOPM y por tanto con el desarrollo de DMAE, es el color de iris. Un estudio observacional transversal realizado en 1233 monjas irlandesas encontró un riesgo menor, aunque no significativo, de padecer DMAE en aquellas voluntarias con ojos oscuros (45). Esto se podría relacionar con el mayor contenido en PM que presentan los ojos oscuros, al igual que ocurre en determinados grupos étnicos (39). Como se ha puesto de manifiesto en el estudio de Hammond et al. (38) en el que los sujetos con un iris claro tenían un valor de DOPM un 18% más bajo, en promedio, que los sujetos con iris oscuro. Los sujetos con iris azul-gris tuvieron menor valor DOPM ($0,18 \pm 0,11$) que aquéllos con iris avellana-verde ($0,23 \pm 0,12$) o iris marrón-negro ($0,24 \pm 0,15$). La diferencia entre los valores de DOPM según el color de iris fue estadísticamente significativa y estuvo motivada en gran medida por los individuos con colores de iris más claros (azul-gris). En cualquier caso, la asociación entre el color de iris y la DMAE no está confirmada (46).

1.3.1.3 Etnia

La prevalencia de DMAE parece estar relacionada con la raza o etnia, tanto en su forma temprana como tardía. Al estudiar y comparar la prevalencia de DMAE entre diferentes razas, se observa mayor prevalencia en los blancos (Europeos o Estadounidenses), que va disminuyendo para los Chinos o asiáticos en general y en mayor medida para los hispanos. Los negros (Estadounidenses o Africanos) tienen un riesgo 70% menor de desarrollar DMAE que blancos, asiáticos o hispanos (47)(48). Esto se explica por el efecto protector de la melanina coroidal que absorbe los rayos de luz que dañan la retina actuando además como un antioxidante (21). Por otra parte, hay estudios que ponen de manifiesto que la raza China tiene una mayor prevalencia de

DMAE exudativa que la raza blanca, pero son necesarios más estudios que lo confirmen (44).

Wolf-Schnurrbusch et al. (49), examinaron a un grupo de 118 sujetos sanos de 35 a 49 años con diferentes fenotipos étnicos, con imágenes de autofluorescencia, cuantificando la DOPM promedio en el primer diámetro circular centrado en la fovea. Se encontraron diferencias significativas con los valores de DOPM entre los blancos no hispanos y los sujetos africanos (0.36 ± 0.13 vs 0.59 ± 0.14). Este trabajo confirma que la etnicidad juega un papel importante en la DOPM, así, los africanos tienen un valor de DOPM mayor, lo que está en concordancia con un mayor contenido de melanina y, por lo tanto, un iris más oscuro. Como se expuso en el apartado anterior, los iris de color oscuro muestran mayor valor DOPM, protegiendo la retina de los rayos UV y la luz azul (50).

Como se observa en la Tabla 3, hay diferencias en los valores de DOPM entre los sujetos de unas y otras poblaciones (51). Además, han sido estudiados sujetos con riesgo de DMAE y sujetos que ya habían desarrollado esta enfermedad y en ambos casos tenían menor valor de DOPM que los sujetos control en cada estudio, por lo que podemos afirmar nuevamente que la DOPM y la DMAE están íntimamente relacionadas.

La etnia influye no sólo en la DOPM, sino también en la distribución del PM. La capa retiniana interna y las capas plexiformes interna y externa son más gruesas en blancos que en personas del sur de Asia y que en negros. Por tanto, la retina central de personas de raza negra, es más delgada que la retina central de personas de raza blanca. Sin embargo, la DOPM es mayor en personas del sur de Asia y personas de raza negra. Se observan diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la DOPM (0 a $1,8^\circ$) al considerar la etnicidad, de forma que el 10% de la varianza de las mediciones de la DOPM puede explicarse por el origen étnico (52)(53).

Tabla 3: Tabla resumen de valores de DOPM en diferentes estudios que consideraron el origen de los voluntarios y la edad.

Referencias	Localización	DOPM		N	Edad	Técnica de medida
Hammond et al. (38)	Phoenix, Arizona (E.E.U.U)	0.22±0.13		217	41.5±19.7	FHP
Beatty et al. (54)	Norte de Europa	<i>Ojos con riesgo de DMAE</i> 0.15±0.15	<i>Ojos sin riesgo de DMAE</i> 0.29±0.15	46	21-81	FHP
Tang et al. (55)	China	0.48		67	18-23	FHP
Iannaccone et al. (56)	Midsouth (Memphis y Pittsburgh)	0.34±0.21		3000	79.1±3.2	FHP
Wolf-Schnurrbusch et al. (49)	Diferentes etnias	<i>Blancos no- hispanos</i> 0.36±0.13	<i>Africanos</i> 0.59±0.14	118	35-49	Autofluorescencia de imagen
Raman et al. (57)	India	0.43		230	>50	Densitometría Macular
Yu et al. (58)	China	0.40		281	17-85	FHP
Raman et al. (59)	India	<i>Sujetos con DMAE húmeda</i> 0.23	<i>Sujetos Control</i> 0.43	161	20->60	FHP
Howells et al. (60)	Sur de Asia	<i>Asiáticos</i> 0.43±0.14	<i>Blancos</i> 0.33±0.13	169	18-30	FHP
Huntjens et al. (61)	Sur de Asia	<i>Asiáticos del Sur</i> 0.56 ± 0.17	<i>Blancos</i> 0.45 ± 0.18	73	Jóvenes	FHP

(FHP: Fotometría heterocromática de parpadeo)

I.3.1.4 Factores genéticos hereditarios

Los estudios genéticos sobre la DMAE contribuirán a la prevención de la pérdida de visión central, al desarrollo de nuevos tratamiento (62) y a la posibilidad de desarrollar medicina personalizada para los pacientes con DMAE (63). Los polimorfismos presentes en algunos genes del cromosoma 10, ARMS2 / HTRA1 o CFH, representan la mayoría del riesgo atribuible al desarrollo de DMAE desde el punto de vista genético (64), con un riesgo de 3 a 4 veces significativamente más débil para la DMAE temprana que tardía (65).

Se ha llegado a estimar que la homocigosidad para los alelos de riesgo de los genes CFH, LOC387715 / HTRA1 Y C2-FB conllevan un riesgo aproximado de padecer DMAE 250 veces mayor que los basales (66). Los estudios de DOPM con gemelos han demostrado que definitivamente hay un componente genético involucrado. Tariq et al. (67) estudiaron y midieron la DOPM de 322 mujeres sanas, gemelas y caucásicas, de 16 a 50 años (media de 40 años) e investigaron la heredabilidad de los patrones de distribución del PM. La concordancia en los gemelos monocigóticos fue tres veces mayor que en los dicigóticos, lo que sugiere que el patrón de distribución del PM es altamente hereditario.

Recientemente se ha encontrado una relación entre una serie de genes y la concentración de L y Z en suero y, por tanto, de DOPM (68). Loane et al. (69) compararon la DOPM en tres grupos genotípicos diferentes de apolipoproteína E, un gen que codifica lipoproteínas que pueden transportar estos carotenoides en suero. Se demostró que los sujetos en uno de los grupos genotípicos, que contenían como mínimo un alelo específico, presentaron una DOPM significativamente más alta que los sujetos de los otros dos grupos, que carecían del alelo específico.

1.3.1.5 Enfermedades sistémicas: enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes

Diversos estudios han investigado la relación entre las enfermedades cardiovasculares, tales como el infarto de miocardio, el derrame cerebral, la angina y la hipertensión, con la DMAE, puesto que todas ellas comparten algunos factores de riesgo comunes, incluido un aumento de la presión sanguínea ($>160/95$ mmHg), inactividad física y especialmente la obesidad (IMC >25) (70).

La aterosclerosis y la hipercolesterolemia producen un incremento en la resistencia del flujo sanguíneo de la coroides que altera el metabolismo del epitelio pigmentario de la retina, dando lugar a la aparición de drusas, cambios pigmentarios y DMAE (71). La obesidad, la diabetes y los altos niveles de triglicéridos han sido definidos como predictores de la progresión de la DMAE tardía (72). Cuando la población diabética y no diabética son comparadas, los diabéticos presentan niveles más bajos de DOPM, sobre todo cuando ya se ha desarrollado la maculopatía diabética (73).

Hay evidencia de que existe una relación inversa entre la grasa corporal y la DOPM en humanos, sugiriendo que los receptores de L en los tejidos adiposo y retiniano compiten por la L plasmática. Johnson et al. (74) concluyeron que había una correlación positiva entre los niveles de L y Z y la DOPM sólo en hombres, lo que se debería, al mayor porcentaje de grasa corporal frecuentemente presente en las mujeres. Esto quizá explica, entre otros factores, la predisposición de las mujeres a desarrollar DMAE. Además, una ingesta pobre en grasas podría disminuir la absorción de carotenoides maculares y, bajos niveles de colesterol HDL podría alterar el transporte de estos carotenoides (75).

1.3.1.6 Género

La diferencia en los niveles de DOPM entre hombres y mujeres ha sido también discutida en varios estudios. Se ha descrito que las mujeres tienen doble riesgo de desarrollar DMAE respecto a los hombres (21) y algunos estudios indican un incremento de la prevalencia de drusas y DMAE neovascular en mujeres vs hombres (76). Se sabe que el metabolismo de los carotenoides maculares no es igual en ambos sexos (75), así como algunas condiciones, tales como el IMC o los factores hormonales. La asociación entre la DOPM (concentración de L y Z en retina) y las concentraciones de L y Z en suero y la L en tejido adiposo, son mayores en hombres que en mujeres. De este modo, aunque las concentraciones de L en suero y tejido adiposo son significativamente superiores en mujeres, sus valores de DOPM son menores que en hombres (77).

Un estudio realizado por Hammond et al. (38) comparando la DOPM entre sexos concluye que para un rango de edad entre 17-92 años, la DOPM en mujeres es un 13% más baja que en hombres. La edad de la población es un factor a considerar, así en un estudio de Raman et al. (57) los hombres en el grupo de edad 40-49 años tienen una DOPM significativamente mayor que las mujeres, mientras que en el grupo de edad de 50-59 años, son las mujeres las que presentan valores de DOPM superiores. El estudio de Yu et al. (58) también muestra diferencia de DOPM entre hombres y mujeres, presentando las mujeres niveles más bajos de DOPM que los hombres (para edades menores de 30 años y mayores de 60 años). El estudio de revisión y meta-análisis realizado por Rudnicka et al. (78) pone de manifiesto que la incidencia de DMAE tardía fue un 38% superior en mujeres que en hombres.

Varios estudios han demostrado que las mujeres postmenopáusicas que toman terapia de reemplazo hormonal como prevención de la osteoporosis, tienen una menor incidencia de DM. Quedó demostrado que los estrógenos exógenos tienen un efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares en mujeres jóvenes postmenopáusicas (79). Por el contrario, otros estudios concluyen que no hay un efecto beneficioso de la terapia hormonal sustitutiva en la DMAE (80). Otros tratamientos hormonales, como los anticonceptivos orales, parecen proteger contra la DMAE (81). A pesar de esto, las mujeres que han usado anticonceptivos orales durante más tiempo en el pasado, tienen probabilidades

significativamente más altas de desarrollar DMAE tardía que la DMAE temprana (82).

Aunque parece que las mujeres tienden a tener una DOPM más baja, no hay resultados concluyentes, por lo que es un factor que puede estudiarse en trabajos futuros para fortalecer esta hipótesis.

1.3.2 Factores de riesgo evitables / modificables asociados a la DM

1.3.2.1 Hábito tabáquico

El efecto del tabaco en las estructuras oculares ha sido estudiado extensamente. En la primera década del Siglo XXI, el tabaco fue considerado como el único factor de riesgo evitable o uno de los pocos factores de riesgo evitables en la aparición de DMAE (83)(84)(85). Varios estudios han puesto de manifiesto una disminución en la concentración de PM en fumadores (86)(87).

El humo del tabaco causa estrés oxidativo contribuyendo a reducir los niveles de antioxidantes circulantes (88). La exposición crónica al humo del tabaco puede estar asociada a una disminución en el espesor coroidal (89)(90)(91)(92), induce a la aparición de angiogenesis y neovascularización coroidal (93) y está asociado a un fuerte riesgo de DMAE neovascular (87). La nicotina tiene el poder de producir agregación plaquetaria y trombosis que conduce a la aparición de radicales libres y estrés oxidativo en los segmentos más externos de los fotorreceptores (94).

Por otro lado, el tabaco sin humo es también considerado un factor de riesgo para las maculopatías asociadas a la edad, tanto para las de aparición temprana como para las tardías (31)(95) y concretamente para la DMAE (84). Así mismo, se sabe que el humo del tabaco es un acelerador del envejecimiento que puede producir DMAE o incluso Alzheimer (96) o cataratas (97).

Algunos estudios epidemiológicos (Tabla 4) han puesto de manifiesto una relación dosis dependiente en los fumadores que consumen más de 10-20-25 cigarrillos/día (98)(99), con un riesgo significativamente mayor de desarrollar DM que los no fumadores y personas que dejaron de fumar 10-20 años antes (100). Por tanto, en los fumadores activos y en aquellos que han fumado un gran número de años se incrementa el riesgo de desarrollar DMAE (101)(102). Además, el consumo de tabaco está asociado a un mayor riesgo de DMAE avanzada en ambas formas, neovascular y atrófica, apareciendo en edades más tempranas en fumadores principalmente la forma neovascular (103)(104), mientras que la DMAE atrófica, está relacionada con fumadores ocasionales (21)(105). No obstante, en algunos estudios no se ha encontrado diferencia en la DOPM entre fumadores y no fumadores, aunque estos estudios no tienen en cuenta el número de cigarrillos/día o el tiempo de exposición al hábito tabáquico (58) (106).

Tabla 4: Estudios epidemiológicos del efecto del tabaco sobre el desarrollo de DMAE.
Abreviaturas: (c/d): cigarrillos / día, (p/a): paquetes / año.

Referencias	Voluntarios / Localización	Sexo	Edad	Conclusión
Hyman et al. (107)	228 casos y 237 control Estados Unidos	Ambos	Ancianos	Mayor Riesgo de DM en hombres
Christen et al. (98)	21 157 Estados Unidos	Hombres		Mayor riesgo de DM fumadores \geq 20 c/d
Vingerling et al. (103)	6174 Países Bajos	Ambos	>55 años	Mayor riesgo de DM neovascular en fumadores \geq 10 p/a
Smith et al. (105)	3654 Sydney, Australia	Ambos		Mayor riesgo de DM tardía y neovascular (Mujeres > Hombres)
Seddon et al. (99)	31 843 (215 con DMAE) Estados Unidos	Mujeres	50-59 años	Riesgo relativo \geq 25 c/d
Tamakoshi et al. (104)	56 diagnosticados con DMAE y 82 sanos Japón	Hombres	50-69 años	Mayor riesgo DM neovascular
Delcourt et al. (100)	2196 Francia	Ambos	>80	Mayor riesgo de DM tardía fumadores 20 p/a
Ravinder et al. (108)	4757 Estados Unidos	Ambos	55-80 años	Evitar tabaquismo ayuda a evitar DM
Thornton et al. (109)	17 estudios Norte America, Europa y Australia	Ambos		Fuerte asociación entre fumadores y DM
Szymaz, et al. (92)	50% Fumadores / no fumadores	Ambos		Humo del tabaco produce disminución de la coroides
Raman et al. (95)	6617 India	Ambos	\geq 60 años	Factor de riesgo para la DM temprana y tardía
Zhang et al. (31)	2288 China	Ambos	\geq 50 años	Factor de riesgo para la DM

1.3.2.2 Consumo de alcohol

Dado que la enfermedad cardiovascular y la DM comparten factores de riesgo comunes, el alcohol se podría considerar tanto un factor de riesgo como un factor protector ya que sería posible encontrar la misma relación que en la enfermedad cardiovascular: la morbilidad y mortalidad asociada a su consumo es mayor para los abstemios, descendiendo con el consumo moderado (1-2 unidades diarias para mujeres y 2-4 para hombres) y volviendo a aumentar con el abuso o la ingesta excesiva de alcohol (la curva en J)(110). Sin embargo esta asociación aún no se ha demostrado en el caso de la DM. Los estudios epidemiológicos realizados no han encontrado una asociación clara entre el consumo elevado de alcohol y un incremento del riesgo de DMAE, a pesar del efecto oxidante del alcohol y del hecho de que al aumentar la ingesta de alcohol la dieta se hace más pobre. Tampoco que el consumo moderado de alcohol tenga un efecto beneficioso (111).

El consumo de alcohol es un hábito que hoy en día está extendido y socializado; que normalmente está asociado en la mayoría de los casos al consumo de tabaco (112). De hecho, las drogas más consumidas entre los jóvenes (13-21 años) son el alcohol y el tabaco (con una prevalencia del 84.3% y 61.0%, respectivamente) sin diferencia entre sexos (113) y la edad de comienzo de consumo de alcohol está siendo cada vez más temprana (114). Entre los jóvenes, los hombres consumen más alcohol que las mujeres, incrementándose el consumo con la edad. La práctica habitual de ejercicio físico es un elemento que está asociado con una menor prevalencia en el consumo de alcohol y tabaco. Como regla general para los jóvenes, a medida que se practica más deporte, el consumo de tabaco y alcohol es menor (115)(116). No obstante, los patrones de consumo no son los mismos en todos los países (117), dado que puede estar influenciado por los diferentes niveles culturales o socio-económicos o por los rangos de edad tomados en consideración (118)(119). En los diferentes estudios consultados, no se sigue el mismo protocolo, puesto que no se considera el tipo de bebida alcohólica (vino, cerveza o licores) o el patrón de consumo. Este patrón puede ser un consumo relativamente constante a lo largo de los días o un consumo intenso

de forma puntual “consumo de fin de semana”, con una concentración de alcohol en sangre de 0.8 gr/L o más (120).

El estudio de Barquet (121) indica que no hay datos relevantes que muestren una relación entre el alcohol y la degeneración macular. Adams et al. (122) estudiaron mediante encuestas la asociación entre la prevalencia de DMAE y la ingesta de alcohol, tomando los datos de participantes del estudio de Melbourne Cohort con edades comprendidas entre 40 y 69 años. Beber más de 20 gr de alcohol (vino, cerveza o licores) al día estaba asociado con aproximadamente un incremento del 20% de probabilidad de desarrollar DMAE temprana, similar para ambos sexos, en comparación con aquéllos que decían no ingerir alcohol. Después de controlar la edad, el hábito tabáquico y otros factores de riesgo, la ingesta de 30 gr/día o más de alcohol estaba asociada con un incremento del riesgo de desarrollar DMAE temprana y seca en mujeres. No se encontró asociación clara entre la ingesta de alcohol y la DMAE húmeda en hombres ni en mujeres de 50 años o mayores (123). El consumo de tabaco unido a un gran consumo de alcohol (>5 bebidas por sesión) fueron asociados significativamente con un mayor riesgo de desarrollar DMAE exudativa, en particular, la cerveza estuvo asociada con un mayor riesgo de desarrollar DMAE avanzada, mientras que la ingesta de vino resultó ser un factor protector, asociado a un aumento del pigmento retiniano (124).

1.3.2.3 Exposición a la luz

Es ampliamente conocido que la exposición a la luz visible (400-760 nm) y luz ultravioleta (UV) (100-400 nm), es perjudicial para la retina (39), ya que se ha demostrado que es responsable de producir radicales libres, seguido de estrés oxidativo y, por tanto, DMAE (125) permitiendo hablar de una evidencia epidemiológica (36). Hay que considerar tanto el tiempo de exposición, el ángulo de incidencia y la proximidad a la fuente de luz (126). La luz azul produce fototoxicidad (127)(128) con apoptosis celular (39) además de alterar los ritmos circadianos regulados por la melatonina (u hormona del sueño) (129) cuyos niveles descienden cuando la melanopsina es excitada por el impacto de la luz azul sobre las células ganglionares de la retina, llevando a cambios cardiovasculares y gastrointestinales y a incrementar el riesgo de cáncer de mama (130).

El uso de luz azul (380-490) está muy extendido, tanto en dispositivos de pantalla plana (ordenadores, televisores, tabletas, teléfonos móviles...), como en iluminación con LEDs. La calidad de la iluminación siempre debe ser lo suficientemente alta como para garantizar un rendimiento visual suficiente en la tarea en cuestión. Sin embargo, el rendimiento visual real de una persona depende no solo de la calidad de la iluminación sino también de sus propias "habilidades visuales". En este sentido, la edad es un criterio importante, ya que los requisitos que debe cumplir la iluminación aumentan con la edad, debido al deterioro de la transmitancia del cristalino, generalmente se vuelve amarillento y transmite menos luz azulada. Un ojo envejecido ve un mundo menos azul. La sensibilidad biológica a diferentes longitudes de onda de la luz es muy diferente de la sensibilidad visual. Mientras que la sensibilidad visual máxima se encuentra en la región de longitudes de onda de color amarillo-verde, la sensibilidad biológica máxima se encuentra en la región azul del espectro. Estos fenómenos tienen un papel importante para preparar las especificaciones de una iluminación saludable (131).

Recientemente, la lipofuscina ha sido relacionada con la patogénesis de la DMAE. Esta sustancia se encuentra en los lisosomas de las células y, como no es degradable, aumenta con la edad y el daño celular, por lo que se considera un marcador de senilidad y/o enfermedad. La lipofuscina en la retina se observa en las células del epitelio pigmentario y proviene principalmente de productos de fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. Cuando la lipofuscina es estimulada por la luz (principalmente luz azul) genera sustancias oxidantes, por lo que se ha postulado que esta sustancia es el mediador de los efectos fototóxicos de la luz sobre la retina (132).

Los mecanismos de protección de la retina contra la radiación lumínica, además del papel del cristalino como lente que actúa como filtro fisiológico (133), son básicamente dos: por un lado aquéllos que actúan como barrera frente a la radiación, como puede ser el uso de sombreros, gafas de sol, filtros UV (134), filtros para luz azul (127) ... y por otro lado, la presencia de L y Z en el PM. Sin embargo, encontramos cierta controversia, ya que hay estudios en los que no hay una diferencia clara de DOPM entre los sujetos que están más expuestos a la radiación UV en comparación con los que no lo están, probablemente por la forma en que se toman los datos analizados

(135)(84)(39). Es cierto que el área geográfica donde vivimos, aparte de dotarnos de ciertas características comunes como el color de la piel y de iris, también proporciona un elemento común de radiación UV a la que estamos expuestos. Además, las personas suelen usar gafas de sol con filtros solares sólo como "gafas de verano", por lo que las estructuras oculares están expuestas a la radiación el resto del año (128). Los ojos pseudofáquicos y afáquicos (sin cristalino) deben ser considerados como aquéllos que tienen un mayor riesgo de sufrir daños retinianos por exposición a la luz (130).

Howells et al. (39) diferenciaron dos grupos de personas dependiendo de si siempre usaban gafas o lentes de contacto con filtros UV, o si no usaban ningún tipo de filtro. En este estudio, la diferencia era significativa ya que el grupo que usaba filtros tuvo un promedio de DOPM de 0.41 ± 0.15 y el otro grupo 0.33 ± 0.15 . Como resultado de la absorción de luz UV por los filtros de las lentes oftálmicas y de contacto llega menos luz UV a la retina, por lo que hay menos luz que induzca a estrés oxidativo en esta estructura, evitando una disminución de PM. Este resultado no fue extensible a aquellos sujetos que decían usar gafas de sol, ya que el uso de las mismas probablemente se realizó de forma esporádica y se limitó a los meses de verano, además no se consideró la tasa de radiación UV, las horas de exposición a la luz UV o el intervalo de tiempo en donde se producía esa exposición.

I.3.2.4 Ejercicio físico

Normalmente, los estudios tienen en cuenta el ejercicio físico de la población analizada, aunque se ha visto que el ejercicio no afecta directamente a la DOPM. En un estudio realizado en Asia del Sur con 169 voluntarios sanos, 117 asiáticos y 52 blancos, de edades comprendidas entre 18 y 30 años, se encontró que los voluntarios que hacían ejercicio regularmente tenían un valor medio de DOPM de $0,43 \pm 0,13$ frente a los que no practicaban ejercicio $0,44 \pm 0,15$, por lo que la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (39). Estos resultados son similares a los obtenidos en otro estudio sobre aquellos sujetos que realizan ejercicio físico de forma regular, aunque no estaba detallada la naturaleza de la actividad física, ni si se realizaba en el exterior o en el interior (39). Consideramos que el ejercicio físico está íntimamente relacionado con el estilo de vida y podría ser un factor de riesgo para la aparición de DMAE (17)(74), incluso como circunstancia evitable, debería ser estudiado junto a otros factores tales como el IMC o algunas enfermedades sistémicas.

I.3.2.5 Índice de masa corporal

El IMC normal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros) se asocia a una esperanza de vida saludable y libre de enfermedades crónicas, lo que sugiere que combatir la obesidad aumentaría los años de buena salud en las poblaciones (137). Algunos estudios indican que la obesidad es un posible factor de riesgo en la progresión de DMAE, pero no hay una relación significativa con la presencia de DMAE (138). Otros estudios muestran que valores altos de IMC incrementan el riesgo de desarrollar las formas avanzadas de DMAE (139).

Una combinación de los comportamientos propios de un estilo de vida saludable, tales como evitar el hábito tabáquico y limitar el consumo de alcohol, realizar actividad física y la adopción de un patrón de dieta saludable como es la dieta Mediterránea, está asociada con una menor prevalencia de DMAE (140)(136).

La DMAE es una enfermedad multifactorial. Por lo tanto, aunque hay muchos estudios que analizan principalmente un factor, todos los factores, evitables y no evitables, afectan a una población. Así por ejemplo, en los estudios AREDS y AREDS2 (estudios a gran escala de las enfermedades oculares relacionadas con la edad “Age-Related Eye Disease Study”), se hace un seguimiento durante 10 años - 15 años de personas entre 50 - 85 años con el objetivo de estudiar las tasas de progresión de la DMAE intermedia y avanzada. Se estudian los factores que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad así como la evolución de los pacientes una vez que son tratados con suplementes nutricionales. En estos estudios se concluye que una combinación de comportamientos de estilo de vida saludable como evitar fumar, la actividad física y la adopción de un patrón de dieta saludable como la dieta mediterránea puede reducir la prevalencia de las primeras etapas de la DMAE y disminuir la cantidad de personas que desarrollan una DMAE avanzada. Además, demostraron que los suplementos que incluyen vitaminas C y E, betacaroteno y zinc pueden reducir la progresión a la DMAE avanzada, en algunos pacientes, en un 25% en cinco años (136)(141).

I.4 MEDIDA DE LA DENSIDAD OPTICA DE PIGMENTO MACULAR

La densidad óptica es una magnitud física que se define como la absorbancia de un elemento óptico por unidad de distancia, para una longitud de onda determinada (142); en el caso del pigmento macular la medida de la densidad óptica da idea de la concentración del mismo. La absorbancia es una medida de la radiación que absorbe una sustancia cuando sobre ésta inciden las ondas electromagnéticas, generalmente en la región visible, de una determinada longitud de onda (143). Cuando la medición de la absorbancia se hace a una longitud de onda específica la técnica es conocida como colorimetría (144).

En la Figura 10 se muestra el espectro de absorción del PM para longitudes de onda entre 400 - 550 nm, apareciendo un pico de absorción máxima a 460 nm.

Los métodos no invasivos de medida de la DOPM se clasifican en: procedimientos de medida físicos (objetivos) y procedimientos de medida psicofísicos (subjetivos), comúnmente más utilizados. La limitación de todos ellos es que no sirven para diagnosticar DM. Su uso se limita al cálculo de la DOPM.

I.4.1 Métodos físicos de medida de la densidad óptica de pigmento macular

Los métodos físicos incluyen la reflectometría y la autofluorescencia de fondo de ojo y la espectroscopia de Raman. Ninguno de ellos requiere participación activa por parte del paciente, siendo su realización más rápida y aumentando su reproducibilidad.

1.4.1.1 Reflectometría

La reflectometría es una técnica que tiene como objetivo estimar DOPM comparando la luz reflejada por la mácula y un área periférica de la retina. Se basa en tomar dos imágenes de fondo de ojo con dos filtros de longitud de onda diferentes: de luz azul (480 - 488 nm) y verde (515 - 540 nm). La luz dirigida a la fovea atravesará el pigmento macular dos veces y también se reflejará y / o absorberá en las capas posteriores al pigmento macular, incluidos los fotorreceptores, el epitelio del pigmento retiniano, la coroides y la esclerótica (145). Como el pigmento macular absorbe la luz azul más que la luz verde, la superposición de estas dos imágenes permite calcular mediante un algoritmo la DOPM (Figura 10). Este método se ha convertido, con el paso del tiempo, en una de las técnicas objetivas más empleadas en la medida de la DOPM. La principal ventaja de la reflectometría es que no requiere entrenamiento por parte del paciente para su familiarización previa y tiene la capacidad de mapear la distribución espacial del PM, obteniéndose medidas en pocos segundos. Como inconveniente hay que considerar que precisa de dilatación pupilar y que se basa en el supuesto de que toda la luz reflejada que se detecta ha sido atenuada por el pigmento macular; sin embargo, existen otros absorbentes en el ojo (como el cristalino), no pudiendo ser considerada una técnica químicamente específica. El equipo es costoso y requiere experiencia técnica lo que limita su uso generalizado (145)(146).

1.4.1.2 Autofluorescencia

Autofluorescencia del fondo de ojo es una de las técnicas no invasivas más novedosas para medir de la DOPM, se describió por primera vez en 1994 para determinar la absorción de PM (145). Se fundamenta en las propiedades fluorescentes de la lipofucsina en el EPR. El principal inconveniente es el elevado coste de los materiales para realizar la prueba (147). Entre las ventajas, que permite mapear la variación espacial en el pigmento macular sin dilatación de la pupila, es un método objetivo, rápido, requiere poco entrenamiento del sujeto y minimiza los efectos de dispersión de confusión de los medios oculares anteriores (148).

I.4.1.3 Espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman es una técnica basada en la propiedad que tienen las moléculas de L y Z para manifestar el fenómeno de resonancia de Raman. Este fenómeno de dispersión inelástica o dispersión de Raman, se produce cuando una fuente de luz monocromática incide sobre una molécula determinada produciéndose una variación en la longitud de onda conocida que es específica de cada molécula. En esta técnica, no invasiva, se usa un láser argón de luz azul / verde para excitar los pigmentos y medir la excitación de las vibraciones de enlace dentro de las moléculas, que es directamente proporcional a la concentración de pigmento macular existente en el área macular irradiada. Posteriormente se recogen las señales de resonancia mediante un espectrómetro para su posterior análisis, por lo que el nivel de colaboración del paciente es mínimo. A diferencia de las demás técnicas, la espectrometría Raman realiza la medida de la DOPM únicamente en un área central de 3.5° (1 mm). Dicha medición se acepta como válida, porque la señal observada proviene directamente del pigmento y no depende de otra luz que debe viajar a capas más profundas de la retina. Además, la señal es suficientemente fuerte para registrar la concentración de carotenoides que se encuentran en la mácula, sin incluir otras estructuras oculares (19). La intensidad de la señal Raman se suele expresar como recuentos de fotones en lugar de como densidad óptica, pero con una calibración externa adecuada, utilizando una solución de carotenoides cuya absorción / densidad óptica se pueda medir, los dos valores se pueden correlacionar (148).

Los principales inconvenientes de la realización de esta técnica es que es necesaria una amplia dilatación pupilar y requiere una fuente de luz láser bastante costosa que hasta el momento no ha permitido su uso generalizado (147)(148).

I.4.2 Métodos psicofísicos de medida de DOPM

Los métodos psicofísicos requieren la colaboración de la persona evaluada. En este grupo se incluyen: sensibilidad umbral espectral, color matching o igualación de color, medidas basadas en el dicromismo, fotometría de mínimo movimiento y aparente movimiento y fotometría heterocromática de parpadeo (FHP) (en inglés Heterochromatic Flicker Photometry (HFP)).

I.4.2.1 Sensibilidad umbral espectral

La sensibilidad espectral es la eficiencia relativa de detección, de luz u otra señal, como una función de la frecuencia o longitud de onda de la señal.

A mediados del Siglo XX Brown et al. (149) estudiaron las curvas de sensibilidad espectral asociadas a los receptores de visión del color. Poco más tarde Bone et al. (150) estimaron la curva de DOPM a partir de las sensibilidades espectrales foveal y extrafoveal medidas por la técnica de parpadeo. Ya en el siglo XXI Stabell et al. (151) midieron la sensibilidad espectral relativa en diferentes excentricidades, usando tanto la sensibilidad umbral absoluta como las técnicas de parpadeo. Esta técnica de medida de la DOPM fue utilizada por Pease et al.(152), obteniendo valores de DOPM para una longitud de onda de 460 nm superiores a los referenciados en trabajos anteriores (0.77 ± 0.06) que utilizan la misma técnica.

I.4.2.2 Color Matching o igualación de color

Esta técnica fue utilizada por Davies y Moreland (73), en su estudio de medida de densidad óptica del cristalino y del PM. Utilizando un colorímetro tri-estímulo de Wright, en el que se combinaron un estímulo de referencia (490 nm, desaturada con 650 nm) con tres primarios espectrales (460, 530 y 650 nm). Se realizaron dos coincidencias de color, una foveal y una extrafoveal de 5°. La relación de la concordancia de color foveal a extrafoveal proporciona la DOPM.

I.4.2.3 Medidas basadas en el dicromismo

Esta técnica de medida de la DOPM se basa en la discriminación de color normal medida con un anomaloscopio modificado (145).

I.4.2.4 Fotometría de mínimo movimiento y aparente movimiento

La fotometría de mínimo movimiento es una técnica de medida de la DOPM que permite estudiar la distribución espacial del PM a distintas excentricidades, ubicadas a 0° y 1° centrales y seis campos de prueba anulares de 45° ubicados de 2° a 7° desde la fijación central. También está disponible una prueba más corta de tres ubicaciones.

Esta técnica fue desarrollada utilizando un anomaloscopio modificado de Moreland (153) (154) (155). Howells et al. (146) utilizaron un monitor de tubo (CRT) con cuatro rejillas de onda cuadrada sobre un fondo azul. La primera y la tercera rejilla estaban compuestas por barras azules y rojas, producidas por los fósforos azules y rojos de la CRT; azul considerando el pico de absorción máxima el pigmento macular y rojo para la absorción despreciable del pigmento macular. La segunda y cuarta rejillas son acromáticas, y están compuestas de barras grises claras y oscuras, es decir, rejillas de luminancia. La prueba se fundamenta en que cuando la luminancia de las barras rojas es mayor que la azul, las barras rojas parecen saltar hacia la derecha a las barras grises claras en la rejilla de luminancia, y cuando la luminancia de las barras azules es mayor que la roja, las barras azules parecen saltar hacia la izquierda hasta las barras de color gris claro en la rejilla de luminancia. Por lo tanto, el sujeto ve movimiento en una de las dos direcciones. La luminancia roja es ajustable, y en el punto de equilibrio rojo-azul, la dirección del movimiento se vuelve "ambigua". Se utiliza un procedimiento de elección forzada de dos alternativas para determinar el equilibrio (y la DOPM posterior) en ubicaciones centrales y excéntricas.

1.4.2.5 Fotometría heterocromática de parpadeo (FHP)

Es la prueba no invasiva más utilizada para cuantificar DOPM, dado el elevado nivel de dificultad y el consumo de tiempo que supone la realización del resto de las pruebas (146)(156)(157).

Se emplea un estímulo visual intermitente, con dos longitudes de onda diferentes; una longitud de onda absorbida por los carotenoides maculares (luz azul a 460 nm) y una longitud de onda que no se absorbe (luz verde a 540 nm) (Figura 10). El sujeto examinado ajusta subjetivamente la intensidad de la luz azul hasta que percibe este estímulo alterno como un disco o anillo parpadeante. El paciente no distingue parpadeo cuando las luminancias de ambos estímulos (azul y verde-amarillo) sean iguales, o las percibe como iguales. De una forma sencilla, la sensibilidad espectral se puede definir como el mínimo nivel de iluminación para el que hay respuesta visual. Depende de la longitud de onda, la magnitud del estímulo y la duración del mismo, con valores diferentes para conos y bastones. Siendo la sensibilidad máxima de 562nm y 505nm para conos y bastones respectivamente. Esta mayor sensibilidad de los bastones, permite la visión con bajos niveles de iluminación (158). Los métodos de medida de PM consideran, además, la sensibilidad espectral relativa o capacidad para diferenciar entre 2 longitudes de onda diferentes. La DOPM será calculada por la diferencia de intensidad de luz azul necesaria para observar el efecto de parpadeo entre la zona foveal y la zona más externa. La principal ventaja de esta técnica, es que no es necesario dilatar la pupila, ni interfieren los medios oculares durante la medición. Sin embargo, la realización de la prueba requiere una colaboración activa del paciente y un entrenamiento previo de la técnica para la familiarización del sujeto, así como una correcta comprensión de la tarea a ejecutar (157)(159).

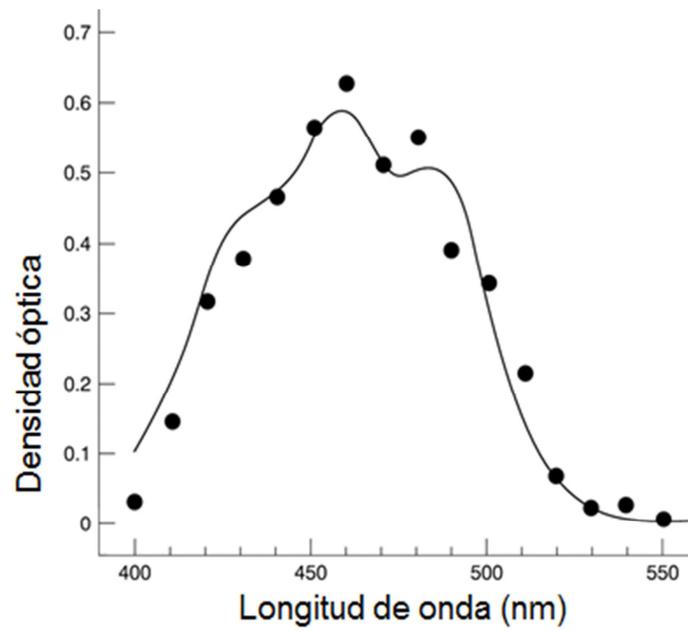


Figura 10: Espectro de absorción del pigmento macular según Wyszecski y Stiles (línea) y Werner et al. (puntos)(160).

En un estudio comparativo de todos los métodos de medida de pigmento macular expuestos, se concluye que la FHP es un método subjetivo que se utiliza in vivo, siendo una técnica de bajo coste, que no precisa de dilatación pupilar, reproducible y el más comúnmente utilizado (147). Concretamente, al comparar los resultados obtenidos por medio de FHP (subjetivo) con los obtenidos por reflectometría (objetivo) se obtiene una alta correlación entre los mismos (161)(162). Del mismo modo, al estudiar los dos métodos físicos más importantes (reflectometría y autofluorescencia de fondo) junto con el psicofísico más extendido FHP, se concluye que cada uno de ellos tiene sus propias ventajas, inconvenientes y limitaciones, no pudiéndose considerar uno de ellos como el ideal. Así el método basado en FHP se puede considerar la elección más barata y la autofluorescencia puede ser preferida a la reflectometría porque está menos influenciado por la dispersión, siendo todos ellos procedimientos de medida del PM validados y reproducibles (146)(148). Aunque uno de los inconvenientes de algunas técnicas físicas es la necesidad de dilatar la pupila, se están desarrollando modelos basados en las mismas, en las que no es necesaria una midriasis previa a la prueba (163).

En el mercado existen distintos aparatos basados en la FHP, algunos de uso en clínica (Masuscope®, MPS II y su versión anterior el MPS 9000) y otros destinados exclusivamente a la investigación (Eyemet Maculometer, Macular Densitometer). Entre las ventajas de los instrumentos que usan tecnología FHP están que son técnicas testadas y validados, son métodos no invasivos, seguros y efectivos, la duración estimada por paciente para cada prueba es de 2 - 3 minutos y el uso es relativamente sencillo.

En resumen, parece que los factores más influyentes en la aparición de DMAE son la edad, el consumo de tabaco, el iris de color más claro, la diabetes y los factores genéticos hereditarios. Otros factores, como el consumo de alcohol, la exposición a diferentes tipos de luz o la presencia de un error refractivo hiperométrico probablemente causen un efecto igualmente dañino a nivel macular, pero deben estudiarse con mayor profundidad.

Teniendo en cuenta el modo de vida actual, en el que se tiende a una vida más sedentaria, con dietas alejadas de patrones tradicionales como la dieta mediterránea (rica en frutas y verduras (L y Z)) y con exposición constante a dispositivos que emiten luz azul, presente desde muy temprana edad en los más jóvenes y considerando a su vez que el estilo de vida puede causar el declive del DOPM, parece lógico que se establezcan campañas de sensibilización social en las que se alienten pautas de vida saludable, evitando así un aumento en el número de casos y que la edad de mayor prevalencia de la DM se adelante en las próximas generaciones.

I OBJETIVOS DE LA TESIS

La principal causa de ceguera en España en personas mayores de 50 años es la DM según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La DMAE es un trastorno de inicio tardío y pueden ocurrir cambios en el ojo décadas antes de cualquier signo o síntoma visual de la enfermedad. Existen evidencias de que el PM está asociado con un riesgo reducido de desarrollo y progresión de la DMAE y que se puede aumentar, gracias no sólo a una dieta rica en carotenoides maculares, sino también mediante fortificación dietética con complementos alimenticios disponibles comercialmente. La evaluación de la DOPM puede proporcionar una información clave en la detección precoz de la DMAE y en la evaluación de la efectividad de los suplementos de carotenoides maculares.

El óptico-optometrista como profesional sanitario está capacitado para participar activamente en tareas que beneficien la salud visual de la población, como el diagnóstico y tratamiento optométrico de disfunciones visuales y la prevención de enfermedades del sistema visual. En este sentido, su papel ante la DM abarca la detección precoz y la prevención. El seguimiento de los pacientes sanos mediante medidas de DOPM con técnicas fiables, no invasivas y de bajo coste es posible actualmente con instrumentos basados en la FHP. Para su aplicación por el optometrista son necesarios protocolos de medida que consideren aquellos factores que pueden afectar a la medida instrumental, así como los rangos de valores normales en poblaciones concretas.

Es por ello que el objetivo principal de esta Tesis es el estudio de la DOPM en una población definida por particularidades concretas de edad y sexo y cómo puede verse afectada por diferentes factores descritos en bibliografía. Para alcanzarlo, ha sido necesario definir una serie de objetivos secundarios, que serán tratados en los diferentes capítulos.

El Capítulo 1 tiene como objetivo estudiar las condiciones de medida de la DOPM usando el MPS II, que permita establecer un protocolo para su aplicación como método de detección precoz de la DMAE en la práctica clínica.

El Capítulo 2 tiene por objetivo determinar si algunas características propias de la fisiología ocular, que han sido poco estudiadas, pueden afectar a la DOPM (tamaño pupilar, dominancia ocular motora y ametropía).

Entre los factores no evitables que han sido relacionados con la DOPM, está el color de iris. Este aspecto se estudia en el Capítulo 3 y se propone un método objetivo de medida del color de iris basado en el análisis digital de imagen, que permite definir numéricamente el color de cada iris.

Otro objetivo de esta Tesis, incluido en el Capítulo 4, ha sido evaluar los hábitos alimentarios en una pequeña muestra de población así como otros hábitos que podrían influir en la DOPM como son el consumo de alcohol y tabaco, realización de ejercicio físico, exposición a luz solar y a la luz azul de las pantallas de dispositivos electrónicos.

II MATERIAL Y MÉTODO

Los materiales y métodos empleados en la realización de este estudio se agrupan en cuatro apartados: el primero dedicado a la descripción de la muestra de población implicada en los distintos estudios, el segundo y tercero donde se describen las técnicas de encuesta empleadas, así como la descripción de los dispositivos de medida y la metodología empleada, y por último, los métodos estadísticos aplicados en el análisis de los datos.

III.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

En este trabajo se ha estudiado una población constituida exclusivamente por mujeres, en pro de obtener homogeneidad, evitándose la posible influencia que pueda tener la diferencia de sexo en los valores de DOPM. La muestra está compuesta por mujeres adultas, con edad superior a 40 años (menopáusicas y no menopáusicas), tanto trabajadoras de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla como ajenas a esta entidad, y mujeres jóvenes, con edades en torno a los 20 años, principalmente estudiantes del Grado de Farmacia y Grado de Óptica y Optometría de la Universidad de Sevilla.

En todos los casos, los participantes fueron informados sobre la naturaleza del estudio y firmaron un formulario de Consentimiento Informado (Anexo 1). El procedimiento experimental es conforme con la Declaración de Helsinki. Todas las personas que han tenido acceso a los participantes en el estudio poseen un Certificado de Penales. Este estudio ha sido autorizado por el Comité Ético de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Anexo 2) (164).

En cada uno de los capítulos de la Tesis se especifica la población y el número de ojos estudiados. La diferencia en el número de personas estudiadas entre capítulos se debe a la dificultad para obtener algunos resultados, dada la propia naturaleza del estudio clínico.

Los criterios de exclusión generales del estudio:

Se excluyen del estudio los ojos en los que se evidencia presencia de DM evaluada con la Rejilla de Amsler (165) (ver Figura M&M 1) o cataratas al valorar el cristalino con una lámpara de hendidura.



Figura M&M 1: De izquierda a derecha. Ojo con visión normal; Ojo con Degeneración Macular; Ejemplo de visión de un ojo afectado por degeneración macular. Fuente: <http://www.clinica-aver.com>

III.2 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN Y OBTENCIÓN DE DATOS MEDIANTE ENCUESTAS

Todas las pruebas se realizaron en los gabinetes del Grado de Óptica y Optometría en la Facultad de Farmacia (Universidad de Sevilla), de Diciembre a Mayo entre los años 2015 - 2017. Los adultos y jóvenes participantes en el estudio fueron citados vía telefónica o correo electrónico.

Se realizaron cuestionarios de preguntas escritos en la plataforma de Google Doc para facilitar el posterior manejo de los resultados en tablas Excel, evitando errores en la manipulación de los mismos. Cada uno de los voluntarios participantes en el estudio fue entrevistado siguiendo un mismo protocolo; de forma presencial, se les hicieron a todos los mismos cuestionarios de preguntas referentes a: tiempo de exposición a dispositivos electrónicos (Anexo 3), enfermedades diagnosticadas (diabetes), antecedentes de DM, consumo de alcohol, tabaco, exposición a luz UV, tiempo que se dedica a dormir o a hacer ejercicio (Anexo 4) y una última encuesta sobre hábitos alimentarios mediante la cual se evalúa la adherencia a la Dieta Mediterránea (Anexo 5).

III.3 DISPOSITIVOS DE MEDIDA Y METODOLOGÍA

Se realizaron las pruebas que a continuación se describen y que serán expuestas según los aparatos de medida, el procedimiento y las causas de exclusión.

II.3.1 Determinación de la DOPM.

Para la evaluación de la DOPM se ha empleado un equipo portátil (Figura M&M 2) MPS II (Macular Pigment Screener II) comercializado por Elektron Technology UK Ltd. (Cambridge, UK), que está conectado a un ordenador con un software específico. Permite la detección temprana y rápida de pacientes con riesgo de DM, así como el seguimiento de los efectos de una terapia de suplementos dietéticos. El dispositivo permite descargar o imprimir la ficha de examen de cada paciente (Anexo 6).

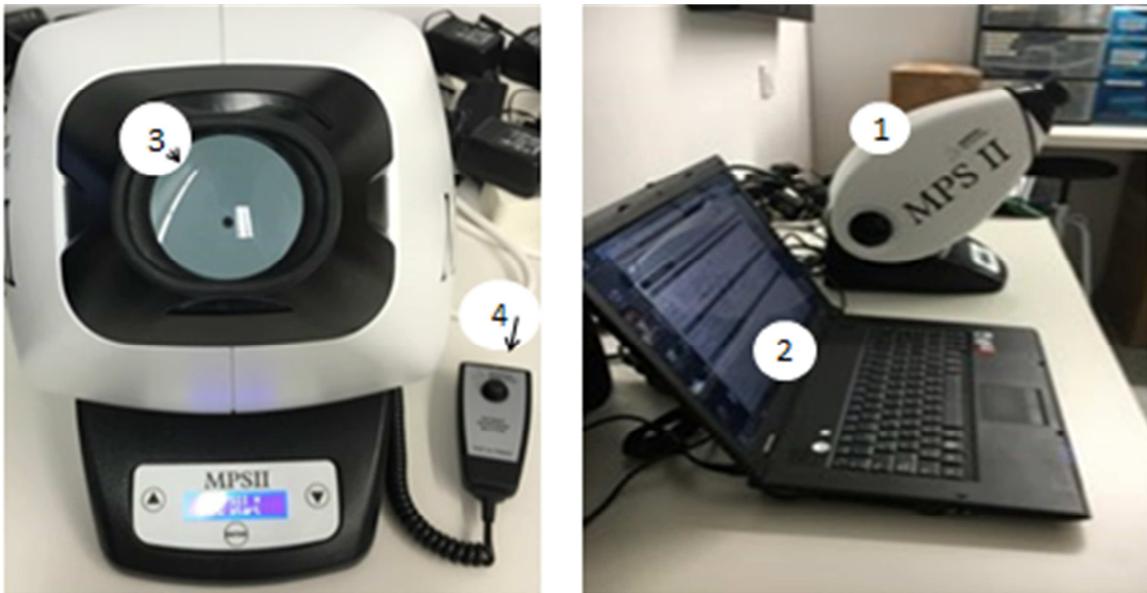


Figura M&M 2: Campímetro MPS II. Aparato de medida de la DOPM (1: MPS II, 2: Ordenador con el Software del MPS II, 3: Ocular, 4: Pulsador).

III.3.1.1 Fundamento

El MPS II ha sido desarrollado por el equipo del Dr. Murray (1966) de la Universidad de Manchester. Se fundamenta en la fotometría heterocromática intermitente o de parpadeo (FHP) ó Heterochromatic Flicker Photometry (HFP), uno de los métodos más usados para la medición de la DOPM. Es una técnica no invasiva basada en las propiedades de absorción espectral del pigmento macular en relación a la localización del mismo en la retina.

III.3.1.2 Procedimiento

Se proyecta un estímulo visual intermitente con dos longitudes de onda diferentes sobre la mácula (460 nm y 530 nm) a diferentes frecuencias, produciendo un efecto de parpadeo que el paciente debe percibir y ajustar subjetivamente.

La prueba consta de tres etapas:

1. Primero se determina la sensibilidad general del usuario al parpadeo y el contraste de luminancia de las dos luces (verde y azul) se normaliza para ese sujeto en particular. Se realizan cinco configuraciones para fijación central y cinco para fijación periférica. Para cada una, la frecuencia temporal se reduce partiendo de 60 Hz y el observador presiona el botón de respuesta (pulsador) cuando ve un parpadeo. El pre-ajuste de la luminancia garantiza que el rango de respuestas comience cerca de los 30 Hz, con un mínimo de alrededor de 15 Hz.
2. Posteriormente, durante la medición propiamente de la DOPM, el sujeto debe fijar su mirada en un punto central (fijación foveal, 1º de excentricidad) y apretar el pulsador cuando percibe que el punto central parpadea. A partir de esta prueba se obtiene un valor estimado de la DOPM, tomando en consideración la edad del sujeto y algunos otros datos registrados en el software del aparato de medida a partir de una anamnesis previa, como la presencia de diabetes o los antecedentes familiares de DM.

3. Por último, el voluntario debe mirar a una luz roja situada a 8º de excentricidad respecto al punto central inicial (fijación periférica), en el que se presupone un valor mínimo de DOPM, y apretar el pulsador cuando observe parpadear el punto central. Tal y como se ve esquematizado en la Figura M&M 3, la DOPM absoluta será calculada a partir de la diferencia de intensidad de luz azul necesaria para observar el efecto parpadeo entre la zona foveal y la periférica, por medio de una función logarítmica (Figura M&M 4) (166).

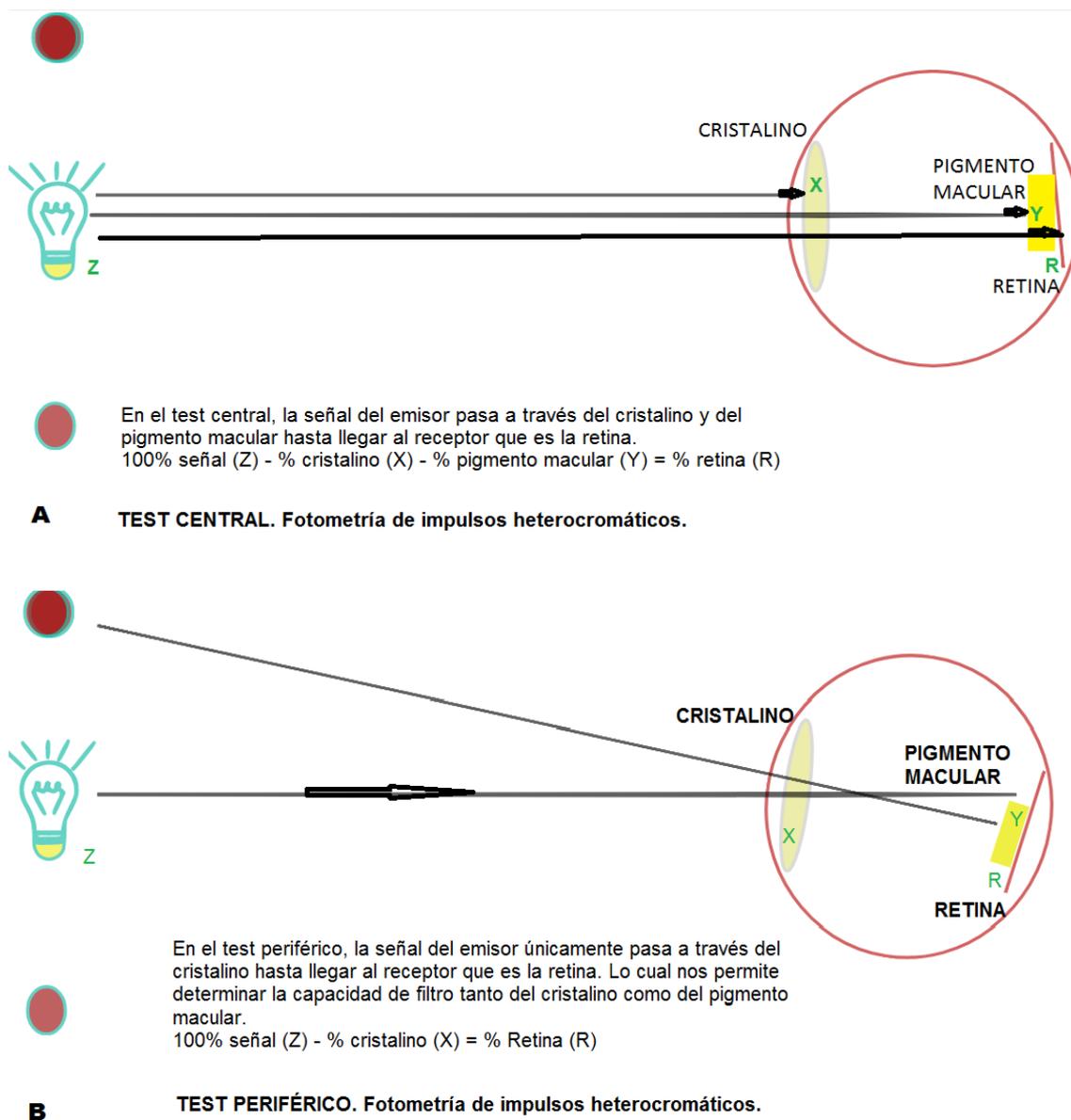


Figura M&M 3. Representación gráfica de los 2 pasos necesarios para calcular la DOPM por medio de la técnica de fotometría heterocromática de parpadeo (FHP).

$$\left. \begin{aligned}
 DOPM &= k \log_{10} \left(\frac{L_{bc}}{L_{gc}} \right) - k \log_{10} \left(\frac{L_{bp}}{L_{gp}} \right) \\
 DOPM &= k \log_{10} \left(\frac{L_{bc}}{L_{gc}} \right) \left(\frac{L_{gp}}{L_{bp}} \right)
 \end{aligned} \right\} \begin{array}{l} \text{asumiendo que } L_{gc} = L_{gp}, \\ \text{entonces:} \end{array}$$

$$DOPM = k \log_{10} \left(\frac{L_{bc}}{L_{bp}} \right)$$

Figura M&M 4: Ecuación para el cálculo de la DOPM medida con un MPS II. (L_{bc} y L_{gc} : valores de luminancia para las luces azul y verde para un mínimo parpadeo en visión central, L_{bp} y L_{gp} : valores de luminancia para las luces azul y verde para un mínimo parpadeo en visión periférica, k : factor de corrección de valor 1,2 (166).

En la Figura M&M 5, se presentan dos imágenes correspondientes al ocular del MPS II; en la imagen de la izquierda, se observan dos puntos oscuros laterales y el punto de fijación central, utilizado para la determinación de valores de DOPM estimados. En la imagen de la derecha aparece un punto rojo, para fijación periférica, necesario para la realización de la segunda parte de la prueba y el cálculo de valores de DOPM absolutos. Para ambos casos se mantiene el estímulo central en el que se apreciará parpadeo.

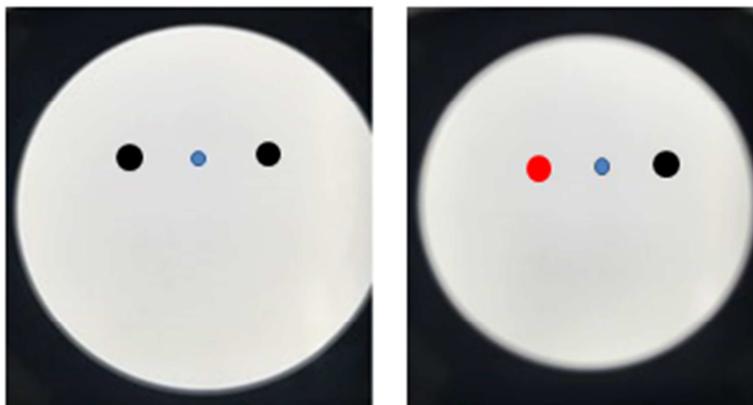


Figura M&M 5: Estímulos de fijación central y periférico del MPS II, vistos a través del ocular del aparato.

III.3.1.3 Interpretación de resultados

En la realización de la prueba se van presentando una serie de estímulos lumínicos con diferentes combinaciones de luz azul-verde y relaciones de luminancia para ambas luces, ante los cuales el voluntario debe pulsar cuando perciba parpadeo. De esta forma se van construyendo dos gráficas en “V” (Figura M&M 6), una para los valores centrales y otra para los periféricos, en la que cada punto viene dado por la frecuencia a la que el voluntario percibe la modulación de la luz azul y luz verde (aprecia parpadeo) (166).

En esta gráfica (Figura M&M 6), la variable independiente es el valor de sensibilidad umbral a partir del cual se observan las dos longitudes de onda como diferentes, en este caso en forma de parpadeo. Se obtienen así los valores de sensibilidades centrales y periféricas mínimas (dB) o la combinación de luz azul y luz verde que lo hace posible, la variable dependiente es la frecuencia temporal, frecuencia de modulación o velocidad de parpadeo (Hz), para cada una de las combinaciones de las dos longitudes de onda.

A partir de este examen, además de los valores de DOPM estimados y absolutos se obtienen otros parámetros; los valores de sensibilidad central y periférica (Hz), capacidad para detectar alternancia entre las dos longitudes de onda (luz azul / luz verde). A mayor DOPM se necesitará mayor intensidad de luz azul en la fóvea para compensar la absorción del PM. De ahí que la gráfica que se dibuja cuando la fijación es central quede en muchos casos en una zona superior a la gráfica correspondiente a la fijación periférica. Por este mismo motivo, la gráfica para la fijación central quedará desplazada a la derecha respecto a la gráfica de fijación periférica (167). Es decir, cuando la fijación es central, el estímulo luminoso atraviesa el pigmento macular con un pico de absorción máximo correspondiente a 460 nm (luz azul), quedando de la combinación luz azul / luz verde, la luz verde (que no es absorbida), haciéndose necesaria una mayor proporción de luz azul frente a la luz verde. El valor de sensibilidad umbral en la fóvea o sensibilidad central mínima será más alto que en la zona periférica.

Un sujeto con un valor de DOPM alto requerirá entonces una mayor intensidad de luz azul en la fóvea para compensar la atenuación de la luz azul por el pigmento macular, en relación con la parafóvea, en comparación con un individuo con una DOPM baja (148).

La principal ventaja de la técnica de parpadeo, es que no requiere dilatar la pupila, ni interfieren los medios oculares durante la medición del aparato. Sin embargo, se requiere una colaboración activa del paciente y un entrenamiento previo para una correcta comprensión de la tarea a ejecutar (157)(168).

Criterios de exclusión: Cuando el nivel de confianza al realizar la prueba no ha sido aceptable (indicado en verde) (Figura M&M 6) siempre se ha pedido al paciente repetir la prueba.

En el Anexo 7 se muestra la hoja de examen para ambos ojos de una niña de 8 años, en la que se puede observar un nivel de confianza bajo, marcado en rojo (ojo derecho) y dudoso, de color naranja (ojo izquierdo) para los valores periféricos. Uno de los objetivos que se describen en la patente de Zea Visión LLC para el MPS II, en noviembre de 2014, es mostrar los datos de entrada de manera que se indique si son válidos o no, proporcionando un índice de calidad automático, a partir de uno o más algoritmos de ajuste de curvas, para garantizar que los valores de DOPM del voluntario sean precisos. El voluntario debe fijarse en un estímulo que comenzará a parpadear a diferentes velocidades. Es posible que algunos voluntarios tengan dificultades para entender la prueba y, por lo tanto, su medición de DOPM sea inexacta. El voluntario se puede anticipar al cambio en la frecuencia y responder demasiado pronto cuando aún no perciba parpadeo. Puede parpadear varias veces en un punto crítico de la prueba en el que la frecuencia está disminuyendo y se vuelve perceptible para el voluntario, pero no la detecta debido al parpadeo. O incluso puede simplemente tener problemas para presionar el pulsador o distraerse durante la prueba (169).

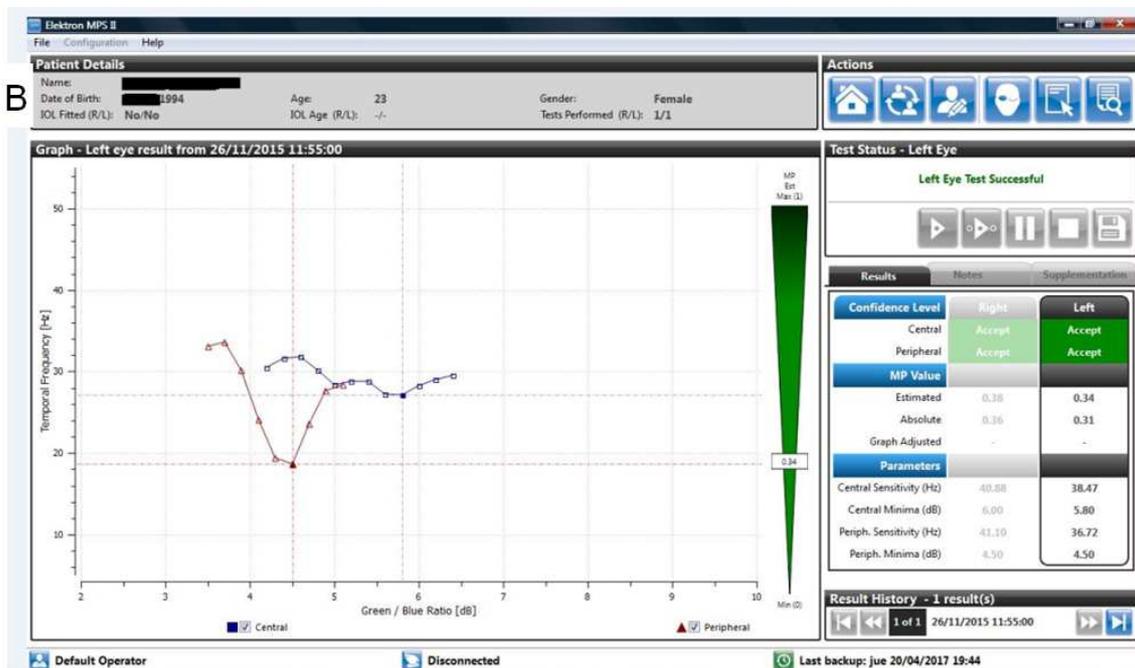
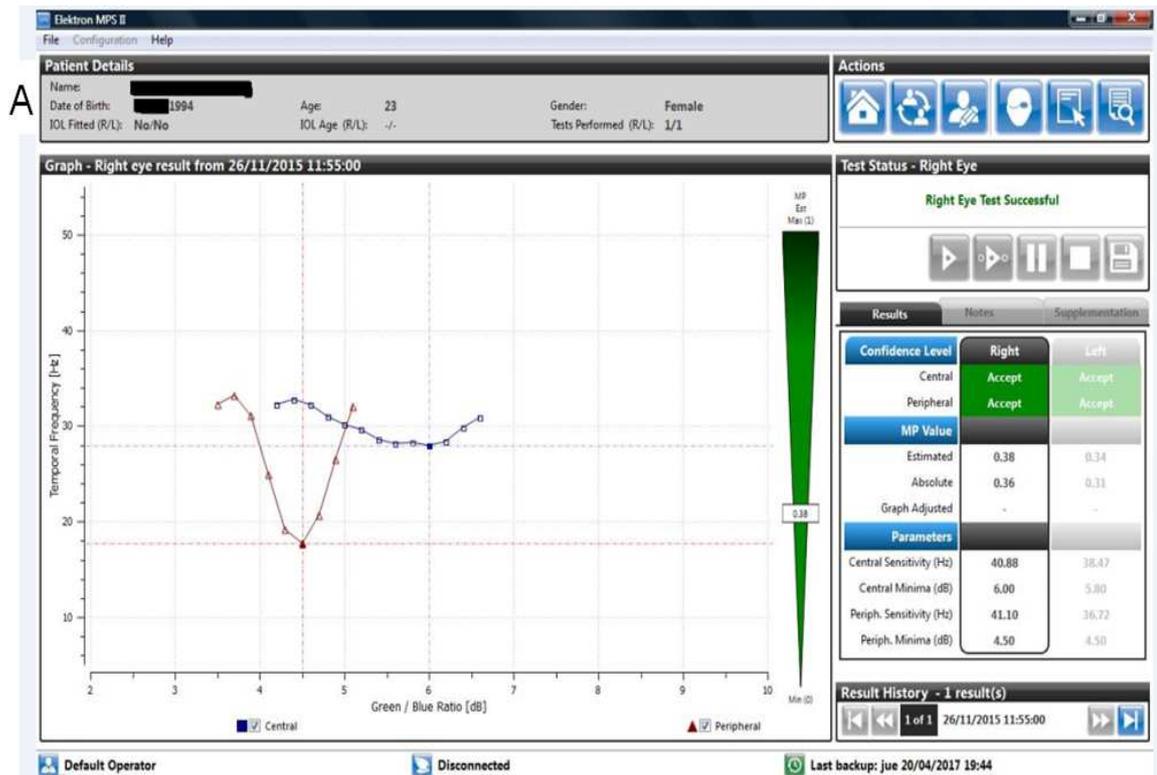


Figura M&M 6: Hoja de realización de examen para ambos ojos de una mujer joven de 23 años. A. Ojo derecho B. Ojo izquierdo.

III.3.2 Medición del tamaño pupilar

Para la determinación del tamaño pupilar se ha trabajado sobre las imágenes digitales descritas en el estudio del color de iris (punto III 3.4.1), considerándose los mismos criterios de exclusión en ambos casos.

En una selección de 8 ojos de entre los 218 ojos considerados en este capítulo de la Tesis, se hicieron medidas pupilares y de iris visible con un topógrafo corneal TOPCON CA-200F (Figura M&M 7). El tamaño de iris visible es constante ante cambios lumínicos u otros estímulos por lo que estas medidas se usan como referencia para la estimación del tamaño pupilar del resto de fotografías tomadas en las mismas condiciones, sobre la pantalla de un mismo monitor de PC. Por lo tanto se trabaja con tamaños pupilares determinados a escala.

La limitación de esta parte del estudio (Tesis) es que se trabaja con tamaños pupilares es que no se ha realizado pupilometría dinámica (170) y por tanto no sabemos cómo reacciona cada una de las pupilas de los ojos participantes ante diferentes estímulos lumínicos. No se pretende considerar, en ningún caso, que la reacción de todas las pupilas se producirá en la misma proporción ante los mismos cambios lumínicos, aumentando o disminuyendo de tamaño. Tan solo realizamos este estudio, considerando el tamaño pupilar de 218 ojos ante un estímulo lumínico idéntico para todos los casos.

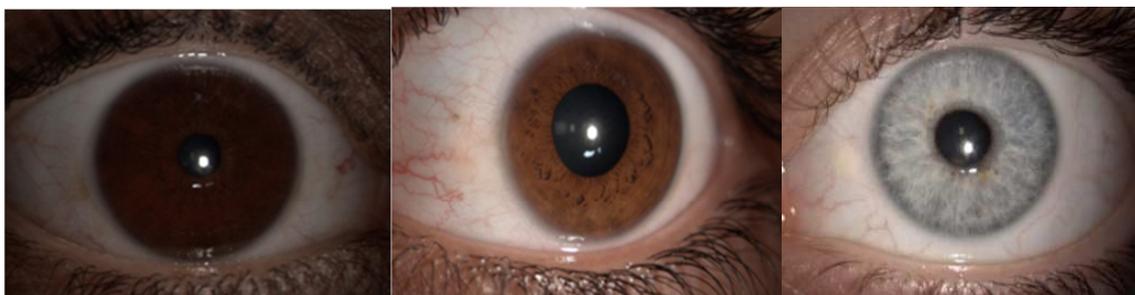


Figura M&M 7. Topógrafo corneal CA- 200F.

Criterios de exclusión:

Para obtener un resultado óptimo, en el momento de adquirir las imágenes es indispensable exigir unas características mínimas de calidad. Dichas características son: imagen clara sin ningún tipo de reflejo, ojos bien abiertos y realizar las fotos siempre con la misma herramienta de adquisición y condiciones de ambiente.

Tomando como ejemplo las fotografías 1 – 2 - 3 de la figura M&M 8, son excluidas la imágenes que carecen de suficiente luminosidad (Fotografía 1) y aquellas en las que no se ha mantenido la posición primaria de mirada (Fotografía 2). Sólo se han incluido en el estudio aquellas en las que la resolución, la luminosidad y posición del ojo son correctas (Fotografía 3).



Fotografía 1

Fotografía 2

Fotografía 3

Figura M&M 8: Imágenes 1 - 2 - 3 para la determinación de color de iris y medición de tamaño pupilar.

III.3.3 Refracción ocular para detección de ametropías y medida de la agudeza visual. Dominancia ocular motora.

Se realiza una refracción objetiva con retinoscopio (Figura M&M 9) previa a la refracción subjetiva con foróptero (Figura M&M 10), anotándose para cada caso los valores de agudeza visual (AV) con y sin corrección. Además se determina el ojo dominante motor pidiendo a cada uno de los participantes del estudio que fije binocularmente un objeto lejano centrado en el círculo que sustenta entre ambas manos con brazos extendidos. Se considera el ojo dominante motor aquel que sigue viendo el objeto dentro del círculo al ocluir el ojo contralateral.



Figura M&M 9: Retinoscopio WelchAllyn



Figura M&M 10: Foróptero de ESSILOR modelo MPH 100.

Para analizar los valores de AV se tiene en cuenta la clasificación de Enfermedades CIE-10 (171), la clasificación Internacional de enfermedades (ICD-10) de 2009 y la clasificación de discapacidad visual de la ONCE. Resumidas en las dos primeras columnas de la Tabla M&M 1. Además, para el análisis de datos, se considera el valor de AV en el momento de la realización de la prueba, en función de que se hiciese con o sin compensación; en la tercera columna se consideran los valores de AV sin compensación (valores de 0 a 3) y dicha clasificación se completa con la cuarta columna considerando que la persona estudiada pase a una agudeza visual superior a 0.5 al llevar su compensación (10 – 20 - 30). Para estudiar si afecta la AV del voluntario en el momento de realización de la prueba se toman los valores de las dos últimas columnas de las Tabla M&M 1, en función de que estuviese compensado o no y la AV con / sin compensación.

Tabla M&M 1: Escala de clasificación de los valores de agudeza visual (AV).

	AV	Escala	AV>0.5 al compensar
Visión Normal	1 - 0.5	0	0
Baja Visión, con pérdida visual. (En España se considera ceguera legal a las AV < 0.1)	Leve 0.4 - 0.3	1	10
	Moderada 0.2 - 0.1	2	20
	Severa 0.05	3	30
	< 0.05	Ceguera	

III.3.4 Color de Iris: obtención, procesado y análisis de imágenes digitales

Para la determinación del color de iris ha sido necesario realizar los siguientes pasos: captura y almacenamiento de la imagen en formato digital; procesado masivo de imágenes para la extracción de información de interés a través de un programa diseñado para este fin bajo Matlab y, por último, exportar los datos al programa Statistica v10. para realizar un análisis estadístico de los mismos.

III.3.4.1 Obtención imágenes digitales:

Las imágenes digitales se han tomado con una cámara digital, LIRA-274-C, acoplada a la lámpara de hendidura que se expone en la Figura M&M 11. Las características técnicas de la cámara digital son: sensor tipo: ICX274, tamaño del sensor: 1 / 18", tamaño de imagen: 1624x1232, control de obturador: 100 μ s a 4 segundos, 100 μ s por paso. El procedimiento de enfoque e iluminación es constante; zoom de 10 aumentos, iluminación con haz de luz entre 0,5 y 5 mm de luz blanca, con difusor y ángulo cero entre las fuentes de observación e iluminación. La lámpara está conectada a un ordenador con el programa de visualización de fotos, Phoenix V 3.0., usado para visualizar, guardar y extraer las fotografías.

Procedimiento: Se pide al voluntario que con la barbilla en la mentonera y la frente apoyada en el reposa cabeza, mantenga la posición primaria de mirada, en un gabinete sin iluminación. El reflejo de la luz sobre la córnea se hace coincidir con el centro de la pupila, como puede observarse en las tres fotografías de la Figura M&M 8 o en la Figura M&M 13.

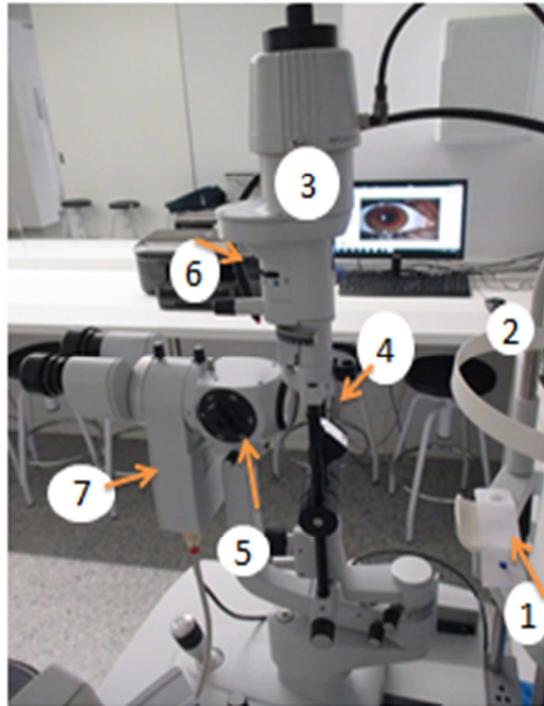


Figura M&M 11: Lámpara de hendidura SL-990, Type-5x-D (12V30W Bulb) de Essilor (1 Mentonera, 2 Reposo frente, 3 Fuente de iluminación, 4 Difusor, 5 Aumentos, 6 Selector del tipo de luz, 7 Cámara digital acoplada)

III.3.4.2 Procesado y análisis de las imágenes digitales

En la cámara digital, al igual que en otros dispositivos digitales, la imagen se forma en la superficie de un dispositivo CCD (Charge Couple Device o dispositivo de carga acoplada) que contiene un número determinado de condensadores. Éstos producen una corriente eléctrica (fenómeno fotoeléctrico) cuando son estimulados por la radiación. Esta corriente es proporcional a la intensidad de luz recibida, registrándose gradaciones de los colores básicos: rojo, verde y azul (RGB). Los dispositivos CCD suelen contener un filtro Bayer para separar los tres colores. La unidad fundamental está compuesta por un mosaico con cuatro pixeles, dos verdes, uno rojo y uno azul (Figura M&M 12).

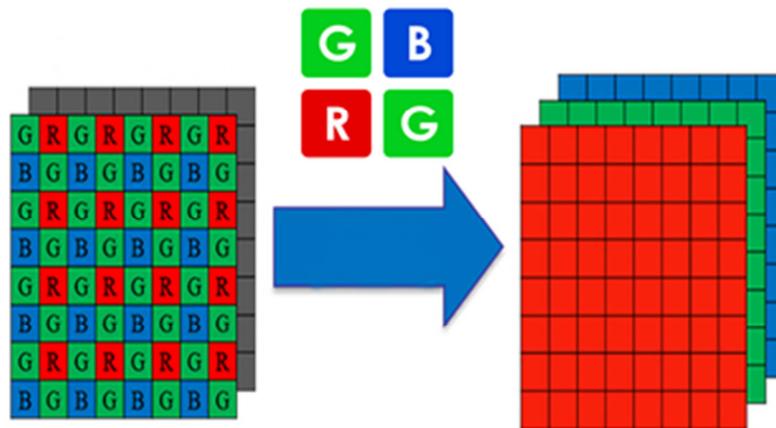


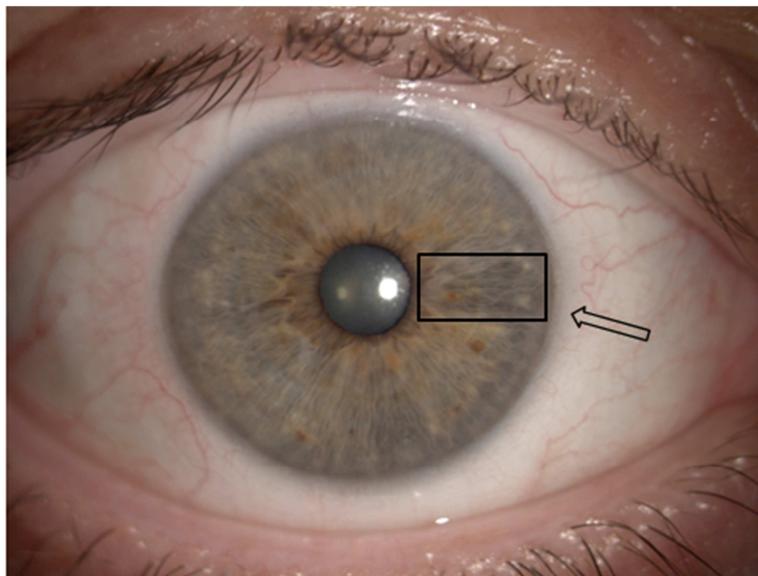
Figura M&M 12: Disposición del filtro Bayer.

Fuente (modificado): <https://www.albedomedia.com/tecnologia/sensor-de-imagen-rgbn-color-mas-infrarrojo-cercano/>

Los parámetros RGB de una imagen, dependen del dispositivo con el que se adquiriera o donde se muestre, por lo que su uso para medidas colorimétricas absolutas no es aconsejable (172). Es por ello necesario realizar una transformación de los valores RGB a un espacio de color uniforme, que correlacione los valores numéricos de color de forma consistente con la percepción visual humana. La conversión entre el espacio de color RGB utilizado por cámaras digitales y espacios recomendados por la CIE no es trivial, y requiere el uso de materiales de referencia. En cualquier caso, y siempre que las condiciones operatorias sean las mismas, pueden utilizarse algoritmos de conversión predefinidos por la mayoría de programas de tratamiento de imágenes. En este caso se ha utilizado el algoritmo de conversión incluido en el Image Processing Toolbox de Matlab. Así, los resultados se han expresado en términos del espacio de color CIELAB, definido por la que se considerada la autoridad en la ciencia de la luz y el color, la Commission Internationale de l'Éclairage (CIE).

Para el procesado y análisis de las imágenes digitales y obtención de coordenadas CIELAB a partir del espacio RGB se usaron algoritmos programados bajo MATLAB R2012B (The MathWorks Inc., Natick, USA). MATLAB (de Matrix Laboratory) que es una herramienta de software matemático con un lenguaje de programación propio que permite manipular matrices. Esta característica es de gran utilidad en el análisis de las matrices tridimensionales correspondientes a las imágenes digitales. De todas las

imágenes se tomó una sección del iris rectangular que comprendía desde la pupila hasta la esclerótica (Figura M&M 13). De esta zona se extrajeron las coordenadas colorimétricas CIELAB así como su desviación estándar. Hay que remarcar que esta desviación estándar no es producto de una incertidumbre en la medida, sino que se debe a la heterogeneidad cromática de cada iris, pudiendo incluso considerar esta desviación como una variable más en el análisis estadístico. Por último, se ha considerado un parámetro llamado MCDM por sus siglas en inglés, y que se define a la media de las diferencias de color respecto el valor medio (173). Esta magnitud se mide en unidades CIELAB y es directamente proporcional a la heterogeneidad cromática de una muestra en análisis de imagen.



L^*	a^*	b^*	C^*ab	hab	MCDM
Media \pm D.E.					
44,5 \pm 4,8	5,2 \pm 1,9	11,8 \pm 4,5	12,9 \pm 4,8	65,5 \pm 6,2	6,2

Figura M&M 13: Sección de iris estudiada para la obtención de las coordenadas colorimétricas CIELAB.

III.3.4.3 Escalas subjetivas de clasificaciones del color de iris

Para la clasificación subjetiva del color de iris se han considerado las clasificaciones de Carleton Coon (174), Mackey et al.(175) y Simionescu et al. (176) (descritas en el Capítulo 3).

Se seleccionaron 5 observadores sin alteraciones en la visión del color (evaluadas mediante el test de Farnsworth-Munsell 100) y se les pidió que de forma independiente analizaran el color de 220 fotos digitales de iris. De las 5 valoraciones se tomó como resultado final el valor que más se repite para cada parámetro dentro de cada clasificación (moda). Para aquellos casos en que no hubo coincidencia en la valoración de los 5 observadores, de los 5 valores (uno por observador) se consideró el valor medio.

III.3.5 Índice de Masa Corporal

A todos los participantes en el estudio se les mide (sin zapatos) y se les pesa, para posteriormente calcular el índice de masa corporal (IMC) de cada uno de ellos.

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Para evaluar los resultados de IMC se consideran los valores definidos por la OMS (177) descritos en la Tabla M&M2.

Tabla M&M2: Clasificación del estado nutricional según los valores de índice de masa corporal (IMC), para adultos (177). (Organización Mundial de la Salud, OMS 2007)

IMC	Estado nutricional	Valor asignado
Por debajo de 18.5	Bajo peso	0
18.5–24.9	Peso Normal	1
25.0–29.9	Pre-obesidad	2
30.0–34.9	Obesidad clase I	3
35.0–39.9	Obesidad clase II	4
Por encima de 40	Obesidad clase III	5

III.3.6 Adherencia a la dieta mediterránea

Para estudiar la adherencia a la dieta mediterránea se evalúan los resultados de una encuesta validada de “Adherencia a la Dieta Mediterránea” (178) (Anexo 5). El cuestionario consiste en 14 preguntas cuyas respuestas serán valoradas con 0 o 1 puntos, según corresponde a un aspecto negativo o positivo en relación con la dieta Mediterránea. La clasificación se realiza al sumar los puntos, de forma que se considera buena adherencia a la dieta mediterránea una puntuación por encima de 10 puntos y mala adherencia por debajo de 9 puntos.

III.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.

Para el análisis de los datos obtenidos se han usado los programas Statistica v. 10.0 (Statsoft. Enterprise. CrackedEAT) (179) e Infostat 2017e (180), dependiendo del tratamiento de datos realizado.

III.4.1 Análisis descriptivo y exploratorio

Para el análisis descriptivo de los datos se ha empleado la media aritmética (media) y la desviación estándar (D.E.) así como valores máximos y mínimos, mediana, asimetría, Q1 y Q3. Además se han realizado histogramas, diagramas de dispersión, gráficos de cajas y diagramas de perfiles multivariados.

Para comparar la dispersión o variabilidad de dos o más grupos se emplea el coeficiente de variación (CV), que es una medida de dispersión relativa de los datos y se calcula dividiendo la desviación típica de la muestra por la media y multiplicando el cociente por 100.

Para estimar la correlación entre variables se ha usado, el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) y el coeficiente de determinación (R^2).

El coeficiente de correlación de Spearman (ρ) y el coeficiente de correlación de Pearson (r), muestran una asociación entre variables, pero el primero de ellos, permite obtener un coeficiente de asociación entre variables que no se comportan normalmente, entre variables ordinales. Los valores van de - 1 a 1, siendo 0 el valor que indica no correlación, y los signos indican correlación directa e inversa.

El coeficiente de determinación (R^2) muestra la bondad del ajuste de la recta de regresión, permite decidir si el ajuste lineal es suficiente o se deben buscar modelos alternativos. Los valores oscilan entre 0 – 1, siendo 0 el valor que indica no correlación.

III.4.2 Modelo Lineal General. Análisis de la Varianza (ANOVA)

ANOVA es el análisis estadístico paramétrico de modelos lineales en los que intervienen dos variables: la variable dependiente y la variable independiente o factor.

El propósito del análisis ANOVA es encontrar diferencias significativas al comparar las medias de los grupos.

La significación estadística (p) es un índice de la fiabilidad del resultado de forma que, cuanto mayor es su valor, menos se puede confiar en la relación observada entre las variables. Representa la probabilidad de error al aceptar como válido el resultado obtenido.

III.4.3 Pruebas no paramétricas

La distribución de los datos se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para distribuciones no normales, se empleó un análisis de varianza no paramétrica: test de Kruskal Wallis y test de Friedman, para valores de significación menores de 0,05. En el estudio de color de iris, con distribución normal, se hizo análisis de la varianza mediante el método de comparación Tuckey, SC Tipo I.

III.4.4 Análisis discriminante

El análisis discriminante tiene por objetivo determinar hasta qué punto es posible separar dos o más categorías de muestras previamente establecidas, y qué variables son las que mejor discriminan entre ellas. A partir de este análisis se obtienen las funciones discriminantes de las variables independientes, es decir, la probabilidad de que cada uno de los casos estudiados pertenezca a una de las categorías definidas de la variable dependiente.

Para ello se realiza un análisis discriminante mediante el método más común en el que las variables son añadidas una a una a las funciones discriminantes (“hacia delante”, forward). De este modo, para cada inclusión se obtiene un valor del estadístico F, que indica, para cada variable su significación en la discriminación entre los grupos. Se toman en el análisis aquellas variables con mayor valor de F. Se considera igual probabilidad de pertenecer a cada una de las categorías descritas, independientemente del tamaño de muestra de cada categoría.

Como resultado, del análisis discriminante se obtienen tantas ecuaciones múltiples, en función de las variables incluidas, como categorías preestablecidas (181)(182).

$$\text{Categoría 1: } \alpha_0 + \alpha_1 V_1 + \alpha_2 V_2 + \dots + \alpha_n V_n$$

$$\text{Categoría 2: } \beta_0 + \beta_1 V_1 + \beta_2 V_2 + \dots + \beta_n V_n$$

...

$$\text{Categoría m: } \delta_0 + \delta_1 V_1 + \delta_2 V_2 + \dots + \delta_n V_n$$

Donde:

- Las categorías son funciones de clasificación establecidas.
- V_1 a V_n son las variables incluidas en el modelo
- α , β , δ representan la serie de coeficientes obtenidos que ajusta la mejor discriminación.

III RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO 1. MEDIDA DE LA DOPM CON EL INSTRUMENTO MPS II: ESTUDIO METODOLÓGICO

La estimación de la DOPM en grandes poblaciones debe basarse en metodología robusta, fiable y reproducible, tanto cuando la medida se realiza por diferentes profesionales como cuando se hace con observadores de mucha o poca edad, que pueden tener limitadas tanto sus habilidades físicas como oculares. En particular, la metodología debe ser simple y evitar demandas innecesarias a los observadores, a lo que se adapta el uso del instrumento MPS II.

En la revisión bibliográfica realizada, se ha detectado que en la mayoría de los trabajos publicados, no se especifica si los valores de DOPM analizados son los estimados o los absolutos y el análisis de los datos de sensibilidad no se realiza. Además se utilizan diferentes criterios tanto en la medida de la DOPM, cómo en el análisis de los datos, de forma que, por ejemplo, en algunas publicaciones se ha trabajado aleatoriamente con ojos derechos o izquierdos, o sólo con el ojo de mejor agudeza visual. Otros factores como si el observador está o no compensado al realizar la prueba no se detallan en ninguno de los trabajos publicados (55)(60)(183).

La interacción entre la gafa y el ocular del aparato se puede ver físicamente dificultada y afectar a la medida de la DOPM con el instrumento MPS II. Además, el paciente puede no estar correctamente compensado en el momento de realizar la prueba, bien por llevar una compensación antigua o por carecer de la misma. Por ejemplo, si un paciente realizase la prueba con una compensación óptica en forma de lentes oftálmicas multifocales, muy probablemente le sería muy difícil mantener la fijación periférica, dadas las características de estas lentes, en las que se suma una zona de visión lejana en la línea de mirada, con zonas de visión intermedia y cercana, a medida que se baja la mirada y converge.

Objetivo: Estudiar las condiciones que se deben cumplir en todas las medidas realizadas con el MPS II para la obtención de datos reproducibles de DOPM. Los objetivos concretos planteados son:

1. Estudiar la correlación entre valores estimados y absolutos de DOPM y la edad de la población de estudiada.
2. Estudiar la relación entre la DOPM y los valores de sensibilidad.
3. Evaluar si el ojo seleccionado para realizar la medida (derecho/izquierdo) y la edad del observador influyen en los valores de DOPM.
4. Estudiar el efecto de la presencia o no de compensación óptica y de la agudeza visual del paciente sobre las medidas de DOPM.
5. Evaluar la repetibilidad de las medidas con un MPS II.

Muestra: Este estudio (Tesis) parte de una muestra de 146 personas: 78 mujeres jóvenes y 68 mujeres adultas con valores de edad \pm desviación típica de $23 \pm 2,3$ años y $55 \pm 8,7$ años respectivamente:

-Sección 1, 2 y 4: Se incluyen en el estudio un total de 264 ojos; 138 de mujeres jóvenes de edad comprendida entre 19 y 34 años ($23 \pm 2,3$ años) y 126 de mujeres adultas con edades entre 40 y 74 años ($55 \pm 8,7$ años).

-Sección 3: Se incluyen en el estudio un total de 286 ojos; 144 OD y 142 OI. (Jóvenes 19 - 34 años: 77 OD / 75 OI, adultas 40 - 74 años: 67 OD / 67 OI).

-Sección 5: Por último, se estudia el caso clínico de una mujer sana de 37 años, con antecedentes directos de DM, a la que se hicieron medidas repetidas de DOPM durante un periodo de dos años.

Se excluyen del estudio todos aquellos valores de DOPM (estimados y absolutos) indicados como “>0.9”, al considerarse que hay un error de cálculo por parte del software asociado del MPS II, pues aunque los valores de DOPM definidos por el MPS II pueden oscilar entre 0 - 1, “>0.9” es un dato impreciso. Además se excluyen del estudio aquellos datos que el software no clasificó como “aceptables” (Material y Método, sección III 3.1.3). Además, se excluyeron los ojos en los que se observó presencia de cataratas o DM.

Metodología: Se realizaron las medidas de DOPM con el MPS II siguiendo el procedimiento detallado en el apartado “Material y Método” (sección III 3.1.2). En todos los voluntarios se evaluaron los valores de agudeza visual con y sin compensación y se consideró en cada caso si la prueba se realizaba con la compensación que ofrecía la máxima agudeza visual o no.

Análisis estadístico: Con el objeto de poder aplicar un tratamiento estadístico adecuado a los resultados de la medida de la DOPM con el instrumento MPS II, se comprobó si se ajustaban a una distribución normal. Los datos de DOPM obtenidos para ambos ojos (derecho e izquierdo) no se ajustan a una distribución normal, por lo que para el análisis estadístico se han empleado tests no paramétricos.

En todos los Capítulos de resultados de la Tesis se muestran figuras en las que se representan las voluntarias o los ojos estudiados mediante puntos, debiéndose considerar que hay bastantes casos que están superpuestos, dado el gran número de ojos estudiados.

Sección 1.1. Correlación entre valores de DOPM estimados y absolutos.

La Tabla R1-1, muestra la estadística elemental de los valores estimados y absolutos de DOPM para la población general (D.E. indica la desviación estándar; Q1 y Q3 son los valores del primer y tercer cuartil). Como se puede observar hay un mayor número de valores estimados que absolutos (265 vs 247), debido a que en algunos casos no fue posible realizar la segunda parte de la prueba, para la que es imprescindible mantener fijación periférica hasta obtener los valores absolutos. El análisis estadístico indica que hay diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los valores estimados y absolutos en la población de estudio. El coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = 0,84$ ($p < 0,0001$), tiene un valor cercano a la unidad, indicando una correlación elevada y significativa entre las dos variables.

Estos datos no concuerdan con los obtenidos en un estudio realizado también con MPS II en una población japonesa (184). No se encontraron diferencias significativas entre valor estimado y absoluto de DOPM, aunque el número de participantes fue bajo ($n = 23$). Sin embargo, como en esta Tesis, se obtuvo una correlación alta y significativa entre ambos valores, aunque al igual que en otros trabajos, se calcula el coeficiente de correlación paramétrico de Pearson $r = 0,82$ ($p < 0,001$).

En la Figura R1-1 se representan los valores de DOPM estimados y absolutos y la recta de regresión correspondiente. Al incluir un elevado número de casos (ojos) (ver Tabla R1-1, columna 2) hay superposición de puntos en la gráfica. Para evaluar la bondad del ajuste realizado se utiliza el coeficiente de determinación (R^2). A la vista del resultado obtenido podemos afirmar que el ajuste del modelo lineal es bueno, ya que el valor de $R^2 = 0,7014$ es cercano a 1; en concreto, el resultado indica que el 70% de la variabilidad de una variable es explicado por el modelo de regresión ajustado. Podemos concluir que sería posible predecir los valores de DOPM absolutos a partir de los de DOPM estimada (medida más rápida) con un 70% de fiabilidad, aunque esto no puede ser interpretado como lo que necesariamente ha de ocurrir, sino como lo que se espera que ocurra si las circunstancias no varían. La ecuación resultante para esta población es:

$$\text{DOPM}_{\text{absoluto}} = 0,8537 \text{ DOPM}_{\text{estimado}} + 0,0431$$

Tabla R1-1: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimada y absoluta (considerando ambos ojos).

Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
DOPM ESTIMADO	265	0,42 ^a	0,16	0,05	0,91	0,43 ^a	0,29	0,53
DOPM ABSOLUTO	247	0,40 ^b	0,16	0,02	0,89	0,41 ^b	0,31	0,50

Los valores de media y mediana con una letra común como superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$) según el test de Friedman.

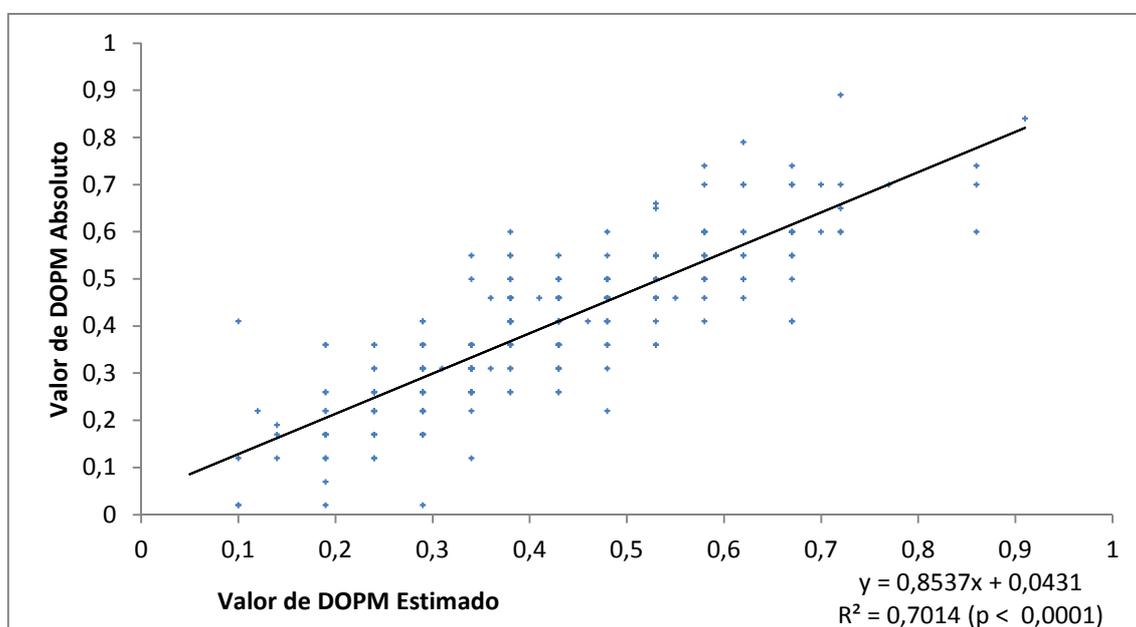


Figura R1-1: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimados y absolutos medidos con MPS II, con representación de la tendencia lineal.

En la Tabla R1-2 se muestran los valores estadísticos de DOPM estimado y absoluto, diferenciando las poblaciones de mujeres por edad en jóvenes (23 ± 11 años) y adultas (55 ± 18 años). Se observan valores estimados más altos que los absolutos ($p < 0,05$) en la población de jóvenes, mientras que para la población de adultas la diferencia entre ambos valores no es significativa.

Tabla R1-2: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimada y absoluta de ambos ojos medida con MPS II para las poblaciones 1 (jóvenes) y 2 (adultas).

Población	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
1	ESTIMADO	138	0,40 ^a	0,15	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,48
	ABSOLUTO	135	0,38 ^b	0,15	0,02	0,74	0,36 ^b	0,26	0,46
2	ESTIMADO	126	0,44 ^a	0,16	0,05	0,91	0,43 ^a	0,34	0,58
	ABSOLUTO	111	0,43 ^a	0,17	0,02	0,89	0,41 ^a	0,31	0,55

Los valores de media y mediana con una letra común como superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$), según el test de Friedman comparando valores de DOPM para cada población.

En las Figuras R1-2 y R1-3 se representan los valores de DOPM estimados y absolutos y la recta de regresión correspondiente, considerando la población de mujeres jóvenes y la de mujeres adultas, respectivamente. Para evaluar la bondad del ajuste realizado se utiliza el coeficiente de determinación (R^2). A la vista del resultado analítico podemos afirmar de nuevo que el ajuste del modelo es bueno, ya que los valores de R^2 son 0,7551 ($p < 0,0001$) y 0,6338 ($p < 0,0001$), respectivamente. Podemos concluir que sería posible predecir los valores de DOPM absolutos a partir de los de la DOPM estimada con un 75% - 63% de fiabilidad. Las ecuaciones resultantes para cada grupo de edad son:

$$\text{DOPM}_{\text{absoluto (jóvenes)}} = 0,8793 \text{DOPM}_{\text{estimado (jóvenes)}} + 0,0255$$

$$\text{DOPM}_{\text{absoluto (adultas)}} = 0,8104 \text{DOPM}_{\text{estimado (adultas)}} + 0,0715$$

Ante estos resultados cabe observar que el valor de correlación R^2 para la población de mujeres adultas es menor que para mujeres jóvenes. Ozawa et al. (185), en una población Japonesa sana dividida en dos grupos de edad, obtiene una correlación ligeramente superior entre los valores de DOPM estimados y absolutos (Jóvenes (20-29 años): $R^2 = 0,885$, $p = 0,0001$; Adultos (<50 años): $R^2 = 0,765$, ($p = 0,001$)), pero al igual que en nuestro estudio el valor del coeficiente de determinación es menor en el grupo de personas con mayor edad.

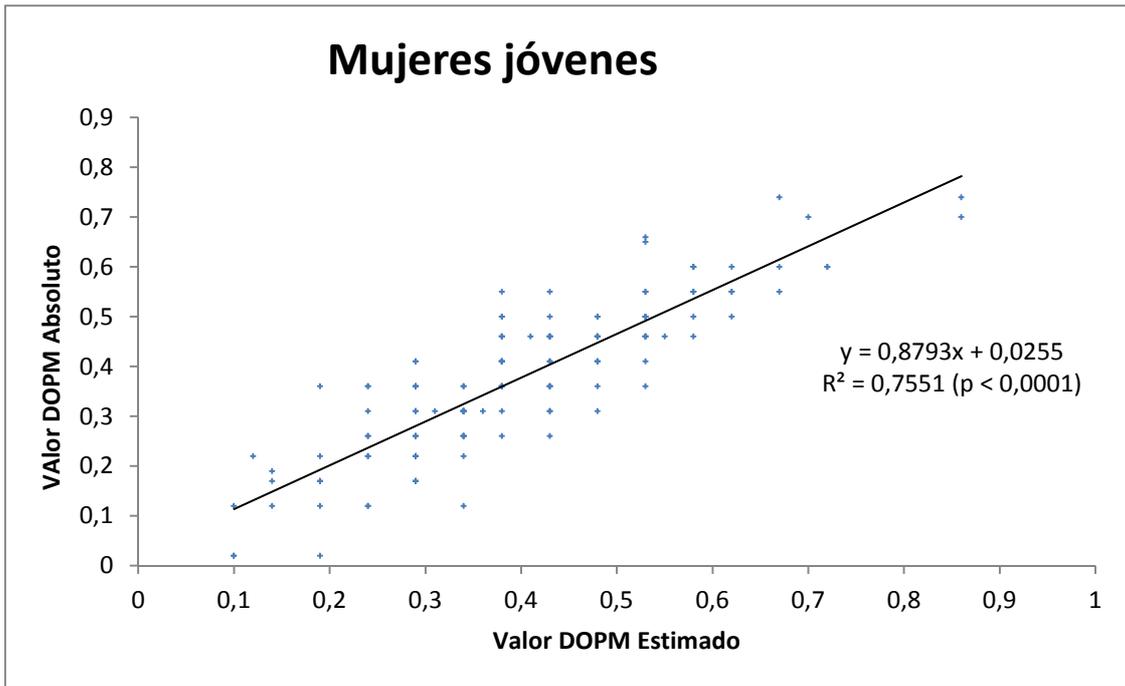


Figura R1-2: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimados y absolutos medidos con MPS II, con representación de la tendencia lineal para la población de mujeres jóvenes.

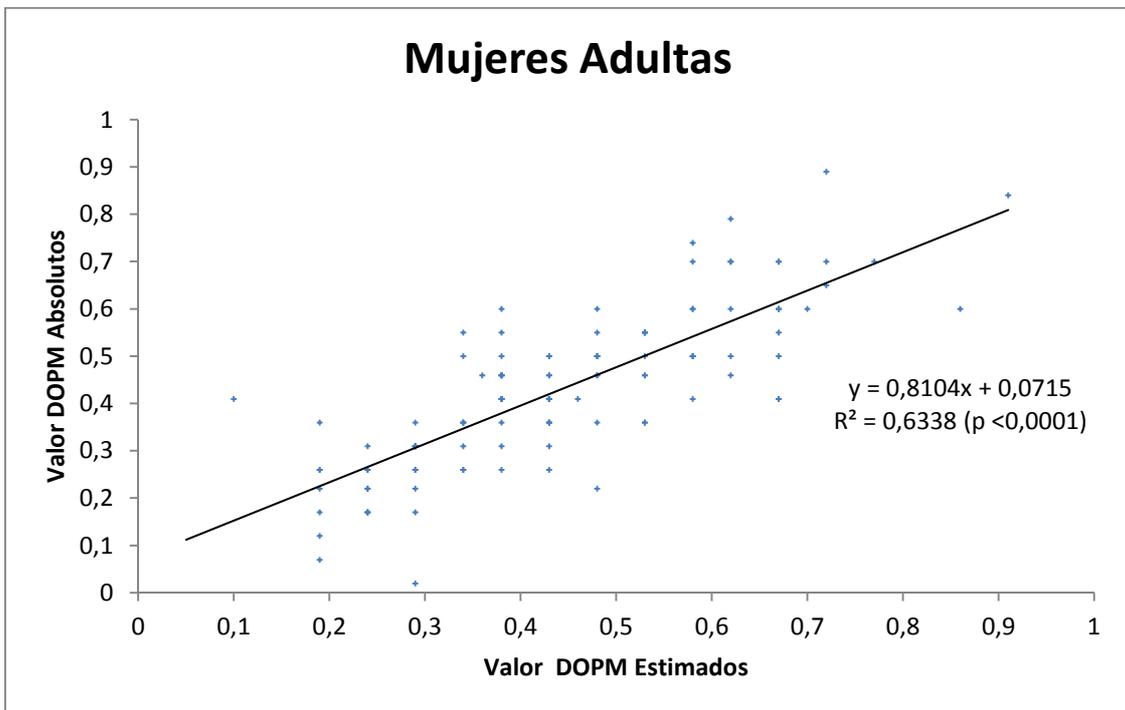


Figura R1-3: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimados y absolutos medidos con MPS II, con representación de la tendencia lineal para la población de mujeres adultas.

A priori cabría esperar similitud entre los valores de DOPM estimados y absolutos en todos los casos, o al menos en poblaciones jóvenes, y sería más lógico encontrar diferencias entre ambos valores en la población de mujeres adultas, debido al posible envejecimiento fisiológico del cristalino. El software del instrumento MPS II tiene en consideración la edad de la persona estudiada y por tanto la pérdida de transparencia fisiológica que experimenta el cristalino con la exposición a la luz a lo largo de la vida. Por tanto, al quedar minimizado el efecto de la edad sobre el cristalino en dicho software, nuestra primera consideración pierde sentido. Sí sería lógico el resultado obtenido, con valores diferentes estadísticamente de DOPM estimados y absolutos en la población de mujeres jóvenes, al considerar la posibilidad de que no sólo se viese afectada la DOPM con la edad, sino que también se modificase su distribución, desapareciendo el pigmento macular en las porciones maculares periféricas. Las medidas con fijación periférica siempre se realizan a una excentricidad de 8° respecto al centro de la mácula, donde se presupone una DOPM mínima para ambas poblaciones (mujeres jóvenes y adultas). Si en la población más joven aún existe cierta presencia de pigmento macular a esa excentricidad, al relacionar los valores obtenidos con fijación periférica y central se estarían subestimando los valores absolutos reales de DOPM (186)(148).

Hemos analizado también la correlación entre los valores de DOPM estimados y absolutos considerando ambos ojos de forma separada (OD y OI) para las dos poblaciones. Se obtuvo una buena correlación entre ambos valores de DOPM, con un coeficiente de correlación de Spearman más elevado en la población de jóvenes (OD $\rho = 0,88$; OI $\rho = 0,82$) que en la de adultas (OD $\rho = 0,79$; OI $\rho = 0,78$), $p < 0,0001$. Por tanto, aunque hay diferencia estadística entre los valores de DOPM estimados y absolutos en jóvenes, es en esta población donde se encuentra una mayor correlación entre DOPM estados y absolutos al analizar separadamente ojos derechos y ojos izquierdos.

A pesar de la buena correlación entre valores de DOPM estimados y absolutos a lo largo de la Tesis se analizan ambos valores, al objeto de obtener una mayor información sobre su comportamiento ante distintos factores.

Sección 1.2. Correlación entre valores de DOPM y sensibilidad central y periférica y sensibilidades mínimas.

La sensibilidad central y periférica vienen definidas por el valor de frecuencia o de velocidad de parpadeo entre las luces azul/verde que es detectado por el sujeto examinado. Se obtienen a partir de un ajuste previo a las pruebas para obtener la DOPM estimada y absoluta. La sensibilidad mínima se define como un valor umbral a partir del cual el voluntario examinado diferencia entre dos tipos de luces (azul y verde), en forma de parpadeo.

Entre los parámetros medidos con el MPS II se encuentran la sensibilidad central y periférica, como se explica en el apartado “Material y Método” sección III 3.1.3. Los valores estadísticos para cada uno de estos parámetros se muestran en la Tabla R1-3, donde se observan valores bajos de desviación estándar para las sensibilidades mínimas central y periférica (0,77 y 0,48), por lo que se puede pensar en una uniformidad para estos parámetros de todos los ojos analizados en esta población.

Tabla R1-3: Valores estadísticos para los datos de sensibilidad lumínica para la población estudiada.

Sensibilidad	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3
Central (Hz)	264	35,32	4,82	19,17	45,63	36,20	31,95	39,22
Periférica(Hz)	263	33,15	7,00	6,90	46,22	33,80	29,73	38,05
Central Mínima(dB)	264	6,45	0,77	4,82	8,64	6,42	5,84	7,00
Periférica Mínima(dB)	264	4,85	0,48	3,48	7,30	4,74	4,54	5,10

Ante la ausencia de información publicada por el fabricante sobre estos parámetros se estudia la correlación lineal entre los valores de DOPM (estimada y absoluta) y los de las sensibilidades central y periférica, además de las sensibilidades mínimas en ambas localizaciones. Las Figuras R1-4 a R1-7 muestran la correlación lineal entre los valores de DOPM (estimados y absolutos) y los distintos valores de sensibilidad central y periférica, y sensibilidades mínimas, observándose un mismo patrón para los datos estimados y absolutos, aunque con valores menores para estos últimos.

En la Figura R1-4 se observa que existe una correlación positiva con un coeficiente de determinación (R^2) elevado ($p < 0,0001$) entre los valores de sensibilidad central mínima y los de DOPM, $R^2 = 0,7744$ para valores estimados y $R^2 = 0,6096$ para valores absolutos. Sin embargo los datos de sensibilidad periférica mínima se mantienen aproximadamente constantes al aumentar los de DOPM (Figura R1-5), con un bajo valor de coeficiente de correlación, $R^2 = 0,025$ ($p = 0,01$) para valores estimados y $R^2 = 0,0057$ ($p = 0,2365$) para valores absolutos. Este resultado entra dentro de lo esperado, considerando que a partir de estos valores de sensibilidad lumínica umbral se calculan los datos de DOPM (168). No hay relación entre los valores de sensibilidad central y periférica respecto a los valores de DOPM, tal y como se puede observar en la Figuras R1-6 y Figura R1-7. Como ya se explicó en el apartado “Material y Método”, sección III 3.1.2, la DOPM es calculada a partir de la diferencia de los valores de sensibilidad en el centro de la fóvea y en la periferia, por medio de una función logarítmica. El PM recubre la fóvea y absorbe selectivamente la luz azul. En la periferia, se considera ausencia de PM por lo que tanto la luz azul como la luz verde inciden sobre los fotorreceptores. Es lógico obtener una correlación lineal para los valores de sensibilidad central mínima y los de DOPM, ya que la sensibilidad mínima se define como el valor umbral a partir del cual el voluntario puede discernir entre las luces azul y verde a las que es expuesto. A medida que la DOPM sea mayor, será necesario una mayor proporción de luz azul / verde para compensar la luz azul absorbida por el PM. Por este mismo motivo, la sensibilidad periférica mínima permanece constante ante variaciones de DOPM puesto que en la periferia no se considera presencia de PM.

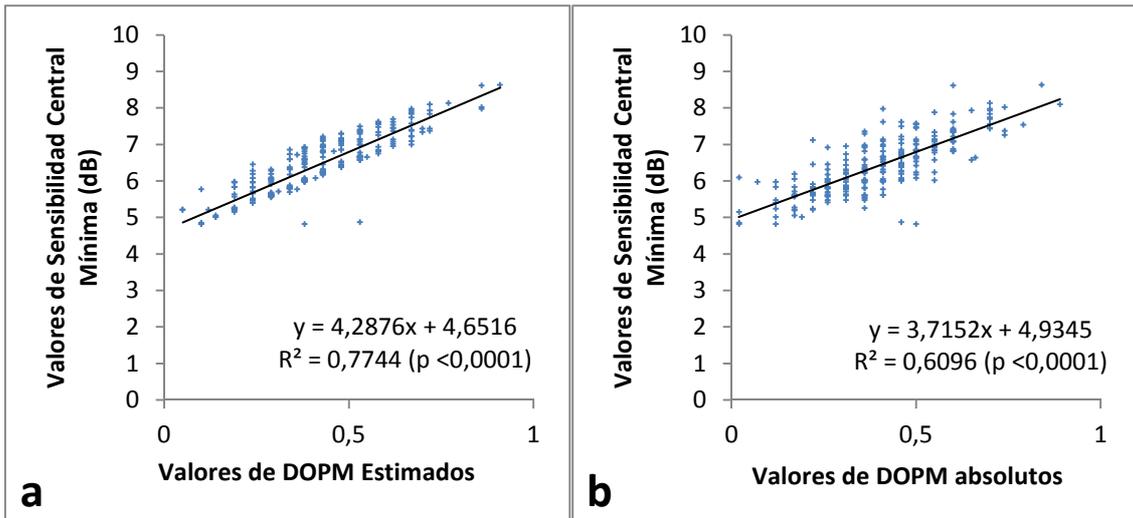


Figura R1-4: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad central mínima y los estimados (a) y absolutos (b) de DOPM, con representación de la tendencia lineal.

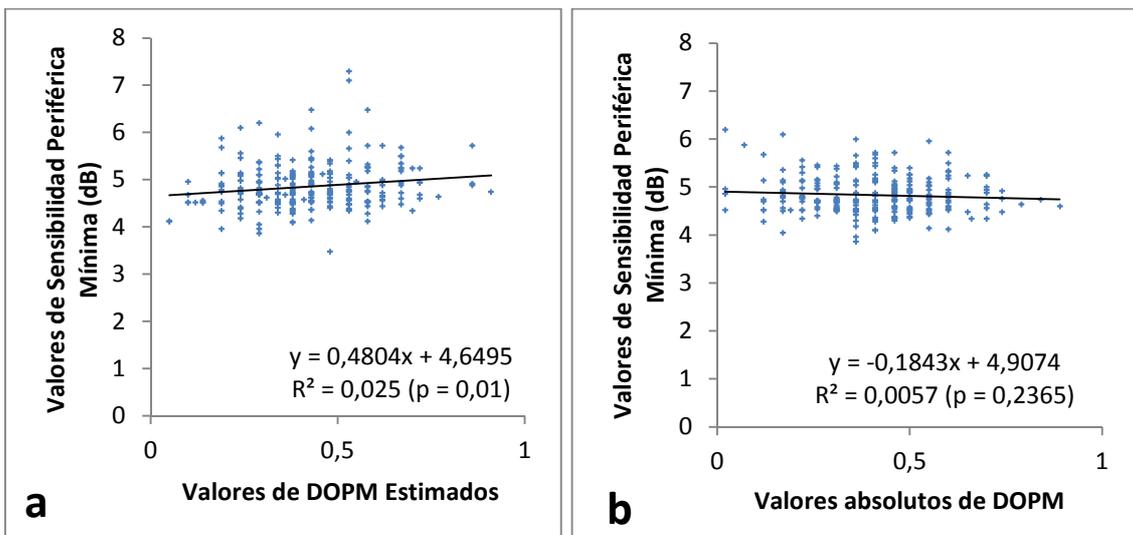


Figura R1-5: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad periférica mínima y los estimados (a) y absolutos (b) de DOPM, con representación de la tendencia lineal.

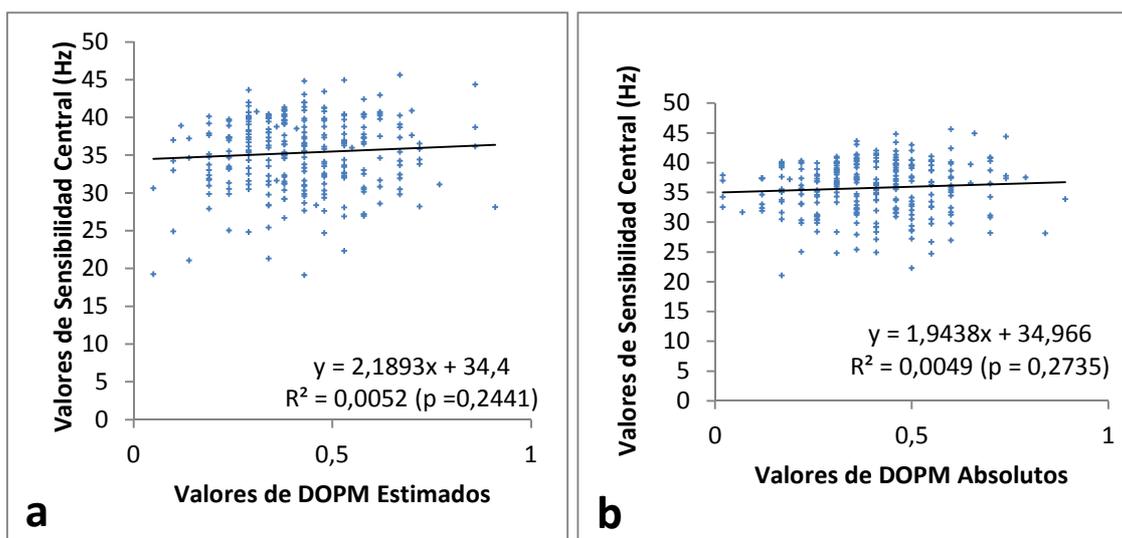


Figura R1-6: Correlación lineal simple entre valores de sensibilidad central y los estimados (a) y absolutos (b) de DOPM, con representación de la tendencia lineal.

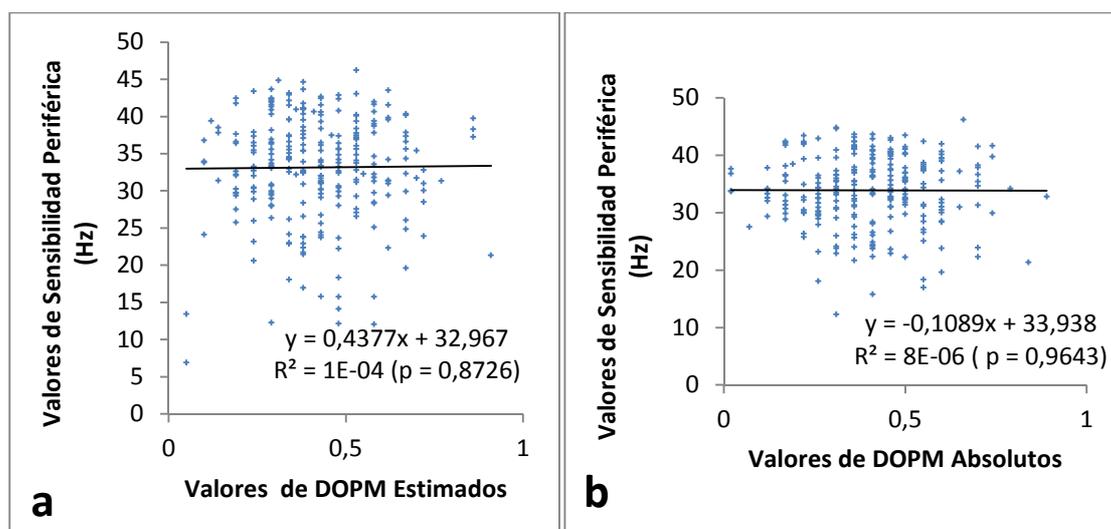


Figura R1-7: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad periférica y los estimados (a) y absolutos (b) de DOPM, con representación de la tendencia lineal.

Por último, en la Tabla R1-4, se muestran los valores de las diferentes sensibilidades lumínicas medidas con el instrumento MPS II en las poblaciones de mujeres jóvenes y adultas, observando valores superiores ($p < 0,05$) de las sensibilidades central y periférica en jóvenes respecto a adultas. Por el contrario, los valores de sensibilidad mínima (central y periférica) para mujeres adultas son superiores ($p < 0,05$) a los de la población de jóvenes. Este resultado es lógico pues con la edad hay menor sensibilidad lumínica, puesto que hay una disminución fisiológica del número de fotorreceptores (sensibilidad central y periférica). Del mismo modo al aumentar la edad se necesita un mayor umbral lumínico para poder detectar diferencias entre dos estímulos, en este caso dos longitudes de onda (sensibilidad central y periférica mínimas) (187).

Tabla R1-4: Valores estadísticos para los datos de sensibilidad lumínica (S), entre las poblaciones de mujeres jóvenes (1) y adultas (2).

Población	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
1	S Central (Hz)	138	37,65 ^a	3,89	21,08	45,63	38,11 ^a	36,12	40,13
2		125	32,76 ^b	4,46	19,17	42,03	32,55 ^b	30,35	35,58
1	S Central	138	6,07 ^a	0,65	4,82	8,02	6,00 ^a	5,60	6,46
2	Minima(dB)	125	6,86 ^b	0,69	5,22	8,64	6,92 ^b	6,32	7,34
1	S Periférica (Hz)	137	35,96 ^a	5,10	22,23	46,22	36,60 ^a	32,28	40,28
2		125	30,07 ^b	7,53	6,90	43,67	31,33 ^b	25,63	35,15
1	S Periférica	138	4,60 ^a	0,29	3,48	6,08	4,58 ^a	4,50	4,72
2	Minima(dB)	125	5,12 ^b	0,51	4,12	7,30	5,08 ^b	4,82	5,34

Medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis comparando ambas poblaciones.

Sección 1.3. Efecto del ojo analizado y de la edad sobre el valor de DOPM medida con el MPS II.

En vista de los resultados obtenidos en el apartado anterior, se consideran los valores de la DOPM estimado y absoluto. En la medición de la DOPM se ha procedido de forma que siempre se han realizado primero las medidas del ojo derecho y después las del ojo izquierdo.

En las Tablas R1-5 y R1-6 se muestra la estadística elemental (desviación estándar -D.E-, cuartiles, etc.) correspondiente a las medidas de DOPM obtenidas para cada uno de los dos ojos (OD y OI) en la población total y en cada una de las dos poblaciones (mujeres jóvenes y adultas), respectivamente. No existen diferencias significativas para los resultados de DOPM estimada y absoluta entre ambos ojos, ni para la población total ni para las poblaciones de mujeres jóvenes y adultas. Este resultado es consistente con resultados previos (188).

Tabla R1-5: Valores estadísticos para la de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimada y absoluta en ojo izquierdo y derecho en la población total.

DOPM	Ojo	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
ESTIMADO	OD	144	0,42	0,16	0,05	0,91	0,38	0,29	0,53
	OI	142	0,42	0,15	0,05	0,86	0,43	0,29	0,53
ABSOLUTO	OD	133	0,40	0,16	0,02	0,84	0,41	0,26	0,50
	OI	132	0,41	0,15	0,12	0,89	0,41	0,31	0,50

Los valores de la media y la mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$), según el test de Friedman, comparando ambos ojos.

Tabla R1-6: Valores estadísticos para la de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimada y absoluta en ojo izquierdo y derecho en las poblaciones de mujeres jóvenes (1) y mujeres adultas (2).

Población	DOPM	Ojo	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
1	ESTIMADO	OD	77	0,40	0,15	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48
		OI	75	0,40	0,15	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48
	ABSOLUTO	OD	76	0,37	0,16	0,02	0,74	0,36	0,26	0,46
		OI	72	0,38	0,13	0,12	0,70	0,36	0,31	0,46
2	ESTIMADO	OD	67	0,44	0,16	0,05	0,91	0,43	0,34	0,53
		OI	67	0,44	0,16	0,05	0,77	0,43	0,34	0,53
	ABSOLUTO	OD	57	0,42	0,16	0,07	0,84	0,41	0,36	0,50
		OI	60	0,45	0,16	0,12	0,89	0,46	0,31	0,55

Los valores de la media y la mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$), según el test de Friedman, comparando ambos ojos entre poblaciones.

En las Figuras R1-8 y R1-9 se muestra la correlación lineal entre ambos ojos para las medidas con MPS II de DOPM estimada y absoluta, respectivamente, para la población total. Para evaluar la asociación entre la DOPM en OD y OI hemos calculado el coeficiente de determinación (R^2). Según los valores obtenidos ($R^2=0,5219$ para valores estimados y $R^2=0,4251$ para absolutos, $p<0,0001$) la intensidad de asociación lineal entre los valores de ambos ojos es significativa ($p<0,05$), por lo se podría estimar el valor de DOPM de un ojo a partir del contralateral con un 52% de fiabilidad para los valores estimados y un 42% en el caso de los absolutos (189).

Al analizar la correlación entre ambos ojos, en las dos poblaciones de mujeres jóvenes y adultas, se observa que los valores de correlación entre ojos de DOPM estimada para jóvenes y adultas ($\rho=0,72$ vs $\rho=0,71$, $p<0,0001$ respectivamente) son similares. Para los valores de DOPM absolutos el coeficiente de correlación de Spearman muestra un menor valor en el grupo de adultas que en el de jóvenes ($\rho=0,56$ vs $0,72$, $p<0,0001$). Esto puede estar motivado por la dificultad a la hora de realizar la prueba de fijación periférica que lleva a obtener los valores absolutos de DOPM y que sin duda fue más difícil de realizar para la población de mujeres adultas que en las jóvenes, posiblemente por la mayor habilidad para usar dispositivos electrónicos por parte de estas últimas.

El resultado obtenido está en consonancia con los publicados por otros autores, en los que se consideran poblaciones de características similares. Los valores de correlación de DOPM estimados entre ambos ojos son mayores que al considerar los valores de DOPM absolutos. El valor de correlación entre ojos es mayor en jóvenes que en adultas. Así, la correlación (coeficiente de correlación de Pearson, paramétrico) obtenida para los valores de DOPM entre ambos ojos, medidos mediante la técnica de fotometría heterocromática, en una población de australianos de edades comprendidas entre 21-84 años, fue $r = 0,893$, $p<0,01$ (190), para una población de Wisconsin con edades entre 50 - 79 años de $r = 0,79$ $p<0,05$ (157) y para una población de japoneses con edades entre 20 - 61 años se obtuvo un $r=0,86$ para valores estimados y $r=0,83$ para valores absolutos ($p<0,01$) (184). Finalmente, para una población de adultos jóvenes de California (22 - 68 años) el valor de correlación obtenido entre ambos ojos fue de $r=0,94$ ($p<0,0001$) (188). Asumiendo similitud entre los coeficientes de Pearson y Spearman y considerando que en nuestras medidas los coeficientes de correlación de Spearman fueron de $\rho= 0,72$ (DOPM estimado) y $\rho= 0,65$ (DOPM absoluto), se cometería un mayor error al predecir los datos de un ojo a partir de los medidos en el contralateral para los valores de DOPM absolutos. Por tanto, puede concluirse que, en medidas de DOPM de ojos sanos con MPS II, no existe diferencia significativa entre ambos ojos, por lo que es correcto analizar cualquiera de los dos, pero no se puede predecir con exactitud los valores de un ojo a partir de los medidos en el contralateral.

La ecuación resultante para los valores estimados y absolutos es:

$$\text{DOPM}_{\text{estimado ojo izquierdo}} = 0,6961 \text{ DOPM}_{\text{estimado ojo derecho}} + 0,1282$$

$$\text{DOPM}_{\text{absoluto ojo izquierdo}} = 0,6263 \text{ DOPM}_{\text{absoluto ojo derecho}} + 0,1579$$

Como ya hemos indicado anteriormente, siempre se han realizado las medidas en el mismo orden, primero en el ojo derecho, seguido por el ojo izquierdo. Al no haber diferencias estadísticamente significativas en los valores de DOPM de ambos ojos, queda descartado un efecto de aprendizaje en la realización de la prueba con el instrumento MPS II. No obstante en el resto del capítulo que se desarrolla a continuación, se considerarán los valores medios de ambos ojos, minimizándose así el posible error por falta de comprensión al realizar la prueba con el ojo derecho o el hipotético error que se pudiese cometer al considerar sólo el ojo izquierdo, por alcanzar mayor habilidad en la utilización del instrumento.

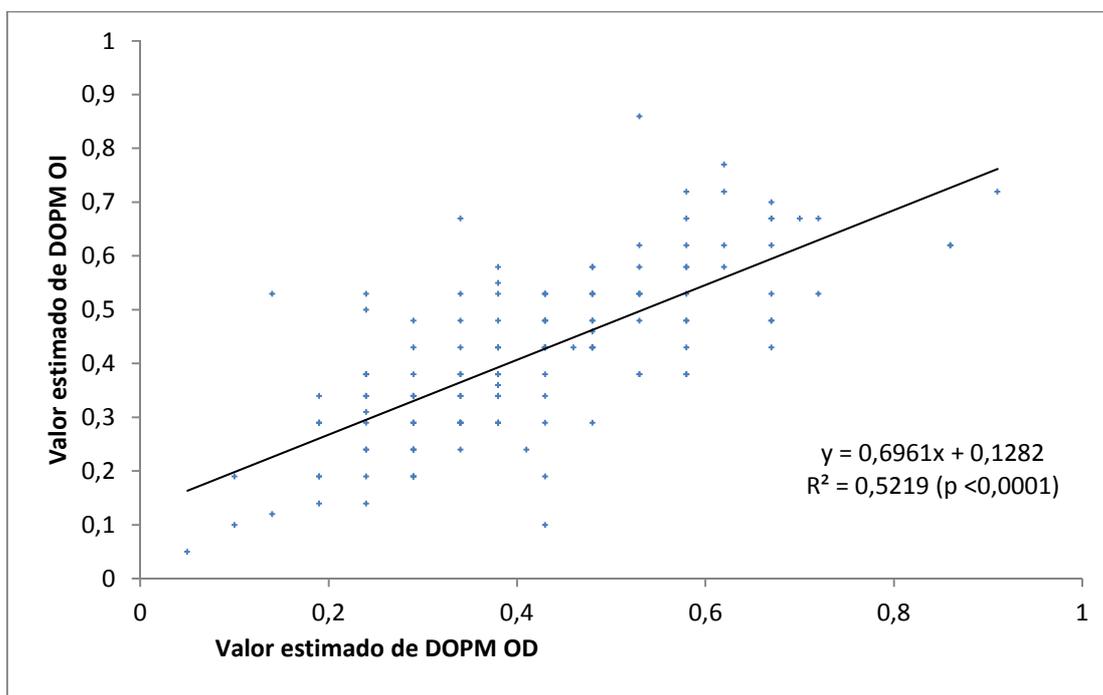


Figura R1-8: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimados con MPS II para los ojos derecho (OD) e izquierdo (OI) con representación de la tendencia lineal.

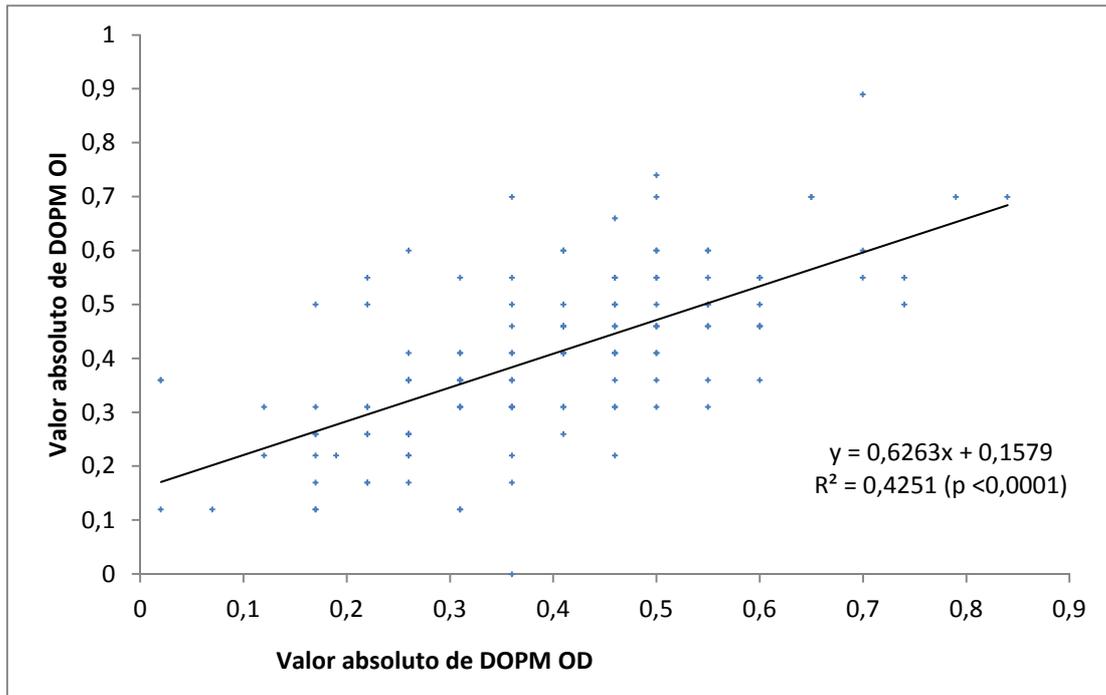


Figura R1-9: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absolutos medidos con MPS II para los ojos derecho (OD) e izquierdo (OI) con representación de la tendencia lineal.

En vista de los resultados obtenidos en la Sección 1 y 3, se analizarán separadamente los valores de DOPM estimados y absolutos para las dos poblaciones sabiendo que se podrían calcular los valores de uno de los dos ojos a partir de los valores medidos del contralateral.

Sección 1.4. Efecto de la agudeza visual del paciente sobre la medida de DOPM con MPS II.

La agudeza visual (AV) es una medida de la capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles espaciales es decir, para diferenciar dos puntos próximos entre sí separados por un ángulo determinado. Tener una buena agudeza visual, significa que el sujeto es capaz de apreciar pequeños detalles de una imagen, sin embargo una mala agudeza visual indica que el sujeto aprecia la imagen en gruesos rasgos.

La Figura R1-10 muestra la distribución de las poblaciones de mujeres jóvenes y adultas según la AV de cada una de ellas en el momento de medir la DOPM, ya fuera con compensación (c/c) o sin ella (s/c). Para ambas poblaciones, el % de mujeres con AV inferior a 0,4 en el momento de realización de la prueba es muy bajo, (3% jóvenes - 8% adultas). Se toma el rango de AV entre 0,5 - 1,0 para seguir la clasificación hecha por la OMS, si bien en este estudio (Tesis) de todas aquellas que poseen una AV superior a 0,5, poseen en realidad una AV superior a 0,8 el 93% (jóvenes) y el 80% (adultas).

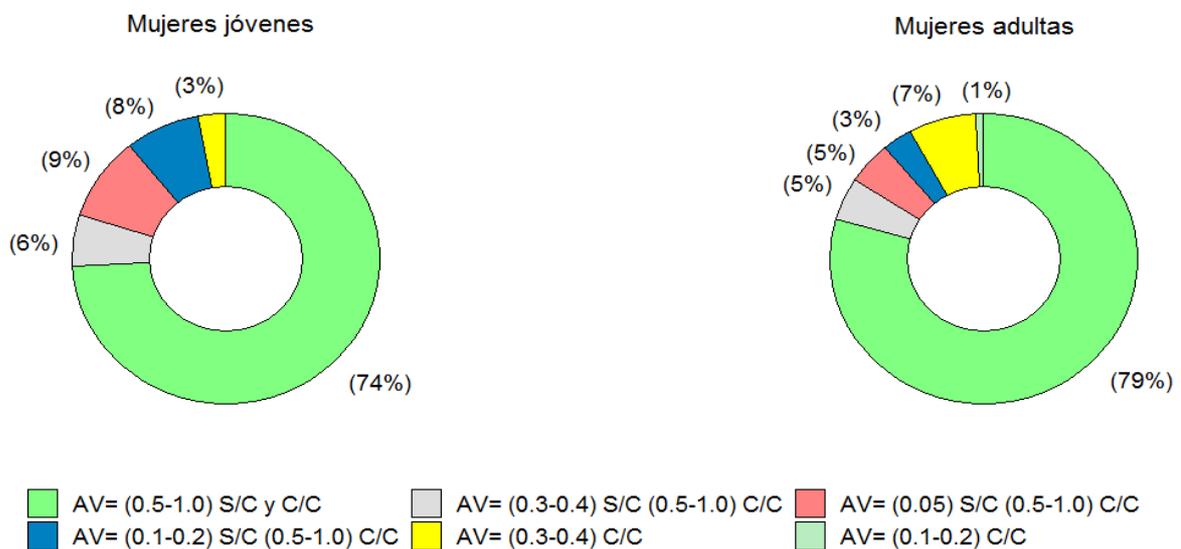


Figura R1-10: Distribución de la muestra poblacional en función de los valores de agudeza visual que cada una de las voluntarias tuvo en el momento de realizar las medidas de DOPM con el instrumento MPS II, con o sin compensación. Se diferencian las dos poblaciones estudiadas: Mujeres jóvenes y mujeres adultas.

En la Tabla R1-7 se muestran los valores estadísticos de DOPM estimada y absoluta para las dos poblaciones estudiadas, agrupados en función de la AV en el momento de medida de la DOPM. Se observa que entre los valores de DOPM no hay diferencia estadísticamente significativa para aquellos que realizan la prueba con una AV superior de 0,5, que tienen en la mayoría de los casos AV=1,0 (con o sin compensación) y están agrupados en las categorías 0, 10, 20 y 30, y para aquellos con una AV menor de 0,4 y que no mejora al compensar (categoría 1).

Por tanto las medidas con MPS II no se ven modificadas al realizarse con o sin compensación óptica, con valores de AV altos o bajos. No sabemos de la existencia de trabajos anteriores en los que se trate la agudeza del paciente como un factor a considerar en la realización de las medidas con MPS II.

Tabla R1-7: Valores estadísticos para los datos de DOPM (estimados y absolutos) atendiendo a la clasificación de los valores de AV con/sin compensación, considerando las categorías: **0**: AV= (0,5 - 1,0), **1**: AV= (0,3 - 0,4) C/C, **10**: AV= (0,3 - 0,4) S/C (0,5 - 1,0) C/C, **20**: AV= (0,1 - 0,2) S/C (0,5 - 1,0) C/C, **30**: AV= (0,05) S/C (0,5 - 1,0) C/C, para las poblaciones 1 (jóvenes) y 2 (adultos).

Población	Categoría	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana
1	0	ESTIMADO	102	0,41	0,14	0,10	0,86	0,42
	1		4	0,52	0,25	0,29	0,86	0,46
	10		8	0,36	0,21	0,12	0,72	0,36
	20		11	0,31	0,11	0,10	0,53	0,29
	30		13	0,35	0,13	0,14	0,58	0,34
1	0	ABSOLUTO	100	0,39	0,15	0,02	0,74	0,41
	1		4	0,51	0,20	0,31	0,70	0,51
	10		8	0,33	0,19	0,02	0,60	0,31
	20		10	0,30	0,13	0,02	0,46	0,31
	30		13	0,34	0,14	0,12	0,60	0,36
2	0	ESTIMADO	100	0,44	0,17	0,05	0,91	0,43
	1		9	0,45	0,12	0,24	0,62	0,43
	2		1	0,24	0,00	0,24	0,24	0,24
	10		6	0,46	0,22	0,19	0,67	0,56
	20		4	0,51	0,22	0,29	0,72	0,51
	30		6	0,47	0,11	0,29	0,58	0,46
2	0	ABSOLUTO	88	0,43	0,16	0,07	0,89	0,41
	1		8	0,45	0,15	0,26	0,70	0,44
	2		0	sd	sd	sd	sd	sd
	10		6	0,47	0,25	0,12	0,79	0,53
	20		4	0,40	0,31	0,02	0,70	0,43
	30		5	0,42	0,11	0,31	0,60	0,41

Los valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$) según el test de Kruskal Wallis comparando las diferentes categorías de AV para cada población.

Sección 1.5. Repetibilidad

La repetibilidad es una medida estadística de la consistencia entre medidas repetidas de una misma variable en un mismo individuo. Se expresa con valores entre 0 - 1, de forma que un valor de repetibilidad de uno indica que la medida es perfectamente consistente y repetible, y un valor de cero indica que las medidas repetidas obtenidas de ese carácter son tan distintas como si se hubieran tomado a partir de individuos distintos tomados al azar (191). Estudios previos indican que el coeficiente de repetibilidad del MPS II, cuando se usa según las instrucciones del fabricante se encuentra entre 0,28 y 0,33, para una población entre 18 y 50 años (192), sin embargo esta repetibilidad se mejora si el test se realiza dos veces para cada ojo (167).

Para estudiar la repetibilidad del procedimiento de medida de la DOPM mediante el MPS II, un mismo operador realizó medidas periódicamente, cada 3 meses, a una mujer sana, con antecedentes directos de degeneración macular, de 37 años durante dos años, manteniendo siempre las mismas condiciones de medida (gabinete con baja iluminación, voluntaria sin compensación óptica y siempre se realizaron primero las medidas del ojo derecho).

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla R1-8. Se observa que los valores de desviación estándar son muy bajos, lo cual indica poca dispersión de los resultados y por tanto alta repetibilidad (193). Se muestra también el coeficiente de variación (CV), definido como $CV = D.E./Media$. Los valores de CV para la DOPM absolutos son superiores que para los estimados (0,77 OD – 0,55 OI vs 0,25 OD – 0,33 OI). Posiblemente por la mayor dificultad en la realización de la prueba de fijación excéntrica para el cálculo de los valores absolutos. Los valores de CV para la DOPM son similares a los obtenidos en otros estudios. Bartlett et al. (192) estudia el CV de los valores de DOPM (estimados y absolutos) de 40 ojos derechos de ciudadanos de Birmingham, UK, con edades comprendidas entre 18 y 50 años, obteniendo $CV=0,33 - 0,28$. Davey et al. (188) hace el mismo estudio para ambos ojos de 72 sujetos (22-68 años) de California, obteniendo como resultado $CV=0,11$ ojo derecho, $0,12$ ojo

izquierdo; por último, Obana et al. (184) estudia ambos ojos de 24 sujetos japoneses de edades comprendidas entre 20 - 61 años y calcula el CV para los valores de DOPM estimados y absolutos obteniendo valores de 0,62 DOPM estimada, 0,75 DOPM absoluta. Por tanto, el valor del coeficiente de variación parece ser mayor para DOPM absoluto que estimado. Muy probablemente por la dificultad que entraña la realización de la prueba o por la compensación al envejecimiento natural de los medios oculares que hace el software acoplado al aparato MPS II para el cálculo del valor de DOPM estimada.

Tabla R1-8: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) estimada y absoluta de ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI). Donde n es el número de medidas que se realizan cada 3 meses. Mujer sana con antecedentes de DM.

Variable		n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	CV
DOPM ESTIMADO	OD	8	0,16	0,04	0,10	0,19	0,19	0,12	0,19	0.25
	OI	10	0,12	0,04	0,05	0,19	0,12	0,10	0,14	0.33
DOPM ABSOLUTO	OD	7	0,13	0,10	0,01	0,26	0,17	0,01	0,22	0.77
	OI	8	0,09	0,05	0,00	0,17	0,10	0,07	0,12	0.55

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$). Prueba de Friedman comparando ambos ojos.

CAPÍTULO 2. FISIOLÓGÍA OCULAR Y DOPM.

Diversas características de la anatomía y fisiología ocular podrían afectar a la DOPM, entre las que se encuentran el tamaño pupilar, la dominancia ocular motora y las ametropías (188)(194).

El diámetro pupilar resulta del balance entre el músculo esfínter de la pupila y las fibras radiales del iris que tienen, únicamente, inervación autónoma, pudiendo oscilar entre 2,5 y 8,0 mm, con tendencia a ser más grande en la niñez y más pequeño, de forma progresiva, con el aumento de la edad (195). Una pupila sana tiene mayor o menor tamaño en función de la distancia al estímulo y la cantidad de luz que incide sobre la retina (196), activando al resto del sistema nervioso implicado (197). Además, la dilatación o contracción pupilar se puede ver modificada por otras circunstancias como la armonía entre los sistemas simpático y parasimpático, el color de iris o el movimiento de estímulos cercanos, entre otros factores (198)(197)(199)(200).

El ojo humano es receptivo a la radiación electromagnética que denominamos luz visible, un intervalo de valores de longitudes de onda en el vacío que va de 350 nm a 780 nm, aproximadamente. La sensibilidad del ojo humano a las distintas longitudes de onda tiene aproximadamente forma de campana de Gauss, con un valor máximo para los conos en torno a los 600 nm y un máximo para los bastones en torno a los 500 nm. El ojo humano es capaz de adaptarse en un elevado rango de valores de iluminación, operando en función de la luminosidad media existente (201). Por tanto, la luminosidad ambiental condiciona los valores de sensibilidad lumínica y de tamaño pupilar.

Aunque no tenemos constancia de que se hayan realizado estudios previos al respecto, cabe la posibilidad de que la DOPM se vea afectada por el tamaño pupilar. Así, a mayor apertura pupilar crece la entrada de radiación lumínica en el ojo, con el posible efecto oxidativo sobre las estructuras retinianas.

Otras características fisiológicas / ópticas del órgano de la visión que pueden estar relacionadas con la DOPM son la dominancia ocular motora y las ametropías, definidas como el estado refractivo del ojo (sin acomodar), en el que los rayos que entran en éste no focalizan en retina, sino delante (miopía) o detrás de ella (hipermetropía), dando como resultado imágenes carentes de nitidez. Otro actor que podría influir en el valor de DOPM es la presbicia se pone de manifiesto en torno a los 45 años con pérdida de la visión nítida de los objetos próximos (en torno a 30 cm) y se debe a una pérdida progresiva de la capacidad de acomodar o deformar el cristalino (202).

Objetivo: El objetivo de este capítulo de la Tesis es determinar si algunas características propias de la fisiología ocular pueden estar relacionadas con la DOPM. Los objetivos concretos son:

1. Determinar si el tamaño pupilar está relacionado con la DOPM (Sección 2.1).
2. Estudiar si existe relación entre el error de refracción esférico y la DOPM (Sección 2.2).
3. Analizar la posible relación entre dominancia ocular motora y la DOPM (Sección 2.3).

Muestra:

-Se incluyen en el estudio 217 ojos sanos de mujeres pertenecientes a dos grupos de edad: 103 ojos de mujeres jóvenes ($23 \pm 2,5$ años) y 114 ojos de mujeres adultas ($55 \pm 8,3$ años). (Sección 2.1).

-Son analizados 265 ojos sanos de mujeres pertenecientes a dos grupos de edad: 139 ojos de jóvenes ($23 \pm 2,3$ años) y 126 ojos de adultas ($55 \pm 8,7$ años). (Sección 2.2 y 2.3).

Metodología: Se hacen las medidas de DOPM y se obtienen los valores de sensibilidad lumínica de las voluntarias considerando los criterios de exclusión “Material y Método”, sección III 3.1.3 y se calcula el tamaño pupilar tal y como se explica en el apartado “Material y Método”, sección III 3.2. El tamaño pupilar se agrupa en dos categorías, (0) (2 - 4 mm) y (1) (4 - 6 mm), considerando que los tamaños pupilares normales oscilan entre valores medios de 3 - 4 mm, pudiendo ser mayores o menores por diferentes circunstancias (195).

Se clasifican los valores del error refractivo esférico, diferenciando entre miopes (1) e hipermétropes (2), si bien se tratan separadamente en otra categoría aquellos valores entre -0.75D y +0.75D (0), al considerar similitudes fisiológicas respecto al ojo emétrope (las medidas refractivas se realizan de 0,25 en 0,25 dioptrías) (194).

La determinación del ojo dominante se realiza como se detalla en la III 3.3 del apartado “Material y Método”.

Sección 2.1. Estudio del tamaño pupilar en relación con la DOPM.

En primer lugar se explora la relación de la DOPM y la sensibilidad lumínica con el tamaño pupilar para la totalidad de los ojos estudiados (n=217). Tal y como se observa en la Tabla2-1, los valores medios de DOPM estimados y absolutos son similares al considerar los tamaños pupilares 2 - 4 mm y 4 - 6 mm.

Tabla R2-1: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) considerando los tamaños pupilares: (0) (2 - 4 mm) y (1) (4 - 6 mm).

Tamaño pupilar	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
(0)	ESTIMADO	111	0,44	0,17	0,05	0,91	0,43	0,34	0,55
(1)		106	0,41	0,12	0,19	0,72	0,38	0,34	0,48
(0)	ABSOLUTO	97	0,43	0,16	0,07	0,84	0,41	0,31	0,55
(1)		102	0,39	0,15	0,02	0,89	0,36	0,26	0,46

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando tamaños pupilares.

Como se muestra en la Figura R2-1, se obtiene una baja correlación de signo negativo entre la DOPM y el tamaño pupilar. Es decir, a medida que aumenta el tamaño pupilar la DOPM es menor. Cuando analizamos la relación agrupando la población según los dos grupos de edad, observamos casi el mismo resultado (Tabla R2-1).

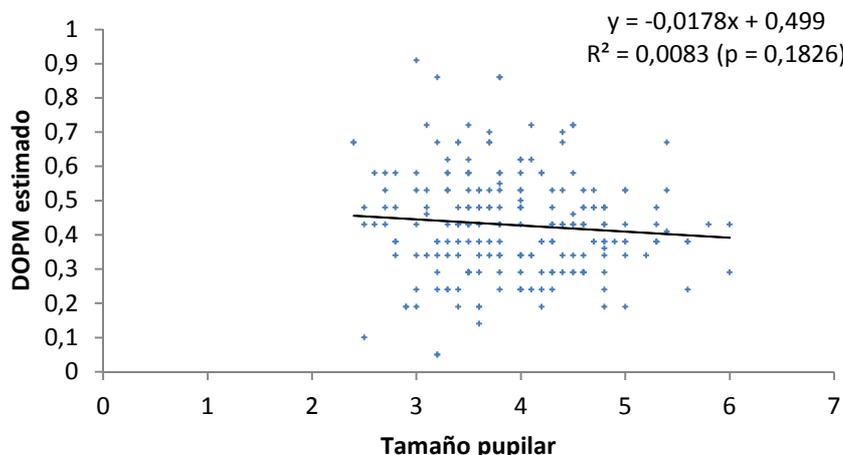


Figura R2-2: Correlación lineal simple entre los valores estimados de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) y el tamaño pupilar (n=217 ojos) con representación de la tendencia lineal.

Tabla R2-2: Valores del coeficiente de correlación de Spearman para la densidad óptica de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) para la población de jóvenes (1) y adultas (2), en función del tamaño pupilar.

Población	DOPM	n	Spearman (ρ)	p-valor
1	Estimado	103	-0,11	0,2568
2		114	-0,15	0,1350
1	Absoluto	99	-0,03	0,6432
2		100	-0,2	0,1309

El coeficiente de Spearman (ρ) en todos los casos es inferior a 0,15, lo que indica una muy baja relación entre las variables estudiadas. En todo caso siempre tiene valor negativo, es decir que cuando una variable aumenta, la otra disminuye.

Posteriormente, con el fin de establecer una relación entre los valores de sensibilidad lumínica, apertura pupilar y DOPM, exploramos la relación entre los valores de sensibilidad lumínica central y periférica y el tamaño pupilar, representados en las Figuras R2-2 y R2-3. Se obtienen unos bajos coeficientes de determinación ($R^2= 0,2219$ y $R^2= 0,1266$, ($p<0,0001$)) y una línea de tendencia positiva, que indican un incremento del tamaño pupilar al aumentar la sensibilidad lumínica, aunque el porcentaje de la variabilidad explicado en ambos casos es bajo.

Por último, analizamos la relación entre el tamaño pupilar y las sensibilidades lumínicas mínimas (que actúan como umbrales de excitación ante los estímulos luminosos). Como se observa en las Figuras R2-4 y R2-5, a medida que disminuyen las sensibilidades lumínicas mínimas aumenta el tamaño pupilar, aunque de nuevo los valores de los coeficientes de determinación son muy bajos ($R^2= 0,1297$ y $R^2= 0,1431$ ($p<0,0001$)).

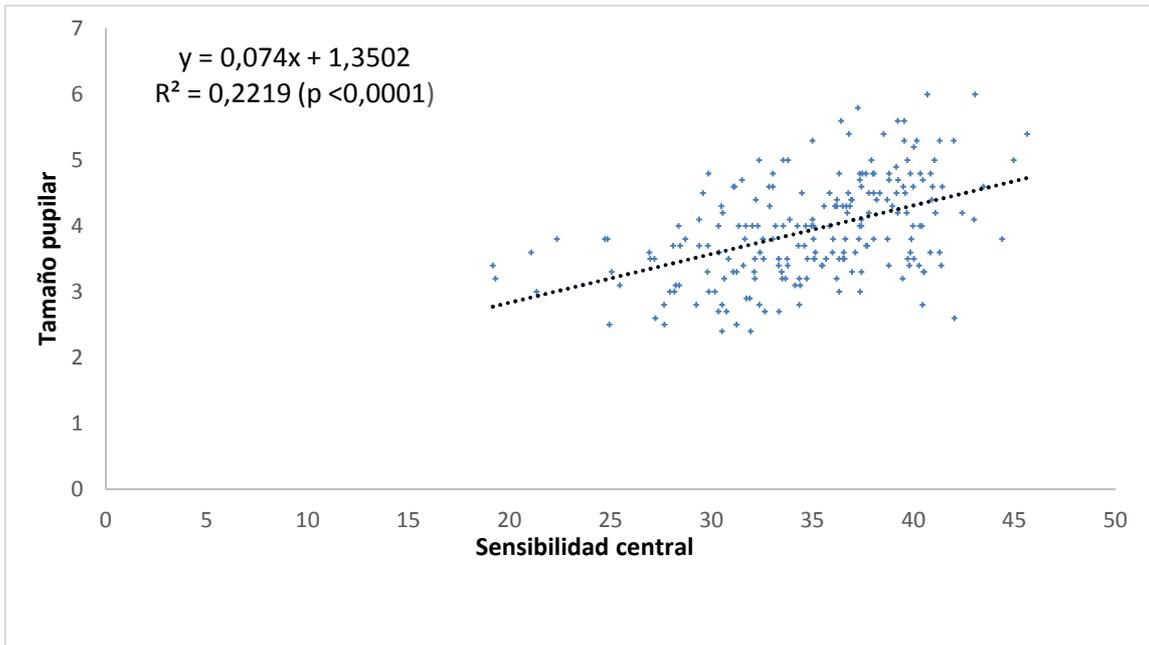


Figura R2-2: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad central y el tamaño pupilar para los 217 ojos estudiados, con representación de la tendencia lineal.

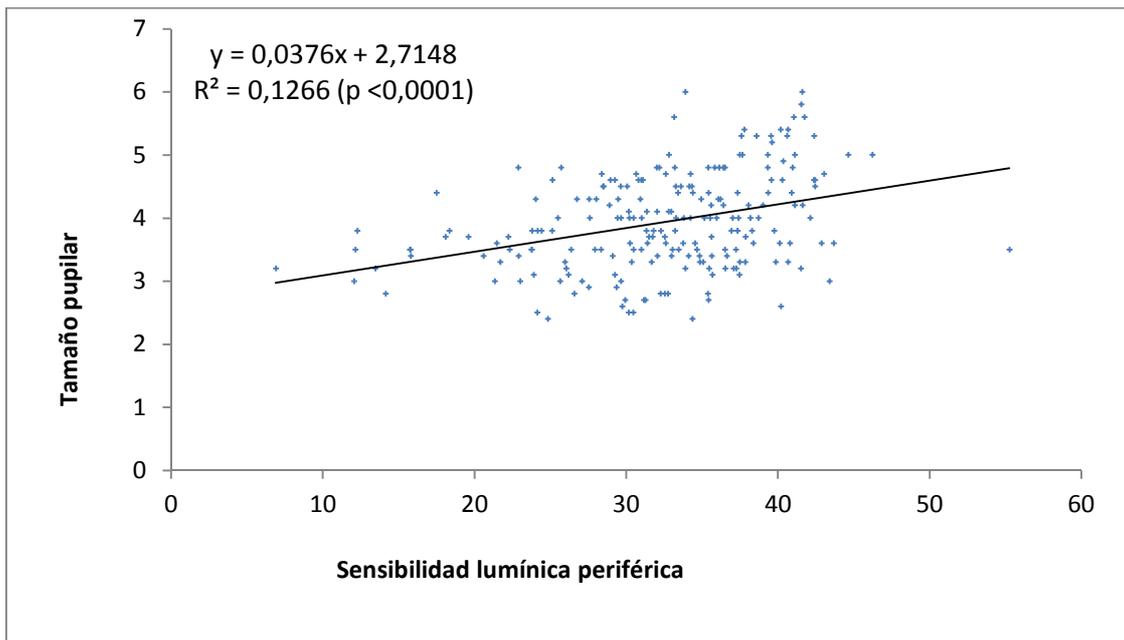


Figura R2-3: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad lumínica periférica y el tamaño pupilar para los 217 ojos estudiados, con representación de la tendencia lineal.

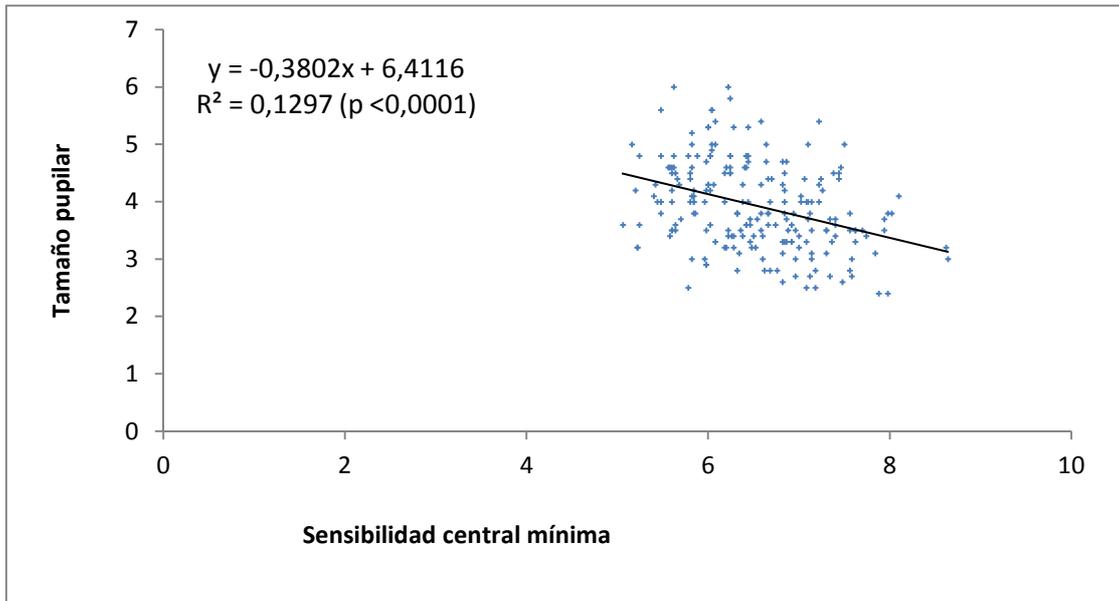


Figura R2-4: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad lumínica central mínima y el tamaño pupilar para los 217 ojos estudiados, con representación de la tendencia lineal.

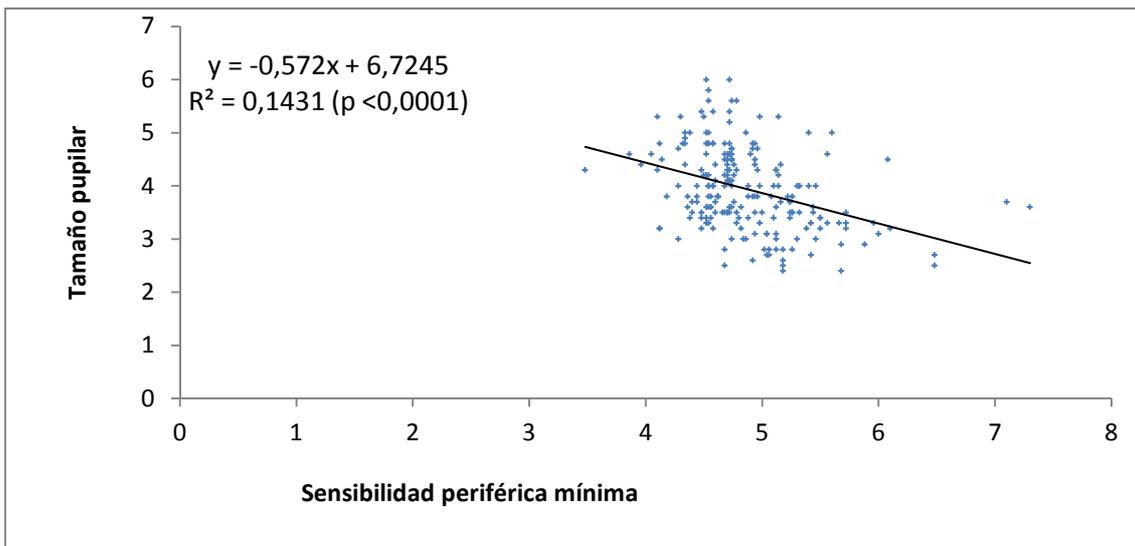


Figura R2-5: Correlación lineal simple entre los valores de sensibilidad periférica mínima y el tamaño pupilar para los 217 ojos estudiados, con representación de la tendencia lineal.

Por tanto, el tamaño pupilar aumenta con la sensibilidad (central o periférica) y decrece con la sensibilidad mínima (central o periférica).

Estos resultados pueden deberse a la propia fisiología ocular. Cuando incide un haz de luz sobre la retina, en función de la sensibilidad umbral mínima de la misma, se pondrá en marcha el mecanismo de contracción pupilar. Los resultados obtenidos indican que a menores sensibilidades lumínicas mínimas (central y periférica), los tamaños pupilares son mayores, es decir, se necesita mayor cantidad de luz incidiendo sobre la retina para que se active el mecanismo de contracción pupilar. Por otra parte, el hecho de que los tamaños pupilares sean mayores ante las sensibilidades lumínicas (central y periférica) de mayor cuantía, puede deberse a un mecanismo de defensa, mediante el cual se evitaría la saturación de los fotorreceptores retinianos. Hay trabajos en los que se ha visto una disminución de los niveles de fotofobia al aumentar la DOPM, del mismo modo que se observa una mayor fotosensibilidad para longitudes de onda cortas (460 nm), que son las que causan mayores daños a nivel retiniano (203). La capacidad fotorreceptiva de la retina está dominada por conos, bastones y algunas células ganglionares denominadas ipRGC a través de la expresión del fotorreceptor melanosina. El mecanismo de fototransducción de la melanosina requiere niveles de iluminación moderados o altos (204). Además, la foto-respuesta de melanosina contribuye, no sólo a la constricción pupilar a altas irradiancias, sino que también actúa para mantener el diámetro pupilar en condiciones de iluminación fotópica en estado estacionario (205).

En la Figura R2-6 se observa un mayor % de población de mujeres jóvenes con mayor tamaño pupilar que en las adultas (tamaño pupilar 4-6 mm: 72% jóvenes vs 28% mujeres adultas). Este resultado está en concordancia con trabajos previos. Winn et al. (206) analizaron el tamaño pupilar de 91 sujetos con edades comprendidas entre 17 y 83 años exponiéndolos a diferentes niveles de iluminación, y obtuvieron como resultado que el tamaño pupilar decrece linealmente en función de la edad para todos los niveles de iluminación. En la Tabla R2-2 se analizan las diferencias en el valor de DOPM en función del grupo de edad y del tamaño pupilar. La DOPM es superior significativamente en la población de mujeres jóvenes respecto a las adultas, para diámetros

pupilares entre 4-6 mm. Es decir, al considerar tamaños pupilares mayores se produce un efecto sinérgico (tamaño pupilar/edad) que hace que se ponga de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de DOPM entre jóvenes y adultas.

Cuando se comparan los valores medios y mediana de la DOPM según los valores de tamaño pupilar para cada población (Tabla R2-3), se obtiene que para la población de jóvenes no hay diferencia en los valores de DOPM tanto estimada como absoluta en función del tamaño pupilar. Sin embargo, para la población de mujeres adultas, hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en los valores de DOPM en función del tamaño pupilar, que se corresponden con un mismo patrón, valores más bajos de DOPM a mayor tamaño pupilar (0,43 vs 0,36; 0,44 vs 0,38 DOPM absoluta y estimada para tamaños 2-4 mm y 4-6 mm, respectivamente). Esto puede deberse a un efecto sinérgico entre el tamaño pupilar y otros factores vinculados a la edad, dando lugar a la manifestación del “factor tamaño pupilar sobre la DOPM”, sólo en la población de mayor edad. Hammond et al. (38) estudian varios factores que pueden actuar sobre la DOPM, obteniendo que principalmente la edad junto a otros factores como el hábito tabáquico favorecen la disminución de DOPM.

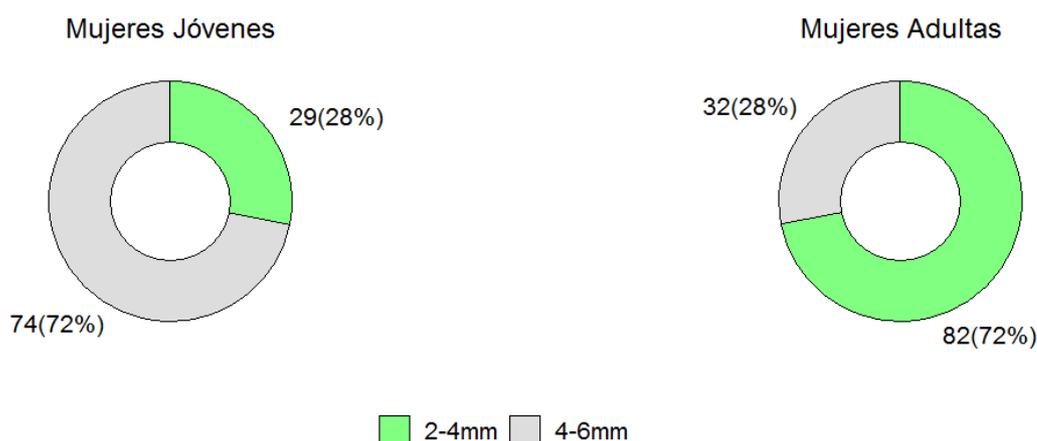


Figura R2-6: Gráfico de sectores con la distribución de la población en función de los dos grupos de la edad estudiados y la apertura pupilar atendiendo a tamaños entre 2 - 4 mm y 4 - 6 mm, para una iluminación entre 0,5 y 5 mm de luz blanca, con difusor y ángulo cero proveniente de la Lámpara de hendidura SL-990, Type-5x-D (12V30W Bulb) de Essilor.

Tabla R2-3: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) considerando tamaños pupilares: (0) (2 - 4 mm) y (1) (4 - 6 mm) y poblaciones, jóvenes 1 y adultas 2.

Tamaño pupilar	Población	Valor de DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
(0)	1	ESTIMADO	29	0,46 ^a	0,20	0,14	0,91	0,48 ^a	0,29	0,53
	2		82	0,44 ^{ab}	0,16	0,05	0,86	0,43 ^{ab}	0,34	0,58
(1)	1		74	0,43 ^a	0,12	0,19	0,72	0,43 ^a	0,34	0,48
	2		32	0,38 ^{ac}	0,12	0,19	0,72	0,35 ^{ac}	0,29	0,43
(0)	1	ABSOLUTO	27	0,43 ^a	0,19	0,12	0,84	0,41 ^a	0,31	0,55
	2		70	0,43 ^{ab}	0,14	0,07	0,70	0,41 ^{ab}	0,31	0,55
(1)	1		72	0,40 ^{abd}	0,14	0,02	0,70	0,41 ^{abd}	0,31	0,50
	2		30	0,36 ^{ac}	0,17	0,12	0,89	0,31 ^{ac}	0,26	0,46

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando los dos tamaños pupilares y las dos poblaciones.

Sección 2.2. Estudio de la posible relación entre las ametropías esféricas y la densidad óptica de pigmento macular.

En los últimos años, la miopía se ha convertido en un problema de carácter mundial, ya que su prevalencia se ha incrementado de forma substancial en las últimas décadas, viéndose motivada principalmente por tres factores: genético (207), acomodativo o de visión próxima (208) y tiempo pasado al aire libre (con exposición solar) (209). En la Tabla R2-4, se muestran los valores de ametropías correspondientes a la población estudiada, agrupadas según la edad en jóvenes y adultas. Se observa una distribución entre los casos de miopía e hipermetropía totalmente diferente en ambas poblaciones; observándose un mayor número de casos de miopía en la población de jóvenes (69% miopía) - (7% hipermetropía), invirtiéndose la proporción en las mujeres adultas (24% miopía) - (37.5% hipermetropía). Los resultados obtenidos están dentro de lo esperado, pues es la población más joven la que pasa y ha pasado más tiempo de vida trabajando en visión próxima, ya que, por ejemplo, tiene un uso mayor de todo tipo de dispositivos electrónicos (210). Además, la prevalencia de miopía es diferente según la situación geográfica, de forma que en países del sudeste asiático la prevalencia es mayor en comparación con países de población caucásica (211). En adultos de 40 años, la prevalencia es de un 38,9% en Singapur (212), alcanzando una cifra en torno a un 96,5% en personas de 19 años, en países como Corea (213). Por otro lado, en países de población caucásica como Estados Unidos, la prevalencia es de un 31% (entre 45 y 84 años) (211). El estudio de García-Lázaro (214) sobre la prevalencia refractiva en una población mediterránea española obtuvo como resultado que, hasta los 20 años y a partir de los 40 existía una mayor prevalencia de la hipermetropía, con un porcentaje máximo del 75,4% para la población comprendida entre 1 y 10 años, mientras que entre los 21 y 40 años la miopía pasa a ser el estado refractivo esférico dominante con un máximo del 47.6% (21 - 30 años). Además García-Lazaro (24) encontró valores más altos para la miopía en grupos con mayor demanda de visión próxima.

Tabla R2-4: Valores estadísticos para el error refractivo esférico considerando la clasificación: (0) (-0.75 D a +0.75 D), (1) (≤ -1.0 D) y 2 ($\geq +1.0$ D), para las poblaciones 1 (jóvenes) y 2 (adultas).

Población	Ametropía	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
1	0	24	-0,15 ^a	0,50	-0,75	0,50	-0,25 ^a	-0,50	0,50
	1	68	-3,00 ^b	1,99	-9,50	-0,25	-2,63 ^b	-3,50	-1,50
	2	7	2,50 ^a	1,57	1,25	5,00	2,00 ^a	1,25	4,50
2	0	37	0,06 ^a	0,56	-0,75	1,00	0,25 ^a	-0,50	0,50
	1	28	-3,12 ^b	2,26	-9,50	-1,00	-2,25 ^b	-4,50	-1,50
	2	39	2,34 ^c	1,53	1,00	7,00	1,75 ^c	1,25	3,00

Medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

En la Figura R2-7 se representa el error de refracción esférico frente a los valores de DOPM, sin diferenciar las poblaciones de jóvenes y adultas, obteniéndose una correlación muy baja con una leve tendencia que sugiere que las mujeres con ametropías más positivas presentan menor DOPM.

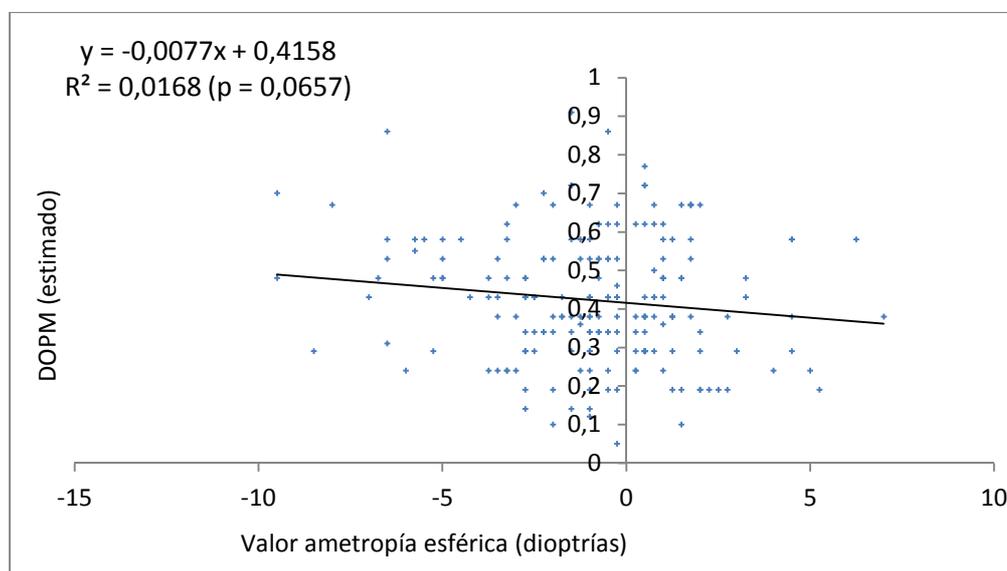


Figura R2-7: Correlación lineal simple para los valores esféricos de las ametropías frente al valor estimado de la densidad óptica de pigmento macular con representación de la tendencia lineal y el valor de correlación R^2 .

Mediante el estudio de la varianza (ANOVA), prueba de Kruskal Wallis, no se obtienen diferencias significativas para los valores medios de DOPM respecto a la clasificación de ametropías en la población general. En la Tabla R2-5 se muestran los valores de DOPM diferenciando ambas poblaciones y considerando las ametropías. En la población de jóvenes, se observa que tanto los valores de media como de mediana de DOPM son diferentes significativamente ($p < 0,05$) para las hipermétropes respecto a las miopes y emétropes. En esta población, las hipermétropes ($> +0,75$ D) tienen menor DOPM que las miopes o las emétropes. Para la población de mujeres adultas no se aprecia diferencia de DOPM al considerar el error refractivo. Varios estudios (215)(41)(42)(43) han demostrado una relación entre la DM y la hipermetropía. Esta relación puede ser debida a la menor longitud axial ocular asociada a la hipermetropía, que podría comprometer el flujo sanguíneo de los vasos coroideos y favorecer así el desarrollo de DM. El hecho de que no se observe un efecto del error refractivo (hipermetropía) sobre la DOPM en la población de mujeres adultas estudiadas podría deberse a alguna de las modificaciones fisiológicas que aparecen con la edad, tales como la presencia de presbicia o de cataratas. La presbicia se debe a la rigidez del cristalino, por tanto no tiene por qué generar una modificación a nivel de retina y este supuesto quedaría descartado. En el caso de presencia de cataratas se han descrito casos en los que se desarrolla o aumenta la miopía presente, debido a la propia esclerosis del cristalino, pero en este estudio no hay ningún ojo con catarata manifiesta. Sí es cierto, que aún sin la presencia de cataratas, el cristalino, con el paso del tiempo, va perdiendo transparencia. La pigmentación del cristalino no solo disminuye la intensidad de luz que llega a la retina sino que además modifica la composición espectral de la misma. Dada la coloración amarillenta que va apareciendo con el tiempo, el cristalino absorbe preferentemente en las regiones de longitud de onda corta, azul y violeta, del espectro visible.

La cantidad de luz azul que incide sobre la retina considerando el cristalino de una persona adulta será menor que la de una persona joven con un cristalino transparente (216). Habría que pensar además en causas externas como una alimentación más rica en L y Z o menor exposición a factores que disminuyan la DOPM en la población de mujeres adultas frente a las jóvenes.

Tabla R2-5: Valores estadísticos para la DOPM considerando la clasificación de ametropías esféricas: (0) (-0,75 D a +0,75 D), (1) ($\leq -1,0$ D) y (2) ($\geq +1,0$ D), comparando los tres rangos de error refractivo en cada población, jóvenes (1) y adultas (2), por separado.

Población	Ametropía	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3
1	(0)	Estimado	64	0,41 ^a	0,15	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,53
	(1)		67	0,40 ^a	0,16	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,48
	(2)		7	0,26 ^b	0,06	0,19	0,34	0,29 ^b	0,19	0,29
	(0)	Absoluto	62	0,39 ^a	0,16	0,02	0,74	0,41 ^a	0,26	0,50
	(1)		66	0,38 ^a	0,15	0,02	0,70	0,36 ^a	0,26	0,46
	(2)		7	0,21 ^b	0,12	0,02	0,36	0,17 ^b	0,12	0,31

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

2	(0)	Estimado	59	0,43	0,16	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
	(1)		28	0,48	0,17	0,19	0,91	0,48	0,34	0,58
	(2)		39	0,43	0,17	0,10	0,67	0,43	0,29	0,58
	(0)	Absoluto	53	0,43	0,16	0,17	0,89	0,41	0,31	0,50
	(1)		24	0,46	0,20	0,02	0,84	0,46	0,31	0,60
	(2)		34	0,42	0,16	0,07	0,79	0,44	0,31	0,55

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,050$). Prueba de Kruskal Wallis

Sección 2.3. Análisis de la densidad óptica de pigmento macular según la condición de ojos con / sin dominancia motora.

La dominancia ocular motora se define como el ojo utilizado para ver cuando, por ejemplo, uno mira un objeto distante a través de un anillo sostenido entre ambas manos con los brazos extendidos y ambos ojos abiertos (217). (“Material y Método” sección III 3.3)

En el estudio de dominancia ocular fueron excluidos 3 ojos no dominantes (no se consiguieron medidas de DOPM “aceptables”, tal y como se describe en Material y Método, sección III 3.1.3). De esta forma en el grupo de mujeres jóvenes fueron estudiados 70 ojos dominantes y 69 no dominantes y en el grupo de mujeres adultas, 64 ojos dominantes y 62 no dominantes. En la Figura R2-8 se muestra el porcentaje de ojos dominantes derechos e izquierdos para ambas poblaciones. Considerando que aproximadamente una de cada 10 personas es zurda y que una de cada 3 tiene dominancia motora en el ojo izquierdo, los porcentajes de ojos dominantes obtenidos se encuentran dentro de lo esperado (218).

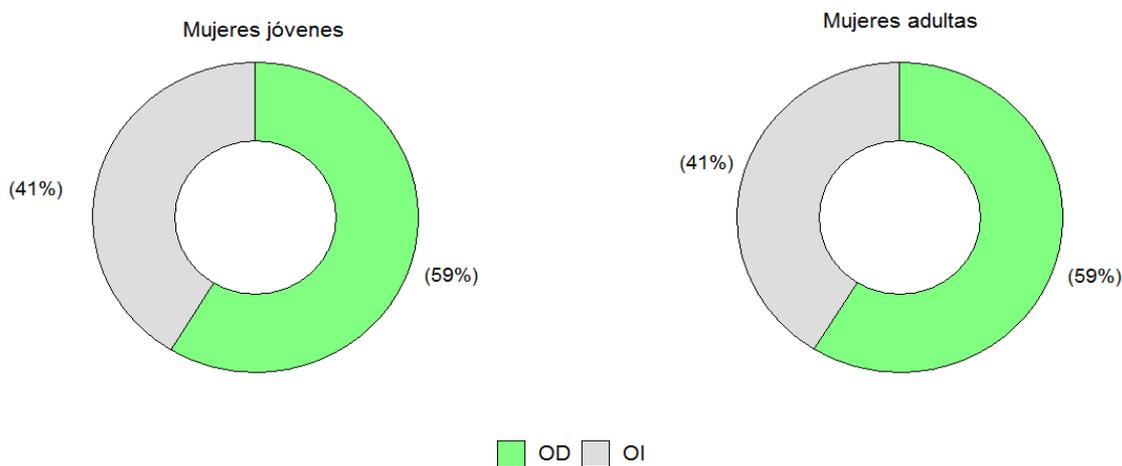


Figura R2-8: Distribución de los ojos con dominancia motora en función de que sean ojos derechos OD u ojos izquierdos OI, para ambas poblaciones estudiadas, mujeres jóvenes y mujeres adultas.

Los resultados del estudio de la DOPM considerando la dominancia ocular para cada población, se muestran en la Tabla R2-6. No se observan diferencias

significativas entre los valores de DOPM en función de la dominancia ocular. Este resultado coincide con el de un estudio previo realizado con el QuantifEye, basado en la técnica de fotometría heterocromática de parpadeo, en el que no se encuentra ningún efecto de la dominancia ocular sobre la DOPM (188). La dominancia ocular motora no parece estar relacionada con las propiedades sensoriales y características de la fisiología macular ocular. Simplemente si uno está obligado a usar un solo ojo, ya sea por razones fisiológicas (como una ambliopía o un estrabismo) o por razones prácticas al realizar una tarea muy concreta como observar un objeto lejano a través de un tubo estrecho, lo hará (217).

Tabla R2-6: Valores estadísticos para la densidad óptica de pigmento macular considerando ojos dominantes (0) y no dominantes (1).

Población	Dom	Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3
1	0	ESTIMADO	70	0,42	0,16	0,10	0,86	0,38	0,34	0,48
	1		68	0,38	0,14	0,10	0,67	0,38	0,29	0,48
	0	ABSOLUTO	69	0,40	0,15	0,12	0,74	0,41	0,31	0,46
	1		66	0,35	0,16	0,02	0,66	0,36	0,26	0,50
2	0	ESTIMADO	64	0,44	0,17	0,05	0,91	0,43	0,34	0,58
	1		62	0,45	0,16	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
	0	ABSOLUTO	58	0,43	0,17	0,02	0,89	0,41	0,31	0,50
	1		53	0,44	0,16	0,12	0,70	0,41	0,31	0,55

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

CAPÍTULO 3. COLOR DEL IRIS MEDIANTE TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE IMAGEN Y ESTUDIO DE SU RELACIÓN CON LA DOPM

El color junto con la textura del iris definen cada ojo haciéndolo único, siendo un rasgo multifactorial heredable. De ahí que se pueda usar para autenticación de personas como la huella dactilar (219). Definir cada iris es también útil desde el punto de vista sanitario, pues se ha sugerido una posible relación entre el color del iris y algunas patologías como la DM (194) o las cataratas (46).

El color de iris está definido en gran parte por la cantidad de melanina. Este pigmento podría actuar como filtro para las radiaciones, como ocurre en la piel, frenando la aparición de radicales libres. Tal y como se describe en la introducción de este trabajo, apartado de “factores no evitables” sección I 3.1, el color de iris podría ser un factor no evitable relacionado con la aparición de DM.

Generalmente los estudios que consideran el color de iris como un factor de riesgo para la DMAE lo hacen calificándolo de forma subjetiva y cualitativa, como iris de color marrón, avellana, gris, verde o azul; claros y oscuros (25). En la bibliografía podemos encontrar distintas clasificaciones subjetivas de color de iris, que incluyen desde las más simples que consideran 3 categorías (azul-gris, avellana-verde y marrón), como la de Muiños Díaz et al. (220), hasta otras más complejas que contemplan hasta 8 niveles de clasificación diferenciando zona central y periférica del iris (clasificación de Simionescu et al. (176)). Entre las más habituales se incluyen la clasificación de Carleton Coon Tabla R3-1 (174) y Mackey et al. Tabla R3-2 (221), en las que se usan 6 y 9 categorías respectivamente para definir mezclas de color y la de Simionescu et al. (176), Tabla R3-3, que hace una nueva clasificación en la que considera 5 categorías para la zona periférica del iris y 3 para la zona central. En todas ellas se observa una progresión desde iris con colores más claros (grises, azules,

verdes) a más oscuros (marrones). Además, esta última clasificación considera la presencia o ausencia de manchas (176).

Tabla R3-1. Escala de clasificación del color de iris según Carleton Coon. (174).

Categorías	
1	Ojos claros Ojos azules, grises o verdes
2	Pequeñas mezclas de color Mezcla de azul con gris o verde o mezcla de verde con gris
3	Presencia de mezclas de color por debajo del 50% Ojos claros con un poco de color marrón
4	Presencia de mezclas de color con igual proporción Ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%
5	Ojos oscuros con algún otro color Ojos marrones con algo de color claro
6	Ojos marrones Ojos marrones o negros.

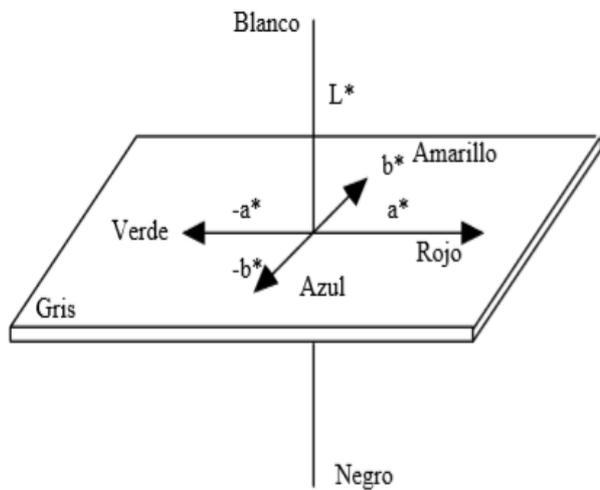
Tabla R3-2. Clasificación de color de iris según Mackey et al.(221).

Categorías	
1	Azul claro
2	Azul oscuro
3	Azul con anillo pupilar marrón
4	Verde uniforme
5	Verde con anillo pupilar marrón
6	Color central marrón y periférico verde
7	Marrón con algo de verde en la periferia
8	Marrón claro
9	Marrón oscuro

Tabla R3-3. Escala de clasificación del color de Iris según Simionescu et al. (176).

Categorías				
	Periferia		Central	Presencia de manchas
1	Azul / Gris	1	Azul / Gris	0 Sin manchas
2	Verde	2	Marrón claro	1 Con manchas
3	Mezcla de verde, marrón y amarillo	3	Marrón oscuro	
4	Marrón claro			
5	Marrón Oscuro			

También se han realizado esfuerzos para caracterizar el color del iris humano empleando medidas objetivas basadas en la colorimetría triestímulo (222)(223). El color se define como “la sensación producida por los rayos luminosos que impresionan los órganos visuales” (224) y se puede evaluar de forma objetiva mediante la colorimetría triestímulo (225). La colorimetría moderna ha sido desarrollada por la CIE (Commission Internationale de l'Éclairage), organización internacional de cooperación e intercambio de información entre países miembros, dedicada a la solución de problemas relacionados con el arte y ciencia de la luz. La definición de los valores triestímulo está basada en la teoría tricromática (tres componentes) del color que establece que el ojo humano posee 3 receptores sensibles a las largas (rojo), cortas (azul) y medias (verde) longitudes de onda; y todos los colores son mezclas que se derivan de las respuestas de ellos. A partir de los valores triestímulo propuestos por la CIE (X,Y,Z) se puede especificar el color usando espacios de color aproximadamente uniformes y relacionados con los atributos perceptivos del color, como, por ejemplo, el espacio de color CIELAB. En CIELAB se definen las coordenadas claridad (L^*), y las coordenadas cromáticas a^* y b^* (Figura R3-1). Otra alternativa de CIELAB, relacionada con la anterior y denominada a veces como espacio LCH, define la claridad (L^*), croma (C^*_{ab}) y el ángulo de tono (h_{ab}). Cuando los colores están determinados de forma objetiva por coordenadas cromáticas, es también posible calcular diferencias de color entre dos estímulos (e.g. ΔE^*_{ab} en CIELAB), o las tolerancias de color perceptibles o aceptables de un determinado estímulo de color (226).



$$C_{ab}^* = \sqrt{a^2 + b^2}$$

$$h_{ab} = \arctg \left(\frac{b}{a} \right)$$

Figura R3-1: Espacio de color CIELAB

Mediante las técnicas de análisis de imagen es posible transformar las imágenes obtenidas con una cámara digital en información colorimétrica en el sistema RGB (Red, Green and Blue). En la cámara digital las imágenes se forman en la superficie de un dispositivo CCD (Charge-Coupled Device o dispositivo de carga acoplada). El dispositivo CCD es un circuito con condensadores que son estimulados por la radiación registrada, de forma que en cada pixel se pueden lograr distintos niveles R G B. A partir de esta información es posible obtener las coordenadas CIELAB (172).

Objetivo: En este capítulo de la Tesis evaluaremos el color del iris mediante técnicas de análisis de imagen y exploraremos su relación con la DOPM. Los objetivos concretos planteados fueron:

1. Establecer el color objetivo del iris mediante digitalización de imagen y análisis mediante colorimetría triestímulo. (Sección 3.1)
2. Estudiar las escalas subjetivas de clasificación del color de iris y su relación con los valores objetivos obtenidos por digitalización de imagen. (Sección 3.2)
3. Elaborar una nueva clasificación de color de iris con buena discriminación para cada una de sus categorías, en base a las coordenadas CIELAB. (Sección 3.3)
4. Analizar la relación entre color de iris evaluado de forma objetiva y los valores de DOPM. (Sección 3.4)

Muestra: Se han analizado 217 ojos, de 111 mujeres sanas, de edades comprendidas entre 19 y 74 años.

Metodología:

Para la evaluación objetiva del color, se trabajó con las fotografías digitales realizadas como se describe en M&M sección: III 3.4.

Para la valoración subjetiva del color del iris, se utilizaron las 3 escalas subjetivas más habituales (ver Tablas R3-1, R3-2 y R3-3). Para ello las fotos de los iris se mostraron en una pantalla de ordenador modelo LG LED 20M35 y resolución de 1024x768 a un total de 5 observadores, como se expone en M&M sección III 3.4.3.

El color puede extraerse de cada pixel de la imagen, lo que origina valores con una elevada dispersión en muestras no homogéneas, como es el caso del iris humano. Con el fin de cuantificar dicha dispersión (heterogeneidad cromática) se pueden dar las desviaciones estándar de cada una de las 3 coordenadas CIELAB (172), que en nuestro caso serían mayores que el error de la medida.

Otra magnitud escalar para cuantificar la heterogeneidad cromática es la media de las diferencias de color con respecto al color medio (en inglés Mean Colour Difference from the Mean, MCDM). Para ello, se calculan las diferencias de color entre cada medida y el color medio, y luego se realiza el promedio de todas esas diferencias de color (227):

$$\left. \begin{aligned} L_{media}^* &= \frac{\sum_{i=1}^n L_i^*}{n} \\ a_{media}^* &= \frac{\sum_{i=1}^n a_i^*}{n} \\ b_{media}^* &= \frac{\sum_{i=1}^n b_i^*}{n} \end{aligned} \right\} \Delta E_{abi}^* = \sqrt{(L_i^* - L_{media}^*)^2 + (a_i^* - a_{media}^*)^2 + (b_i^* - b_{media}^*)^2}$$

$$MCDM = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta E_{abi}^*}{n}$$

El valor de MCDM también se utiliza para determinar la precisión de una medida. Cuanto mayor es el valor MCDM, peor es la precisión de la medida, asimilable al radio de una esfera en el espacio CIELAB.

Análisis estadístico: el análisis estadístico de los datos se realizó, con el programa Statistica versión V10 como se explica en M&M sección III 4.

Con el fin de estudiar conjuntamente los datos objetivos y los subjetivos, se realiza un análisis discriminante que puede ser considerado como un análisis de regresión, donde la variable dependiente, categórica, está representada por las distintas categorías de cada una de las clasificaciones subjetivas de color de iris y como variables independientes continuas, en este caso, se han seleccionado los parámetros cromáticos L^* , a^* y b^* que determinan a qué categoría pertenece cada uno de los ojos. Para ello se ensayó el método iterativo de inclusión de variables, fijando una tolerancia de 0.0001 para eliminar las variables que proporcionan una información redundante. El objetivo final es separar los iris definidos por CIELAB en función de las distintas categorías definidas para cada clasificación estudiada. Además, se establecen funciones de clasificación para predecir cada una de las categorías a partir de los valores de CIELAB.

Sección 3.1 Color objetivo del iris mediante digitalización de imagen y análisis mediante colorimetría triestímulo

La estadística elemental de los valores de las coordenadas colorimétricas obtenidas por digitalización de imagen para los diferentes iris analizados se muestran en la Tabla R3-4. En la Figura R3-2 se muestra la distribución en el espacio CIELAB de los 217 iris analizados. Los valores de L^* indican que en la población estudiada predominan ojos oscuros, aunque el rango de valores de L^* hace también pensar que hay una variación de claridad relativamente amplia. El valor medio de C^*_{ab} de 21,4 indica que la saturación media del color de los iris es más bien baja (es decir, los iris tienden en promedio a colores más bien acromáticos o grises). El valor medio de h_{ab} de $55,28^\circ$ indica que el promedio de los tonos de los iris estaría en la zona de los anaranjados, debiendo tenerse en cuenta que para estímulos acromáticos (bajo C^*_{ab}) los valores de h_{ab} pueden ser muy variables y sin sentido físico, porque no se puede hablar de ángulo de tono en estímulos acromáticos. Por último, la MCDM de 5,9 unidades CIELAB indica que los iris estudiados se sitúan en una zona relativamente pequeña del espacio de color CIELAB.

Tabla R3-4: Estadística elemental de las coordenadas colorimétricas obtenidas por digitalización de imagen para los 217 iris analizados.

Variable	Media \pm D.E.	Rango
L^*	$32,50 \pm 9,95$	7,74 - 59,07
a^*	$12,21 \pm 4,60$	0,55 - 20,76
b^*	$17,35 \pm 5,51$	1,33 - 26,23
C^*_{ab}	$21,40 \pm 6,84$	2,09 - 32,75
h_{ab}	$55,28 \pm 6,85$	29,79 - 73,55
MCDM	$5,90 \pm 1,47$	2,65 - 10,11

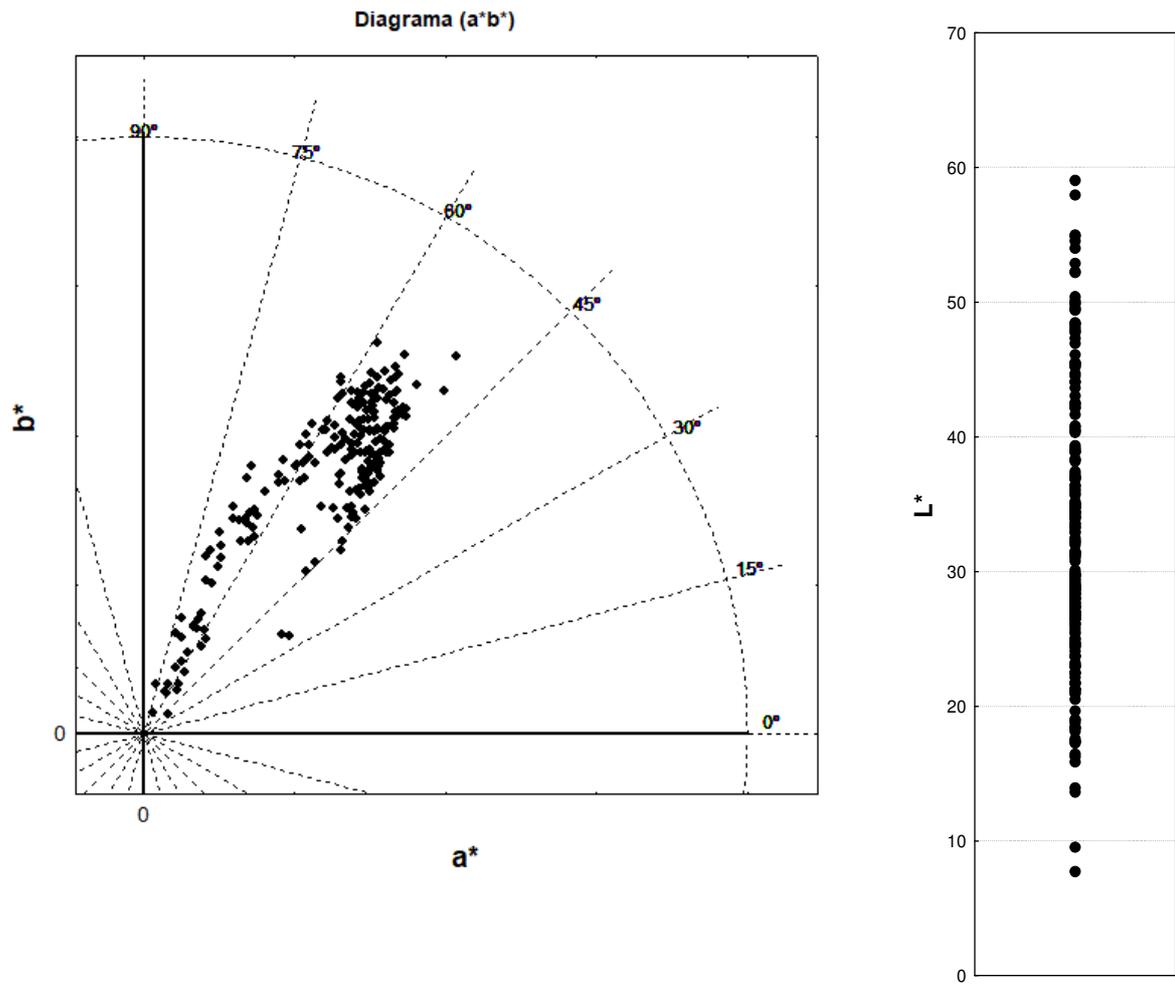


Figura R3-2: Distribución de los 217 iris en los diagramas (a^* , b^*) y L^* de CIELAB.

En la Figura R3-3 y en la Tabla R3-5 se muestran algunos iris representativos, con sus valores de las coordenadas CIELAB y MCDM. Se observa que el valor de L^* disminuye para ojos más oscuros, oscilando entre 57,9 (iris 1) y 28,2 (iris 3). Los valores de a^* y b^* se aproximan a cero en el caso de los iris 1 y 6, como era de esperar por el predominio de tonos grises. Los valores del ángulo de tono h_{ab} oscilan entre $51,6^\circ$ y $70,0^\circ$, que corresponden a colores con tonalidades anaranjadas (marrones en el caso de que L^* sea baja, como ocurre en el iris 3). Por último, el valor de dispersión MCDM es mínimo para los ojos 1 (5,4) y 3 (6,1), en los que se aprecia mínima heterogeneidad de colores y tiene el valor más alto para el ojo 6 (8,4), con una mezcla de colores gris, azul y marrón fácilmente apreciable.

Todos estos resultados están dentro de lo esperado, según la Figura R3-3 y la definición de las coordenadas CIELAB.

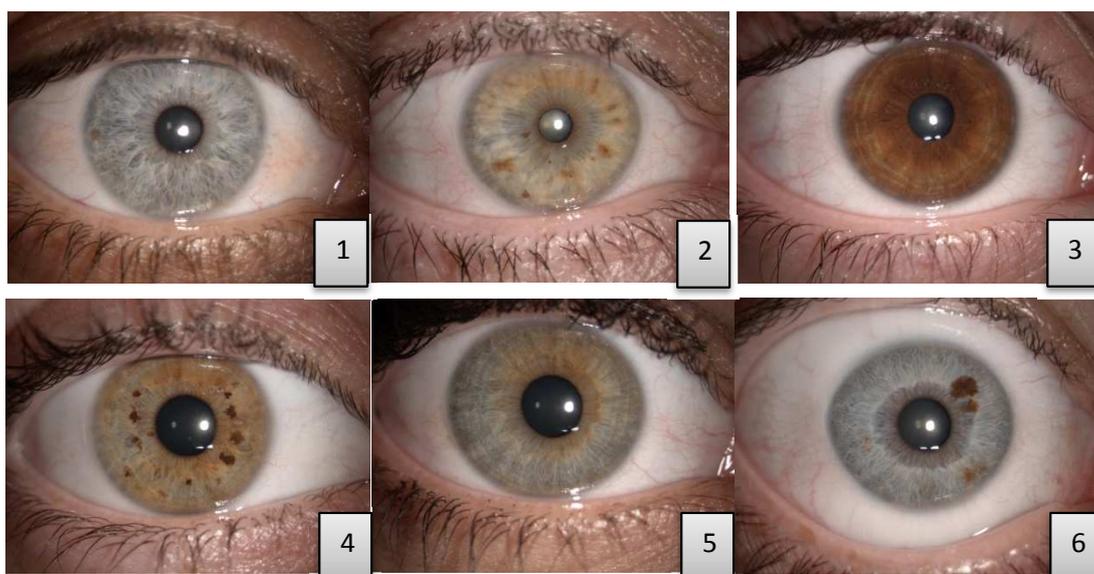


Figura R3-3: Fotos digitales de 6 ojos con colores de iris representativos de nuestra población.

Tabla R3-5: Valores medios y desviación estándar (D.E.) para las coordenadas CIELAB y MCDM para cada uno de los 6 iris de la Figura R3-1

	L^*	a^*	b^*	C^*_{ab}	h_{ab}	MCDM
	Media \pm D.E.					
1	57,9 \pm 6,0	2,1 \pm 1,1	4,4 \pm 1,9	5,0 \pm 2,0	64,0 \pm 13,1	5,4
2	52,8 \pm 6,3	6,8 \pm 2,5	17,1 \pm 4,8	18,5 \pm 5,2	68,4 \pm 4,5	7,6
3	28,2 \pm 5,3	16,0 \pm 2,2	20,5 \pm 3,8	26,1 \pm 3,9	51,6 \pm 4,7	6,1
4	42,1 \pm 7,0	11,1 \pm 2,9	20,7 \pm 3,6	23,6 \pm 4,0	61,9 \pm 5,8	7,0
5	47,7 \pm 5,2	5,0 \pm 2,6	13,4 \pm 4,7	14,4 \pm 5,3	70,0 \pm 5,7	7,0
6	45,4 \pm 8,7	2,7 \pm 3,2	4,1 \pm 4,0	5,1 \pm 4,9	59,9 \pm 21,7	8,4

Sección 3.2 Estudio de las escalas subjetivas de clasificación del color de iris y su relación con los valores objetivos obtenidos por digitalización de imagen.

Para una mejor interpretación de los resultados objetivos obtenidos para el color de iris mediante el procesado digital de la imagen, se procedió a la clasificación subjetiva de las imágenes por 5 observadores en función de las tres clasificaciones de color (Tablas R3-1, R3-2 y R3-3) que se describen en las siguientes subsecciones, y se exploró la relación entre cada una de ellas y los valores objetivos.

La correlación entre los valores objetivos (coordenadas CIELAB), y los valores subjetivos asignados por los observadores, se exploraron mediante la representación individual de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} y h_{ab} agrupadas según las clasificaciones subjetivas de los observadores.

No tenemos conocimiento de que se haya realizado previamente un estudio en el que se analicen estas clasificaciones subjetivas en función de valores objetivos del color de iris.

Sección 3.2.1 Relación entre la clasificación subjetiva de Carleton Coon (174) y las coordenadas de color CIELAB.

La escala de Carleton Coon (174), como se explica en la Tabla R3-1, agrupa los colores de iris en 6 categorías. La representación de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM en función de esta clasificación subjetiva se muestra en la Figura R3-4. En el Anexo 8 se expone la estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Carleton Coon. (174), con un análisis de la varianza entre categorías (prueba de Kruskal Wallis ($p < 0,05$)).

La categoría 2, que hace referencia a iris con “mezcla de azul con gris, o verde o mezcla de verde con gris”, no contiene ningún caso, ya que, en opinión de nuestros 5 observadores, en la muestra analizada no hay ningún iris de esas características, en particular no hay ningún iris de color verde, y los ojos de color “azul con gris” han sido considerados por nuestros observadores como pertenecientes a la categoría 1.

Al representar los valores de la coordenada a^* correspondiente a los 217 ojos analizados y agrupados según la clasificación asignada por los observadores en la escala de color de iris de Carleton Coon (174), se observa separación clara entre las categorías 1 (ojos claros), 3 (ojos claros con un poco de color marrón) y 4 (ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%). Por el contrario hay solapamiento entre las categorías 4 (ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%), 5 (ojos marrones con algo de color claro) y 6 (ojos marrones o negros). Es decir, aquellas categorías en las que hay más presencia de marrón. Además, el valor de la coordenada cromática a^* aumenta de la categoría 1 a la 6.

Se observa que el valor medio de b^* aumenta de la categoría 1 a la 5. Además, las categorías 4 (ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%), 5 (ojos marrones con algo de color claro) y 6 (ojos marrones o negros) se solapan entre sí los valores de b^* , quizá por ser aquellas en las que se considera presencia de color marrón. La categoría 1 (ojos claros: ojos azules, grises o verdes) y categoría 3 (ojos claros con un poco de color marrón) quedan diferenciadas del resto, siendo las categorías con menor presencia de "marrón".

Se observa que el valor medio de L^* disminuye progresivamente de los ojos más claros a los más oscuros, como cabría esperar.

El valor medio de C_{ab}^* aumenta progresivamente de la categoría 1 a la 5. Además, solapan las categorías 4 (ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%) y 5 (ojos marrones con algo de color claro) y 6 (ojos marrones o negros).

Al representar la coordenada h_{ab} se observa una alta dispersión de valores para la categoría 1 de dicha escala (ojos claros) donde se incluyen los ojos azules, grises y verdes (h_{ab} : 46° a 72° , valor medio \pm D.E.: $59,18^\circ \pm 12,8$). Esta dispersión podría deberse a la presencia dentro de esta categoría de iris de color azul-gris (que quizá serían pertenecientes a la categoría 2, y no fue nunca elegida por los observadores). Se observan valores medios decrecientes de h_{ab} al pasar de la categoría 3 a la 6, solapándose las categorías contiguas. Por tanto, la percepción del cambio en el valor de h_{ab} en estas mezclas de color y discernir entre aquellos iris pertenecientes a una u otra categoría es difícil de realizar para los observadores.

Cuando se representa la MCDM se observa que las categorías con mayor heterogeneidad cromática son la 3, 4 y 5, es decir, aquellas en las que hay mezcla de color. Valores altos de desviación estándar dan lugar a que no haya una separación clara entre categorías. Los valores de MCDM disminuyen de la categoría 3 a la 6, con valores medios próximos en las categorías 1 ($5,69 \pm 0,9$) y 5 ($6,03 \pm 1,1$) ($p < 0,05$).

Del estudio de la relación entre la escala de Carlentoorn (174) y los valores objetivos se pueden hacer varias apreciaciones:

En las categorías 4 (ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%) y 5 (ojos marrones con algo de color claro) hay similitud en los valores de b^* , L^* , C^*_{ab} y h_{ab} debido, probablemente, a que son mezclas de colores de difícil definición subjetiva.

Las categorías 1, 3 y 4 son estadísticamente diferentes para a^* , b^* , L^* y C^*_{ab} .

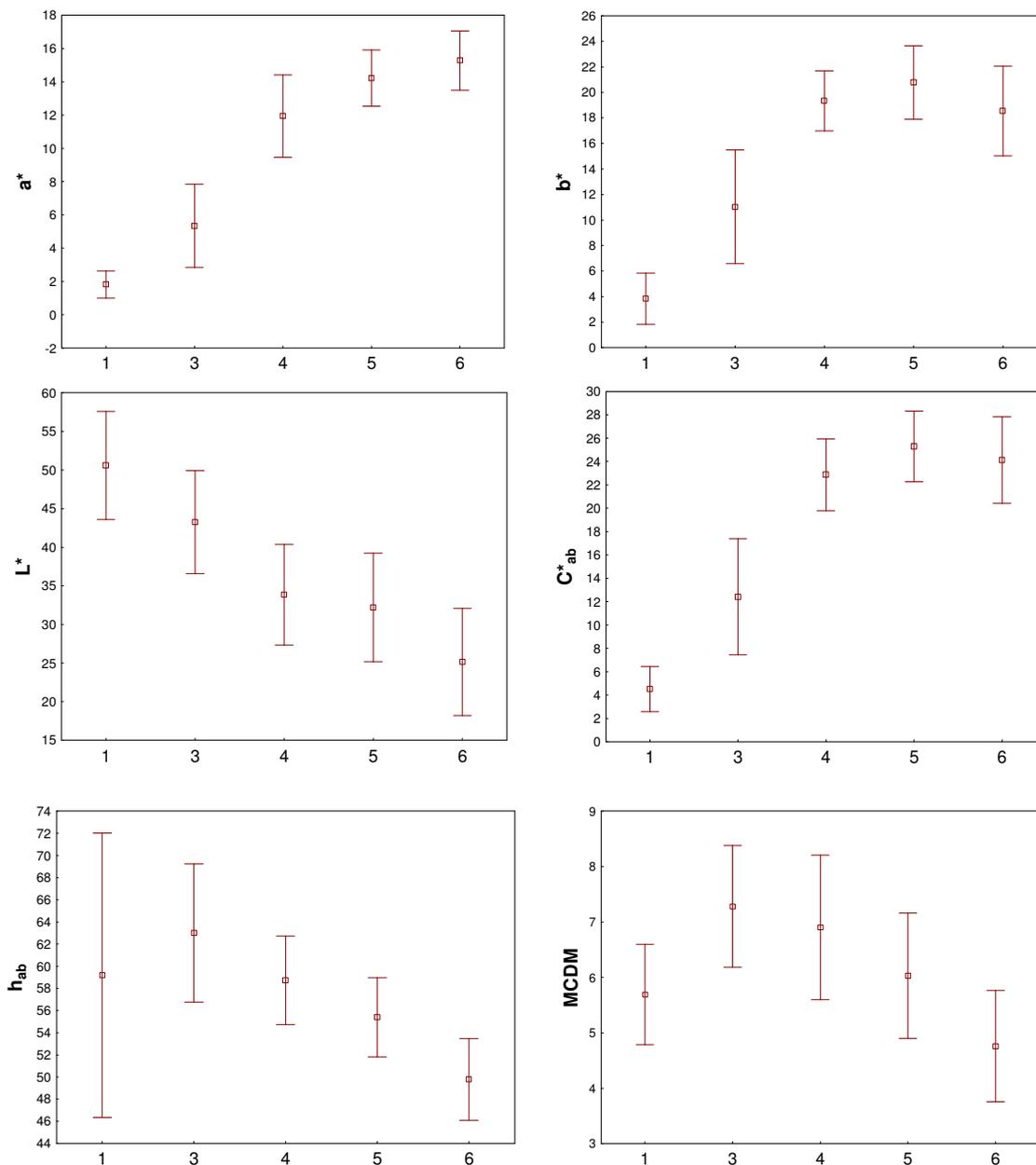


Figura R3-4: Valores de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM correspondientes a los ojos analizados y agrupados según la clasificación de los observadores con la escala de color de iris de Carleton Coon (174). (Media \pm D.E.)

En la Figura R3-5 se representan los iris en los diagramas $(a^* b^*)$ y L^* teniendo en cuenta la clasificación de Carleton Coon (174). Se observa que los iris se

agrupan desde los valores más bajos de las coordenadas cromáticas a^* y b^* correspondientes a colores más claros (ojos verdes, azules, grises), a los valores más altos de ambas variables, correspondientes a colores más oscuros, (ojos más marrones). Se observa agrupación para cada una de las categorías que componen la clasificación subjetiva, aunque en algunos casos hay solapamientos entre unas categorías y otras.

El mayor solapamiento se produce en los iris de las categorías 4, 5 y 6 de la escala de Carleton Coon (174) correspondiente a los “ojos azules, verdes o grises con color marrón al 50%”, “ojos marrones con algo de color claro” y “ojos marrones o negros”, quizá por la presencia del término “marrón” en las 3 categorías

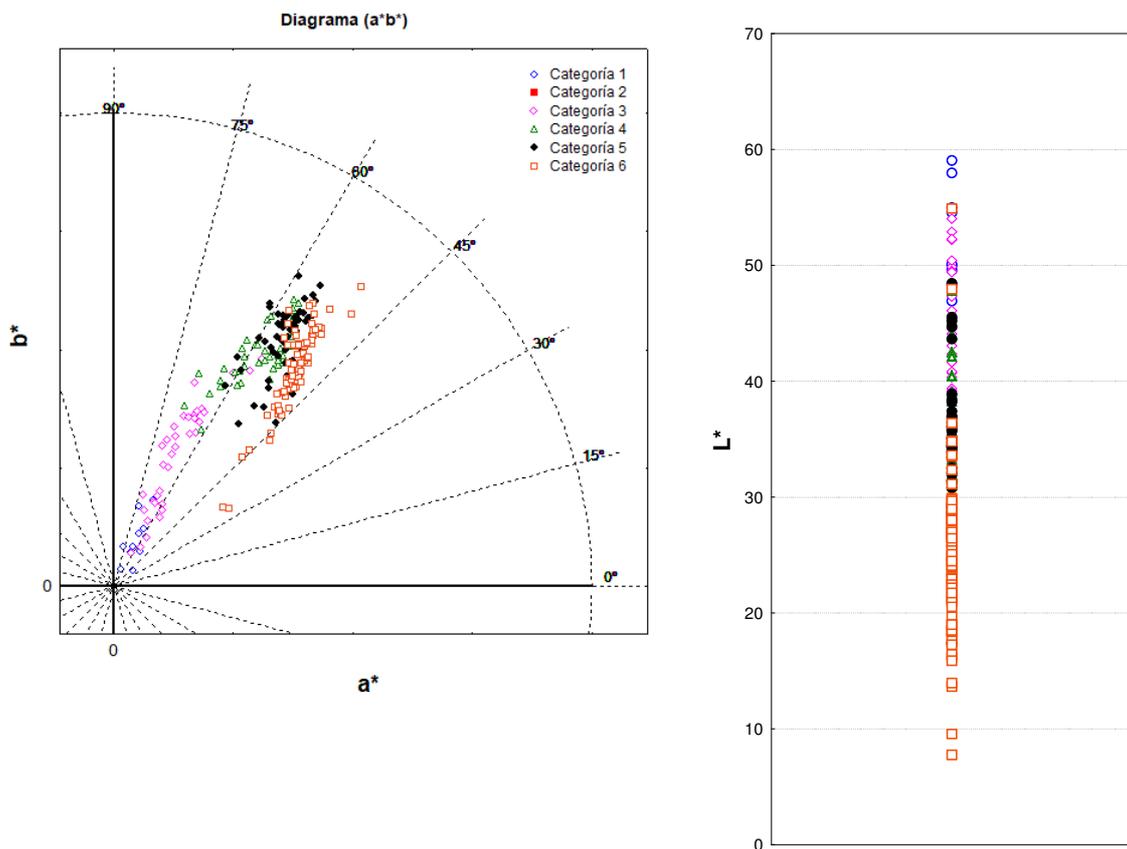


Figura R3-5: Distribución de los iris en los diagramas (a^*,b^*) y L^* de CIELAB, categorizada según la clasificación subjetiva de los observadores en la escala Carleton Coon (174).

Con el objetivo de determinar qué variables colorimétricas permiten una mejor discriminación entre las categorías de color preestablecidas por la escala de

Carleton Coon (174), se analizan separadamente las coordenadas escalares (a^* , b^* y L^*) y las angulares (C^*_{ab} , L^* y h_{ab}). Se observa que la coordenada cromática a^* presenta mayor valor de F y se seleccionan las coordenadas escalares por ser las que proporcionan una mejor discriminación, como se puede observar en la Tabla R3-6.

Tabla R3-6: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas (a^* , b^* y L^*) y (C^*_{ab} , L^* y h_{ab}), para la escala Carleton Coon (174).

	Wilks	F
a^*	0,059191	232,4738
b^*	0,063811	46,4535
L^*	0,077379	26,1065

	Wilks	F
C^*_{ab}	0,345201	135,9106
L^*	0,132614	65,2907
h_{ab}	0,125375	18,0446

Las funciones de clasificación resultantes, para las categorías de la escala Carleton Coon (174) son las siguientes:

$$\text{Categoría 1} = -43,1 + 4,1 a^* - 3,4 b^* + 1,7 L^*$$

$$\text{Categoría 3} = -26,4 + 2,9 a^* - 1,6 b^* + 1,2 L^*$$

$$\text{Categoría 4} = -28,7 + 3,6 a^* - 0,7 b^* + 0,7 L^*$$

$$\text{Categoría 5} = -35,6 + 4,7 a^* - 1,2 b^* + 0,8 L^*$$

$$\text{Categoría 6} = -39,4 + 6,2 a^* - 2,1 b^* + 0,8 L^*$$

En la Figura R3-6 se representa la discriminación de los casos, agrupados por categorías de la escala Carleton Coon (174), a partir de las dos primeras variables canónicas o raíces obtenidas a partir de las funciones de clasificación. Como se observa en la Tabla R3-7 la clasificación del color de iris en las diferentes categorías preestablecidas no es buena con un 73,27% de aciertos totales. Sin embargo, se obtiene una buena clasificación para los iris correspondientes a la categoría 1 (100%) y categoría 6 (88,99%), mientras que el resto de categorías se clasifican mal.

Tabla R3-7: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Escala Carleton Coon (174).

Categorías		1	3	4	5	6
	% clasificación correcta	P = 0,2				
1	100	10	0	0	0	0
3	65,71	7	23	5	0	0
4	55,26	0	2	21	15	0
5	62,26	0	0	11	33	9
6	88,89	0	0	0	9	72
Total muestras	73,27	17	25	37	57	81

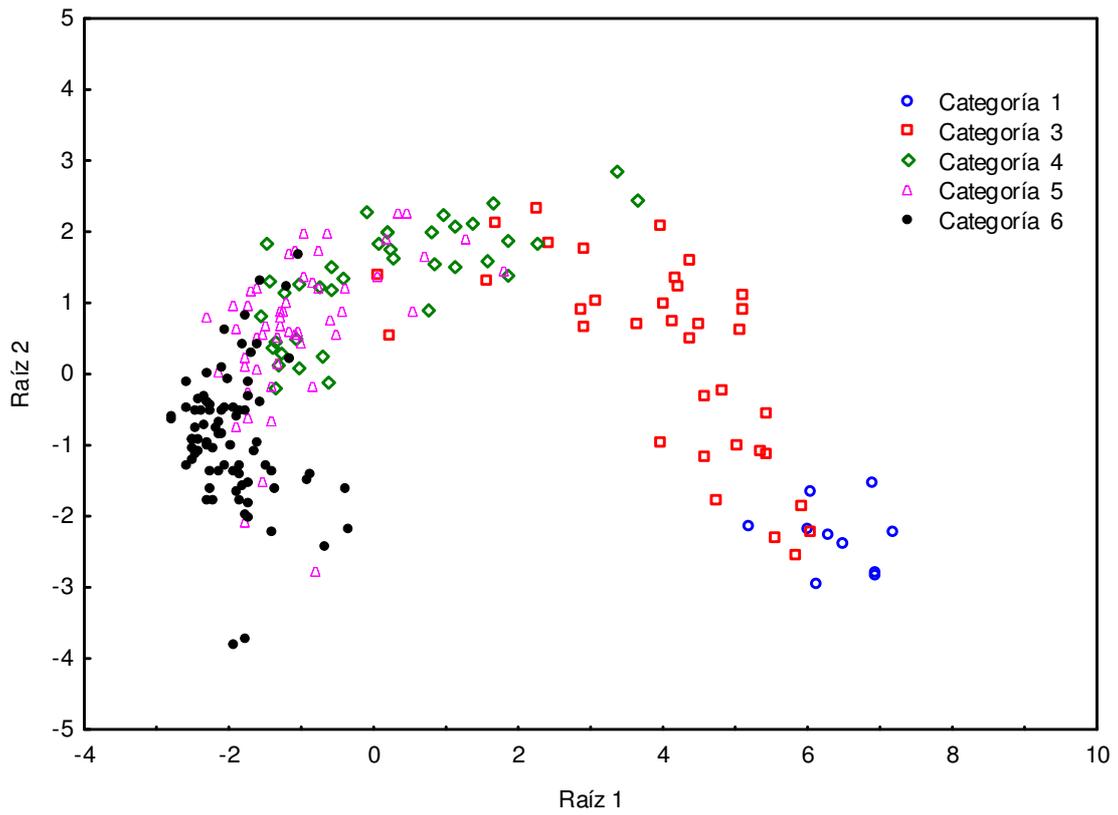


Figura R3-6: Representación gráfica de los iris según las funciones discriminantes. Variables a^* , b^* y L^* . Escala Carleton Coon (174).

Sección 3.2.2 Relación entre la clasificación subjetiva de Mackey et al.(221) y las coordenadas de color CIELAB.

La escala de Mackey et al.(221), (Tabla R3-2), agrupa los colores de iris en 9 categorías. La representación de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C_{ab}^* , h_{ab} y MCDM en función de esta clasificación subjetiva se muestra en la Figura R3-7. En el Anexo 9 se expone la estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Mackey et al.(221), con un análisis de la varianza entre categorías (prueba de Tuckey ($p < 0,05$)).

La categoría 4, que hace referencia a iris “verde uniforme”, no contiene ningún caso, ya que, en opinión de nuestros 5 observadores, en la muestra analizada no hay ningún iris de esas características. Resultado similar al obtenido para la clasificación del color de iris según Carleton Coon. (174), en la que no se define la categoría 2, que hace referencia a iris con “mezcla de azul con gris, o verde o mezcla de verde con gris”.

Al representar los valores de la coordenada a^* correspondiente a los 217 ojos analizados y agrupados según la clasificación asignada por los observadores en la escala de color de iris de Mackey et al.(221), se observa que los valores medios crecen de la categoría 1 a la 8, con valores medios similares para las categorías 6, 7 y 8. Además se solapan las categorías contiguas.

Se observa que el valor medio de b^* aumenta de las categorías 1 a la 6, y decrece de la categoría 8 a la 9. Además, se solapan las categorías contiguas, con valores medios muy próximos para las categorías 6 (color central marrón y periférico verde), 7 (marrón con algo de verde en la periferia) y 8 (marrón claro), probablemente, porque en todas esas categorías hay presencia de “marrón”.

Se observa que el valor medio de L^* disminuye progresivamente de los ojos más claros a los más oscuros. Además, solapan las categorías, por lo que no queda ninguna de ellas bien definida, en función de los valores medios de L^* .

El valor medio de C_{ab}^* crece progresivamente de la categoría 1 a la 8. Con un decrecimiento en el valor medio de C_{ab}^* de la categoría 8 a la 9. Además, solapan las categorías contiguas, con valores medios muy próximos para las categorías 6 ($24,47 \pm 3,3$), 7 ($25,34 \pm 2,5$) y 8 ($25,53 \pm 2,6$).

Al representar la coordenada h_{ab} se observa una alta dispersión de valores para las categorías 1 (azul claro, h_{ab} : 50° a 71°) y 3 (azul con anillo pupilar marrón, h_{ab} : 58° a 70°). Esta dispersión podría deberse a que los observadores hayan incluido en esta categoría los iris grises, no definidos en la clasificación de Mackey et al.(221). Se solapan todas las categorías. Se observan valores medios decrecientes de h_{ab} al pasar de la categoría 5 a la 9. No se observa separación clara entre categorías. Por tanto, la percepción del cambio en el valor de h_{ab} en estas mezclas de color y discernir entre aquellos iris pertenecientes a una u otra categoría es difícil de realizar para los observadores.

Cuando se representa la MCDM se observa heterogeneidad por encima de 5 para todas las categorías salvo para la categoría 9 ($4,46 \pm 1,0$).

Del estudio de la relación entre la escala de Mackey et al.(175) y los valores objetivos se pueden hacer varias apreciaciones:

La categoría 3 (verde con anillo pupilar marrón) presenta una gran desviación estándar para a^* , b^* , C_{ab}^* , h_{ab} y MCDM debido, probablemente, a que los observadores hayan considerado en esa categoría aquellos iris pertenecientes a la categoría 4 (verde uniforme) no definida.

Hay diferencia estadísticamente significativa entre las categorías 1, 3 y 5 para a^* , b^* , L^* y C_{ab}^* .

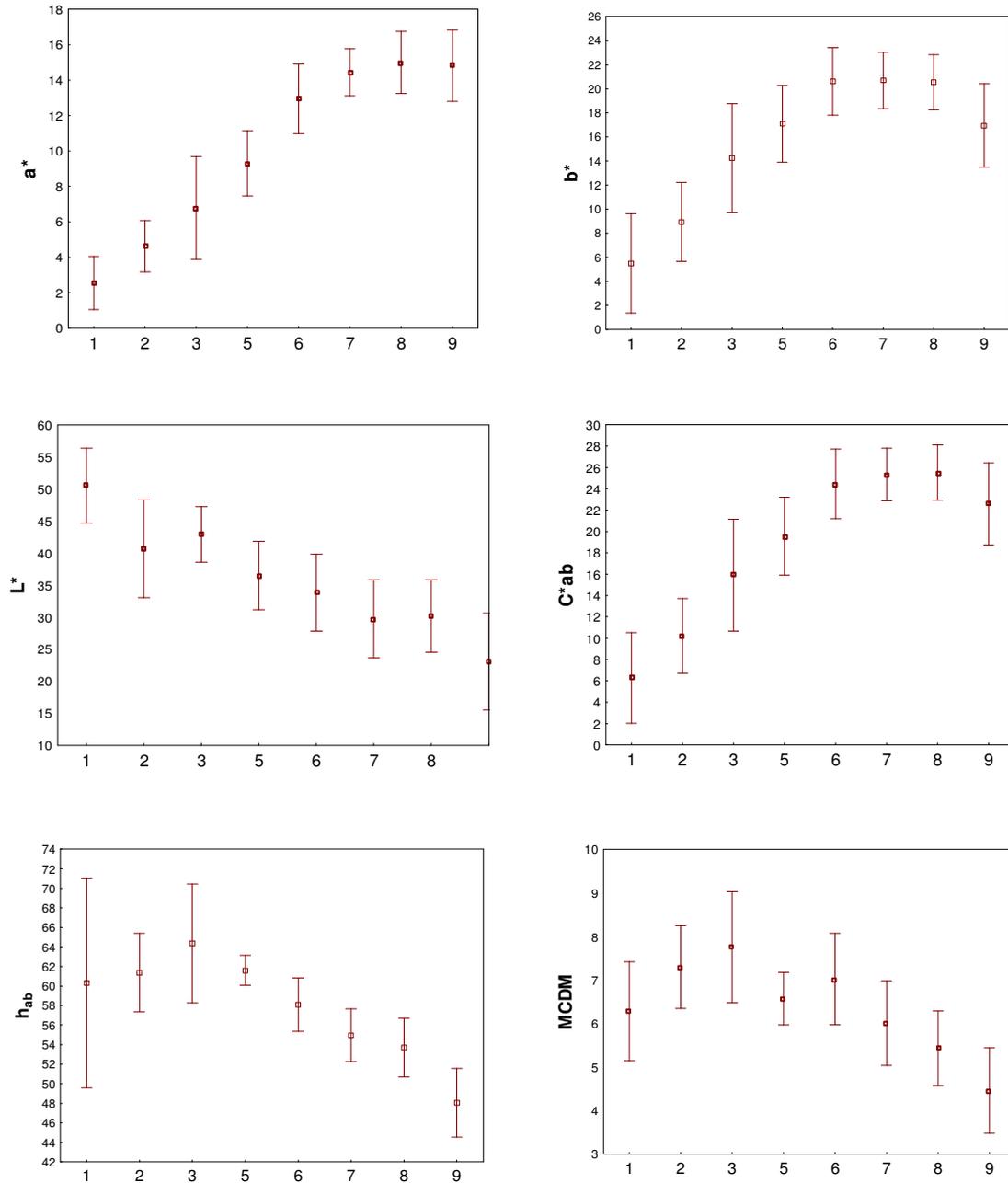


Figura R3-7: Valores de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM correspondientes a los ojos analizados y agrupados según la clasificación de los observadores con la escala de color de iris de Mackey et al.(175). (Media \pm D.E.).

En la Figura R3-8 se muestra el diagrama $(a^*,b^*) L^*$ con los iris agrupados según los valores atribuidos por los observadores en la escala subjetiva de Mackey et al.(175) que comprende 9 categorías (Tabla R3-2). Se observa que los iris presentan una localización bien definida en CIELAB para cada categoría, con un ligero solapamiento entre los grupos debido a las mezclas de color a las que se hace referencia en algunas categorías de esta clasificación, principalmente la categoría 6 correspondiente a “color central marrón y periférico verde” y la categoría 7 correspondiente a “marrón con algo de verde en la periferia”. Igual que en la clasificación de Carleton Coon (174), no aparecen iris verdes (categoría 4) en el estudio, según las valoraciones subjetivas de nuestros observadores.

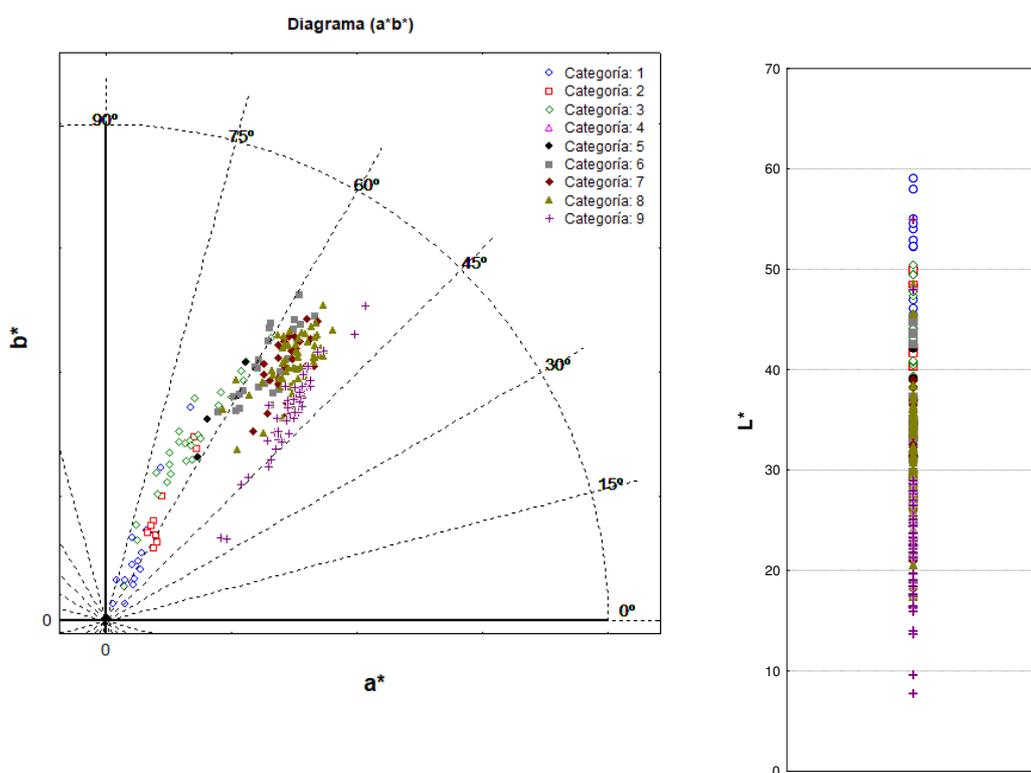


Figura R3-8: Distribución de los iris analizados en los diagramas (a^*,b^*) y L^* , categorizadas según la clasificación realizada por nuestros observadores en la escala de Mackey et al.(175)

En la aplicación del análisis discriminante a las variables del color agrupadas según la escala de Mackey et al.(175), al igual que para la clasificación de Carleton Coon (174), se observa que la coordenada cromática a^* presenta mayor valor de F y se seleccionan las coordenadas escalares (a^* , b^* y L^*) por ser las que proporcionan una mejor discriminación entre las 9 categorías definidas, como se puede observar en la Tabla R3-8.

Tabla R3-8: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas (a^* , b^* y L^*) y (C_{ab}^* , L^* y h_{ab}), para la escala de Mackey et al.(175).

	Wilks	F
a^*	0,091718	142,2657
b^*	0,091966	46,5741
L^*	0,067564	22,2751

	Wilks	F
C_{ab}^*	0,258146	83,13795
L^*	0,106735	58,28756
h_{ab}	0,089220	12,82411

Las funciones de clasificación resultantes, para las categorías de la escala de Mackey et al.(175) son las siguientes:

- Categoría 1 = $-46,2 + 3,4 a^* - 3,2 b^* + 1,9 L^*$
- Categoría 2 = $-27,3 + 2,6 a^* - 1,9 b^* + 1,4 L^*$
- Categoría 3 = $-27,9 + 1,8 a^* - 0,7 b^* + 1,2 L^*$
- Categoría 5 = $-24,9 + 2,1 a^* - 0,3 b^* + 0,8 L^*$
- Categoría 6 = $-31,6 + 3,5 a^* - 0,5 b^* + 0,7 L^*$
- Categoría 7 = $-34,8 + 4,6 a^* - 1,0 b^* + 0,6 L^*$
- Categoría 8 = $-38,0 + 5,3 a^* - 1,5 b^* + 0,7 L^*$
- Categoría 9 = $-38,9 + 6,7 a^* - 2,5 b^* + 0,7 L^*$

En la Figura R3-9 se representa la discriminación de los casos, agrupados por categorías de la escala de Mackey et al.(175), a partir de las dos primeras variables canónicas o raíces obtenidas a partir de las funciones de clasificación. Como se observa en la Tabla R3-9 la clasificación del color de iris no es buena con un 60,83% de aciertos totales. Sin embargo, se obtiene una buena clasificación para los iris correspondientes a la categoría 4 (100%), categoría 9 (90%) y categoría 1 (87.5 %), mientras que el resto de categorías se clasifican mal.

Tabla R3-9: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Escala de Mackey et al.(175)

Categorías	% Clasificación correcta	1	2	3	5	6	7	8	9
		p =0,125							
1	87,5	14	1	1	0	0	0	0	0
2	44	3	4	0	2	0	0	0	0
3	50	0	5	13	7	1	0	0	0
5	100	0	0	0	4	0	0	0	0
6	48	0	0	0	4	12	7	2	0
7	44	0	0	0	0	7	11	4	3
8	46,77	0	0	0	2	7	12	29	12
9	90	0	0	0	0	0	1	4	45
Total muestras	60,83	17	10	14	19	27	31	39	60

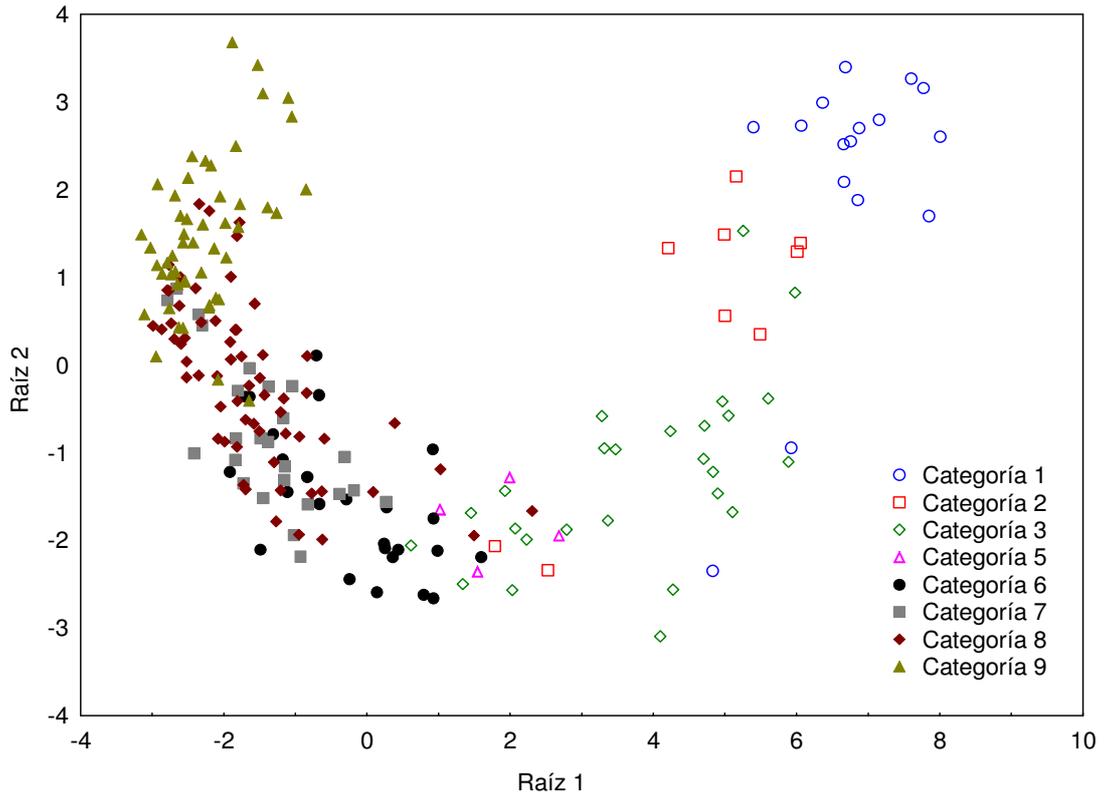


Figura R3-9: Representación gráfica de las iris según las funciones discriminantes. Variables a^* , b^* y L^* . Escala de Mackey et al.(175)

Sección 3.2.3 Estudio de la clasificación de Simionescu et al. (176) y su relación con las medidas de coordenadas CIELAB.

La clasificación de Simionescu et al. (176) considera la zona periférica (con 5 categorías) y central (3 categorías) del iris, además de la presencia o no de manchas (Tabla R3-3).

En la Figura R3-10, en la que se representan las coordenadas L^* , a^* , b^* , C_{ab}^* , h_{ab} y MCDM en función de la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la parte central (Tabla R3-3). En el Anexo 10 se expone la estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Simionescu et al. (176), con un análisis de la varianza entre categorías (prueba de Tuckey ($p < 0,05$)).

Al representar los valores de la coordenada cromática a^* correspondiente a los 217 ojos analizados y agrupados según la clasificación asignada por los observadores en la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), considerando la parte central, se observa que la categoría 1 (azul / gris) queda bien definida y la categoría 2 (marrón claro) tiene una dispersión muy grande.

Se observa que el valor medio de b^* crece de las categorías 1 a la 2, con un valor decreciente para la categoría 3. La categoría 1 queda bien definida.

Se observa que el valor medio de L^* disminuye progresivamente de los ojos más claros a los más oscuros. La categoría 1 queda bien definida

El valor medio de C_{ab}^* crece de la categoría 1 a la 2, con un decrecimiento en el valor medio de C_{ab}^* de la categoría 3. Además, solapan las categorías 2 y 3, con valores medios muy próximos para ambas 2 ($22,85 \pm 5,5$) y 3 ($23,55 \pm 3,6$).

Al representar la coordenada h_{ab} se observa una alta dispersión de valores para la categoría 1 de dicha escala (azul / gris) (h_{ab} : 52° a $70,6^\circ$). Se solapan las tres categorías. Se observan valores medios decrecientes de h_{ab} al pasar de la categoría 1 a la 3, sin una separación clara entre ellas. Por tanto, la percepción del cambio en el valor de h_{ab} en estas mezclas de color y discernir entre aquellos iris pertenecientes a una u otra categoría es difícil de realizar para los observadores.

La heterogeneidad es mayor para las categorías 1 y 2, si bien la categoría 3 presenta un valor elevado de MCDM ($4,97 \pm 1,2$).

Del estudio de la relación entre la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), considerando la parte central y los valores objetivos se puede hacer la siguiente apreciación: Hay diferencia estadísticamente significativa entre las 3 categorías para a^* , L^* y h_{ab} , y entre las dos primeras para a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} y h_{ab} . Por tanto, la percepción del color para los iris pertenecientes a las 3 categorías y la capacidad para discernir entre una categoría y otra es fácil de realizar para los observadores.

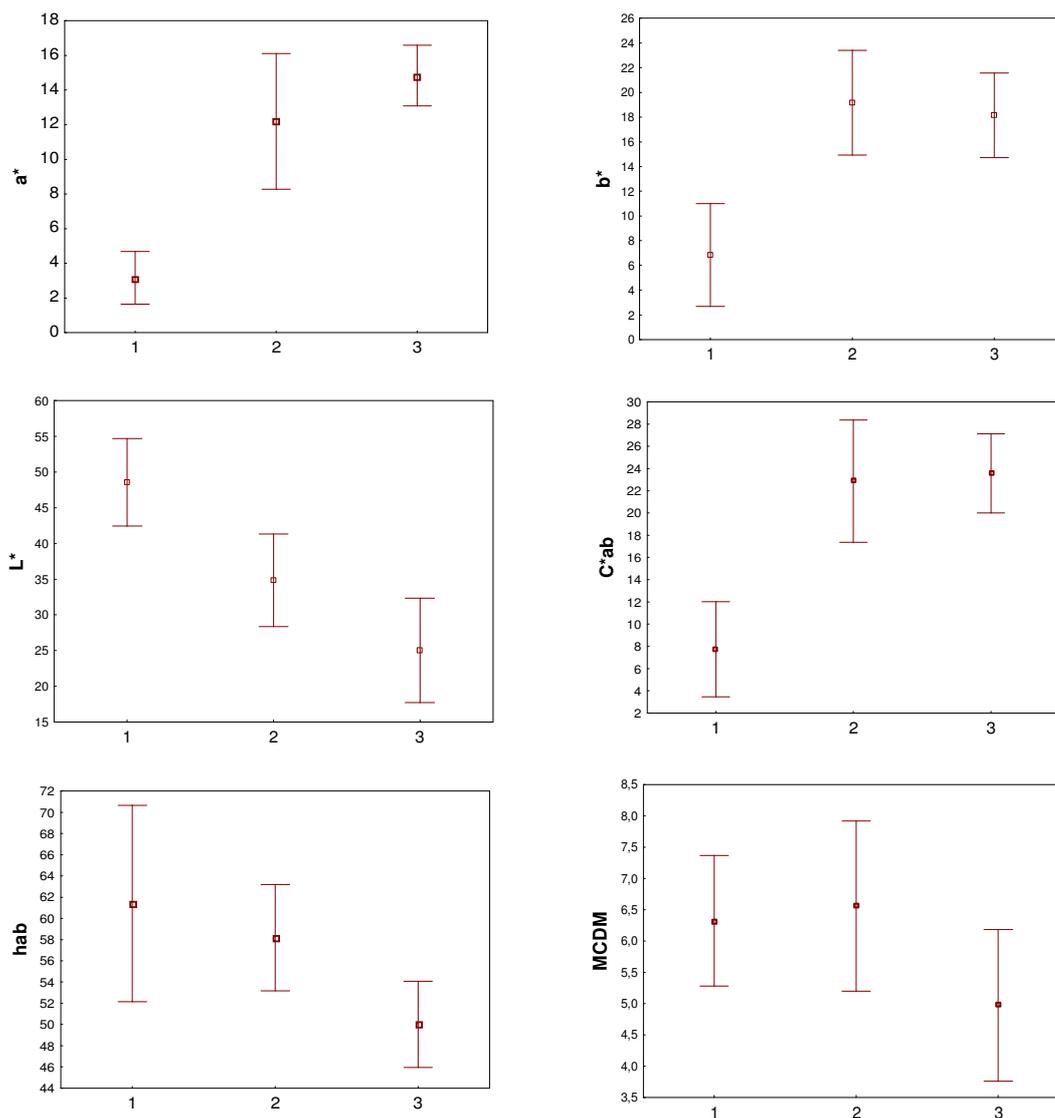


Figura R3-10: Valores de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM correspondientes a los ojos analizados y agrupados según la clasificación de los observadores con la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), considerando la parte central. (Media \pm D.E.).

En la Figura R3-11 se representan las coordenadas L^* , a^* , b^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM en función de la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando sólo la periferia (Tabla R3-3). En el Anexo 10 se expone la estadística

descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Simionescu et al. (176), con un análisis de la varianza entre categorías (prueba de Tuckey ($p < 0,05$)).

Al representar los valores de la coordenada a^* correspondiente a los 217 ojos analizados y agrupados según la clasificación asignada por los observadores en la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), considerando la periferia, se observa que los valores medios crecen de la categoría 1 a la 4. Además se solapan las categorías de la 2 a la 5, quedando bien definida la categoría 1.

Se observa que el valor medio de b^* crece con las categorías 1 a 3, con un valor decreciente de la categoría 3 a la 5. Además, ninguna de las categorías queda bien definida.

Se observa que el valor medio de L^* disminuye progresivamente de los ojos más claros a los más oscuros y que solapan las categorías contiguas.

El valor medio de C_{ab}^* crece progresivamente de la categoría 1 a la 3. Con un decrecimiento en el valor medio de C_{ab}^* de la categoría 3 a la 5. Queda bien definida la categoría 1, a pesar de que la desviación estándar es elevada ($9,55 \pm 4,7$).

Al representar la coordenada h_{ab} se observa una alta dispersión de valores para la categoría 1 de dicha escala (azul / gris) (h_{ab} : 54° a 71°). Se solapan las categorías de la 1 a la 3 y las categorías 4 y 5. Se observan valores medios decrecientes de h_{ab} al pasar de la categoría 1 a la 5, sin separación clara entre categorías. Por tanto, la percepción del cambio en el valor de h_{ab} en estas mezclas de color y discernir entre aquellos iris pertenecientes a una u otra categoría es difícil de realizar para los observadores.

Del estudio de la relación entre la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), considerando la periferia y los valores objetivos se pueden hacer varias apreciaciones: Los valores de a^* , b^* y C_{ab}^* aumentan con las categorías de la 1 a la 3, con valores decrecientes de estas coordenadas de las categorías 3 a la 5. Las categorías 1 (azul / gris), 2 (verde) y 3 (mezcla de verde, marrón y amarillo) son estadísticamente diferentes para a^* , b^* , L^* y C_{ab}^* . Las categorías

1, 2 y 3 tienen un valor de MCDM por encima de 5, mientras que en las categorías 4 (marrón claro) y 5 (marrón oscuro) se observa una menor heterogeneidad ($4,92 \pm 0,8$ y $3,84 \pm 0,7$).

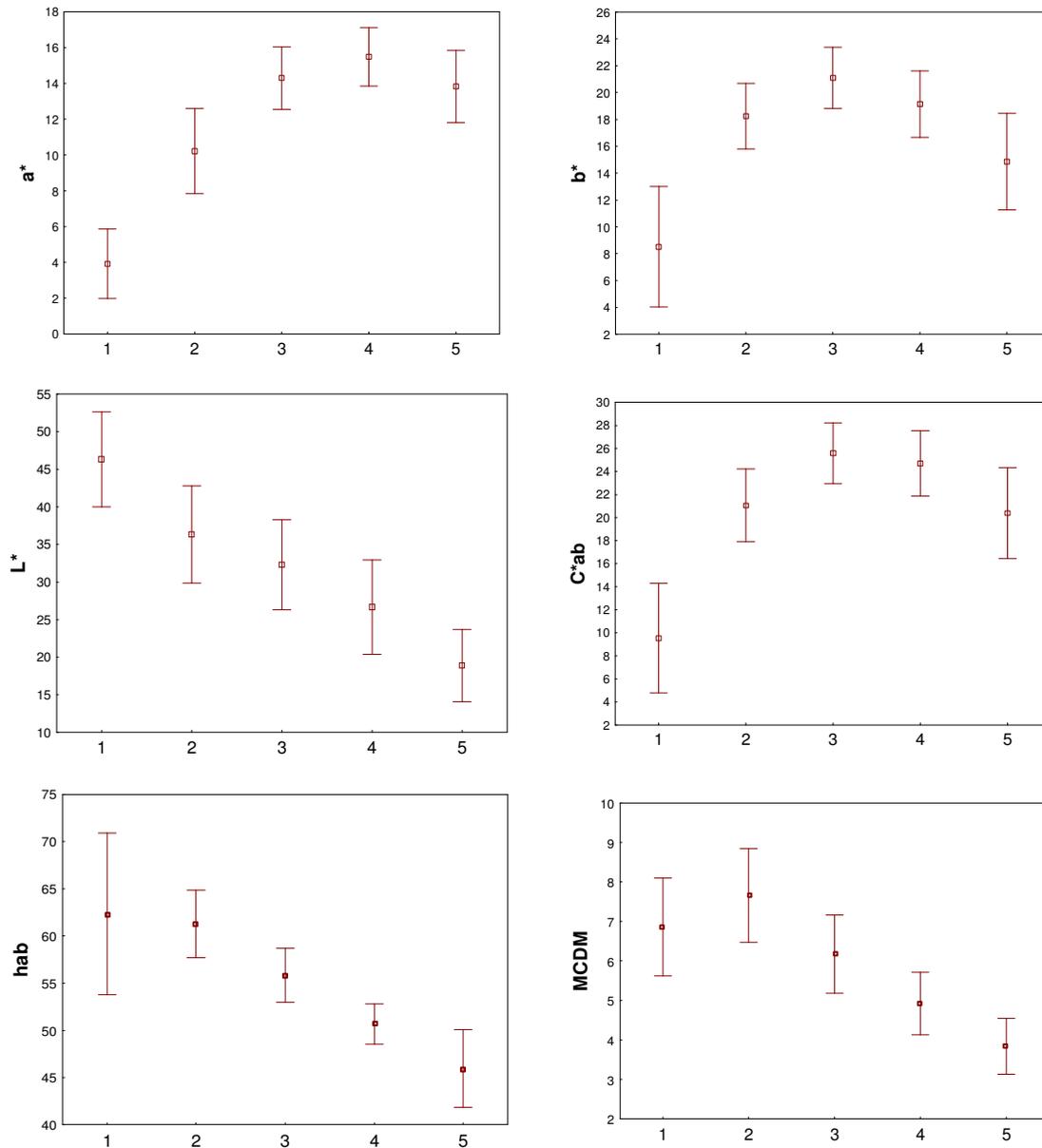


Figura R3-11: Valores de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM correspondientes a los ojos analizados y agrupados según la clasificación de los observadores con la escala de color de iris de Simionescu et al. (176), para la periferia. (Media \pm D.E.).

La caracterización el color de las zonas central y periférica del iris según la clasificación de Simionescu et al. (176) se aproxima a la que se podría hacer tomando valores objetivos CIELAB, tal y como se puede ver en las Figuras R3-12 y R3-13, en las que se representan las coordenadas a^* , b^* y L^* de los iris, teniendo en cuenta las categorías de Simionescu et al. (6).

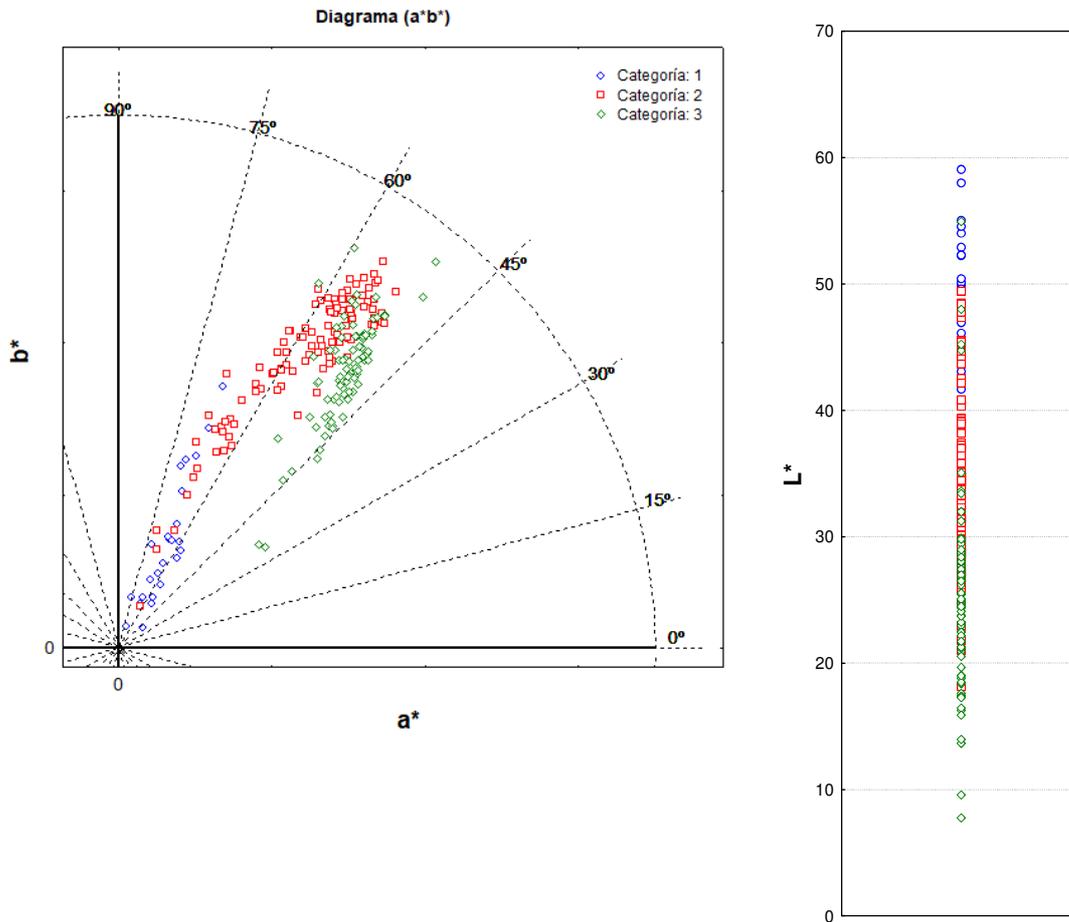


Figura R3-12: Distribución de los iris analizados en los diagramas ($a^* b^*$) y L^* , categorizados según la clasificación realizada por nuestros observadores en la escala de Simionescu et al. (176), zona central.

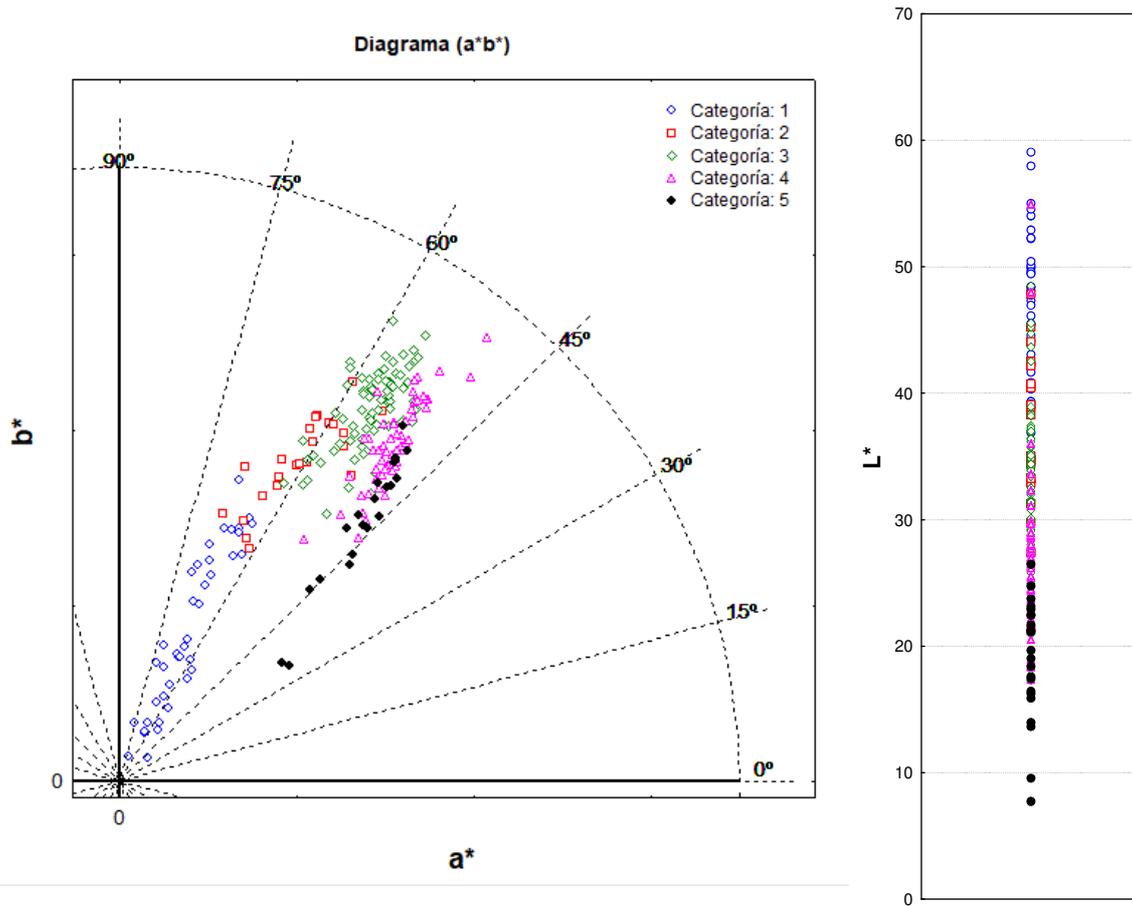


Figura R3-13: Distribución de los iris analizados en los diagramas ($a^* b^*$) y L^* , categorizados según la clasificación realizada por nuestros observadores en la escala de Simionescu et al. (176), zona periférica.

En la Figura R3-14 observamos que hay manchas en iris de prácticamente todas las cromaticidades (a^* , b^*).

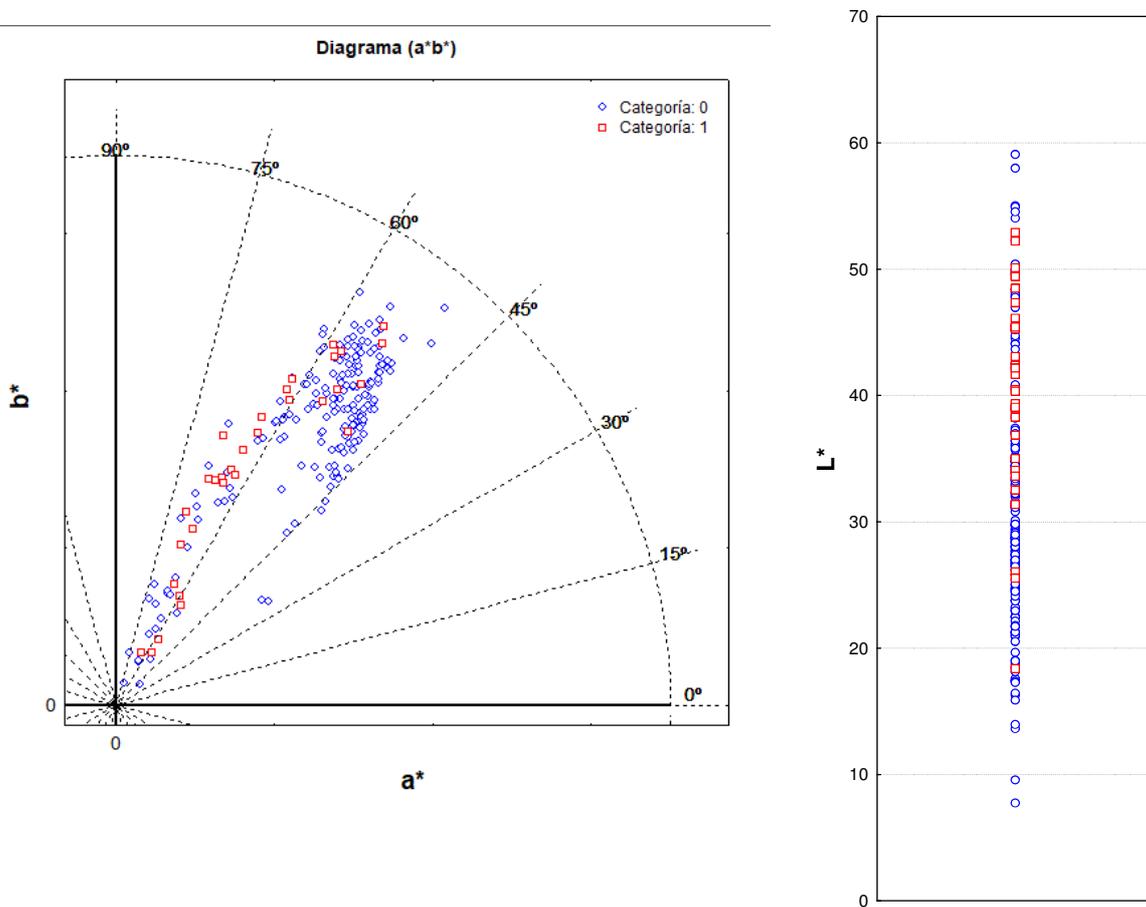


Figura R3-14: Distribución de los iris analizados en los diagramas (a^* b^*) y L^* , categorizados según la clasificación realizada por nuestros observadores en la escala de Simionescu et al. (176), considerando la presencia o no de manchas.

En la aplicación del análisis discriminante de las variables de color agrupadas según la clasificación de Simionescu et al. (176), para la zona central, se observa que la coordenada colorimétrica a^* presenta mayor valor de F y por tanto es la coordenada que proporciona una mejor discriminación entre las categorías definidas, como se puede observar en la Tabla R3-10.

Tabla R3-10: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas a^* , b^* y L^* , para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona central.

	Wilks	F
a^*	0,235910	147,8412
b^*	0,289862	81,3945
L^*	0,237985	47,3132

Las funciones de clasificación resultantes, para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona central, son las siguientes:

$$\text{Categoría 1} = -36,5082 + 3,5236 a^* - 2,4225 b^* + 1,5698 L^*$$

$$\text{Categoría 2} = -26,5926 + 2,4782 a^* - 0,7283 b^* + 0,9964 L^*$$

$$\text{Categoría 3} = 26,2882 + 3,6807 a^* - 1,5570 b^* + 0,9597 L^*$$

En la Figura R3-15 se representa la discriminación de los casos, agrupados por categorías de la clasificación de Simionescu et al. (176), zona central, a partir de las dos primeras variables canónicas o raíces obtenidas a partir de las funciones de clasificación. Como se observa en la Tabla R3-11 la clasificación del color de iris no es buena con un 82,02% de aciertos totales. Sin embargo, este porcentaje es mayor que en los casos anteriores. Además, se obtiene una buena clasificación para los iris correspondientes a las categorías 1 (96%) y la categoría 3 (88,50%), mientras que la categoría 2 se clasifica mal.

Tabla R3-11: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Clasificación de Simionescu et al. (176), zona central.

Categorías	% clasificación Correcta	P = 0,33333		
		1	2	3
1	96	24	1	0
2	73,33	9	77	19
3	88,50	0	10	77
Total casos	82,02	33	88	96

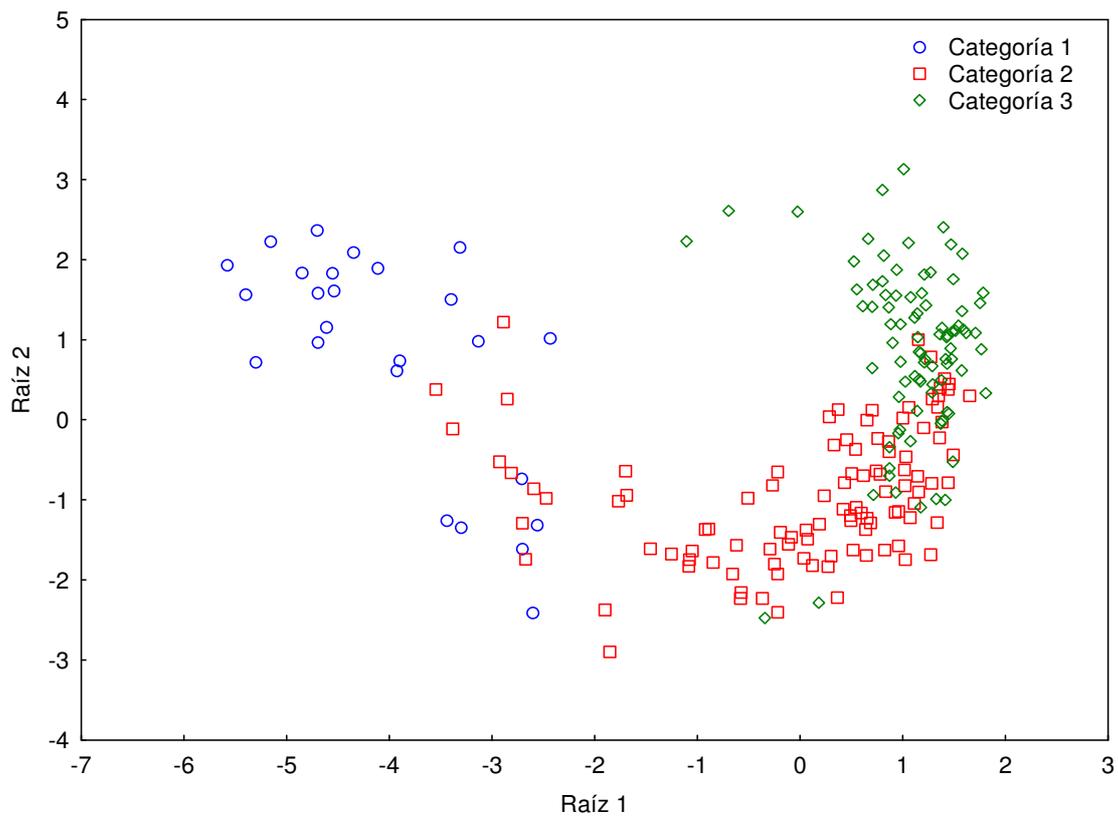


Figura R3-15: Representación gráfica de los iris según las funciones discriminantes. Variables a^* , b^* y L^* . Clasificación de Simionescu et al. (176), zona central.

En la aplicación del análisis discriminante de las variables de color agrupadas según la clasificación de Simionescu et al. (176), para la zona periférica, se observa que coordenada colorimétrica a^* presenta mayor valor de F y por tanto es la coordenada que proporciona una mejor discriminación entre las categorías definidas, como se puede observar en la Tabla R3-12.

Tabla R3-12: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas a^* , b^* y L^* , para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona periférica.

	Wilks	F
a^*	0,093926	276,5527
b^*	0,087161	75,6550
L^*	0,066068	24,8093

Las funciones de clasificación resultantes, para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona central, son las siguientes:

$$\text{Categoría 1} = -33,1 + 2,0 a^* - 1,3 b^* + 1,4 L^*$$

$$\text{Categoría 2} = -29,9 + 2,3 a^* + 0,2 b^* + 0,8 L^*$$

$$\text{Categoría 3} = -39,8 + 4,3 a^* - 0,5 b^* + 0,7 L^*$$

$$\text{Categoría 4} = -43,8 + 6,1 a^* - 1,5 b^* + 0,7 L^*$$

$$\text{Categoría 5} = -35,9 + 6,3 a^* - 2,0 b^* + 0,6 L^*$$

En la Figura R3-16 se representa la discriminación de los casos, agrupados por categorías de la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona periférica, a partir de las dos primeras variables canónicas o raíces obtenidas a partir de las funciones de clasificación. Como se observa en la Tabla R3-13 la clasificación del color de iris no es buena con un 74,65% de aciertos totales. La categoría mejor clasificada es la 1 (87,50%).

Tabla R3-13: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Clasificación de Simionescu et al. (176), zona periférica.

Categorías	% clasificación correcta	1	2	3	4	5
		P = 0,2				
1	87,50	35	5	0	0	0
2	82,61	0	19	4	0	0
3	67,10	0	13	51	9	3
4	71,43	0	0	5	40	11
5	77,27	0	0	0	5	17
Total casos	74,65	35	37	60	54	31

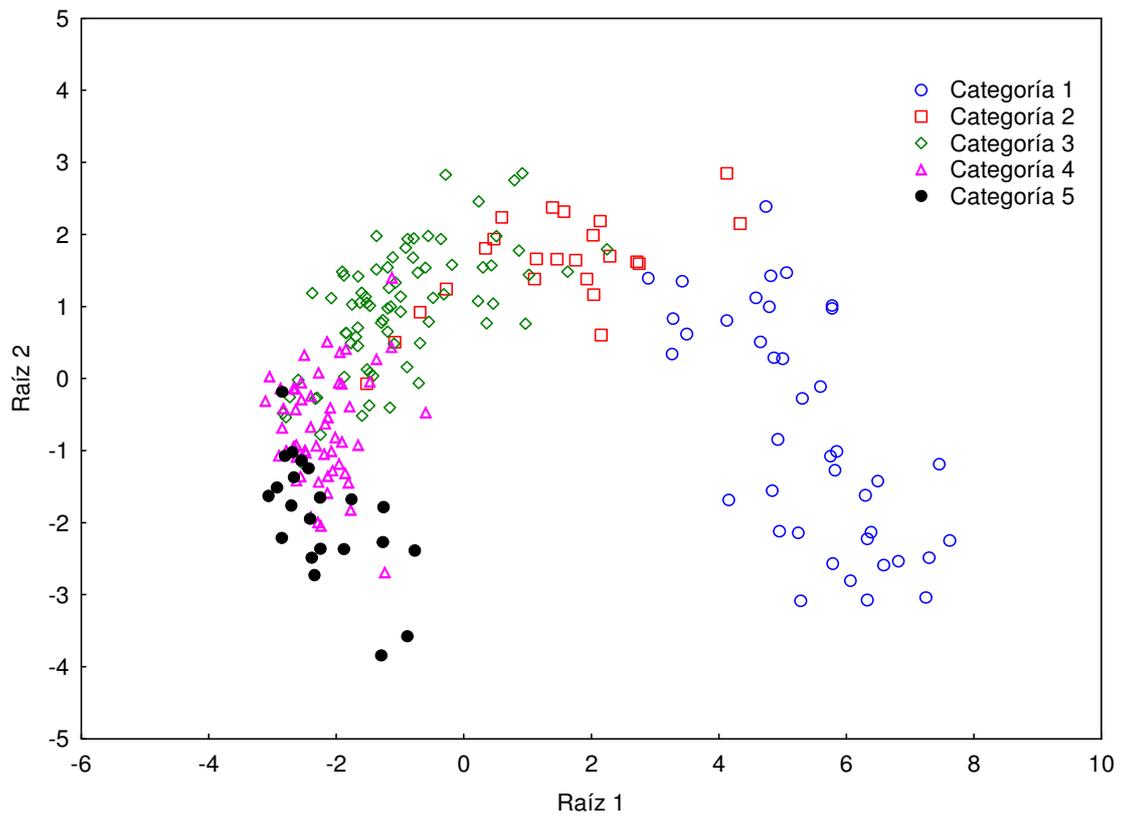


Figura R3-16: Representación gráfica de los iris según las funciones discriminantes. Variables a^* , b^* y L^* . Clasificación de Simionescu et al. (176), zona periférica.

En la aplicación del análisis discriminante de las variables de color agrupadas según la clasificación de Simionescu et al. (176) y CIELAB, según la presencia o no de manchas, se observa que la coordenada colorimétrica L^* presenta mayor valor de F y por tanto es la coordenada que proporciona una mejor discriminación entre las categorías definidas, como se puede observar en la Tabla R3-14.

Tabla R3-14: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas a^* , b^* y L^* , para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la presencia o no de manchas.

	Wilks	F
L^*	0,856320	22,77059
a^*	0,898197	5,80733
b^*	0,880343	6,10341

Las funciones de clasificación resultantes, para la clasificación de Simionescu et al. (176), considerando la zona central, son las siguientes:

$$\text{Categoría 0} = -25,8 + 3,3 a^* - 1,3 b^* + 1,0 L^*$$

$$\text{Categoría 1} = -25,3 + 2,8 a^* - 1,0 b^* + 1,0 L^*$$

Como se observa en la Tabla R3-15 la clasificación del color de iris no es buena con un 72,81% de aciertos totales. No se obtiene una buena clasificación para ninguna de las categorías.

Tabla R3-15: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Clasificación de Simionescu et al. (176), según la presencia de manchas.

Categorías	% clasificación correcta	0	1
0	72,58	135	51
1	74,19	8	23
Total caos	72,81	143	74

P = 0,50000

En un intento de unificar los 3 datos obtenidos en esta clasificación, en un valor numérico de tres dígitos, se propone una clasificación que considera los tres niveles simultáneamente, de forma que el primer número corresponda a la zona periférica, el segundo a la central y el tercero a la presencia de manchas, se obtienen las 14 categorías que se muestran en la Tabla R3-16.

Tabla R3-16: Categorías de la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176).

Categorías / nº casos	Periferia	Central	Manchas
110 / 16	Azul / Gris	Azul / Gris	No
111 / 9	Azul / Gris	Azul / Gris	Si
120 / 8	Azul / Gris	Marrón claro	No
121 / 7	Azul / Gris	Marrón claro	Si
220 / 15	Verde	Marrón claro	No
221 / 6	Verde	Marrón claro	Si
230 / 2	Verde	Marrón oscuro	No
320 / 54	Mezcla de verde, marrón y amarillo	Marrón claro	No
321 / 6	Mezcla de verde, marrón y amarillo	Marrón claro	Si
330 / 16	Mezcla de verde, marrón y amarillo	Marrón oscuro	No
420 / 9	Marrón claro	Marrón claro	No
430 / 44	Marrón claro	Marrón oscuro	No
431 / 3	Marrón claro	Marrón oscuro	Si
530 / 22	Marrón Oscuro	Marrón oscuro	No

En la Figura R3-17, se representan las coordenadas L^* , a^* , b^* , C_{ab}^* , h_{ab} y MCDM en función de la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176). En el Anexo 11 se expone la estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Simionescu et al. (176).

Al representar los valores de la coordenada a^* correspondiente a los 217 ojos analizados y agrupados según la clasificación asignada por los observadores en la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176), se observa que los valores medios crecen de la categoría 110 a la 420 y de la 430 a la 431. Además se solapan las categorías contiguas.

Se observa que el valor medio de b^* aumenta de las categorías 110 a 121, de la 320 a 321, de 330 a 420 y de 430 a 431. Además, no hay una diferenciación clara entre categorías debido a los altos valores de desviación estándar y a la similitud entre categorías.

Se observa que el valor medio de L^* disminuye progresivamente de los ojos más claros a los más oscuros, salvo de la categoría 221 y con una caída más pronunciada de la categoría 230 respecto a las posteriores.

El valor medio de C_{ab}^* crece progresivamente de la categoría 110 a la 321. Con un decrecimiento en el valor medio de C_{ab}^* de la categoría 431 a la 530. Además, solapan las categorías contiguas, de la 110 a 121 y 220 a 530.

Al representar la coordenada h_{ab} se observa una alta dispersión de valores para las categorías 110 de dicha escala (h_{ab} : 50° a 71,5), 111 (h_{ab} : 56° a 69°) y 120 (h_{ab} : 53° a 73,5°). Esta dispersión podría deberse a que los observadores encuentran una gran dificultad para discernir entre pequeñas variaciones de iris de colores azul / gris con o sin presencia de marrón. Además, tal y como se puede observar en la Tabla R3-16, la presencia de manchas se hace más notable en los iris con menor presencia de marrón. Por último hay que considerar que las observadoras fueron preguntadas por la presencia de manchas en la totalidad del iris, sin embargo en el modelo de análisis digital utilizado se ha tomado solo una sección. Si las manchas observadas no se encuentran en la sección estudiada, los datos objetivos obtenidos no serán coincidentes con la clasificación de las observadoras. Por último, en la Figura R3-17, se observa que se solapan todas las categorías. Por tanto, la percepción del cambio en el valor de h_{ab} en estas mezclas de color y discernir entre aquellos iris pertenecientes a una u otra categoría es difícil de realizar para los observadores.

Cuando se representa la MCDM se observan valores por encima de 5 para todas las categorías, con valores medios de MCDM de las categorías 230, 320, 321 y 330 similares. La categoría con menor heterogeneidad es la 530 ($3,84 \pm 0,7$).

Del estudio de la relación entre la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176) y los valores objetivos se puede hacer la siguiente apreciación:

Dado que no hay ninguna categoría que quede bien definida, puesto que se observa acoplamiento entre todas o gran parte de ellas para las coordenadas CIELAB, las categorías de la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176), no parecen fáciles de discernir por parte de los observadores.

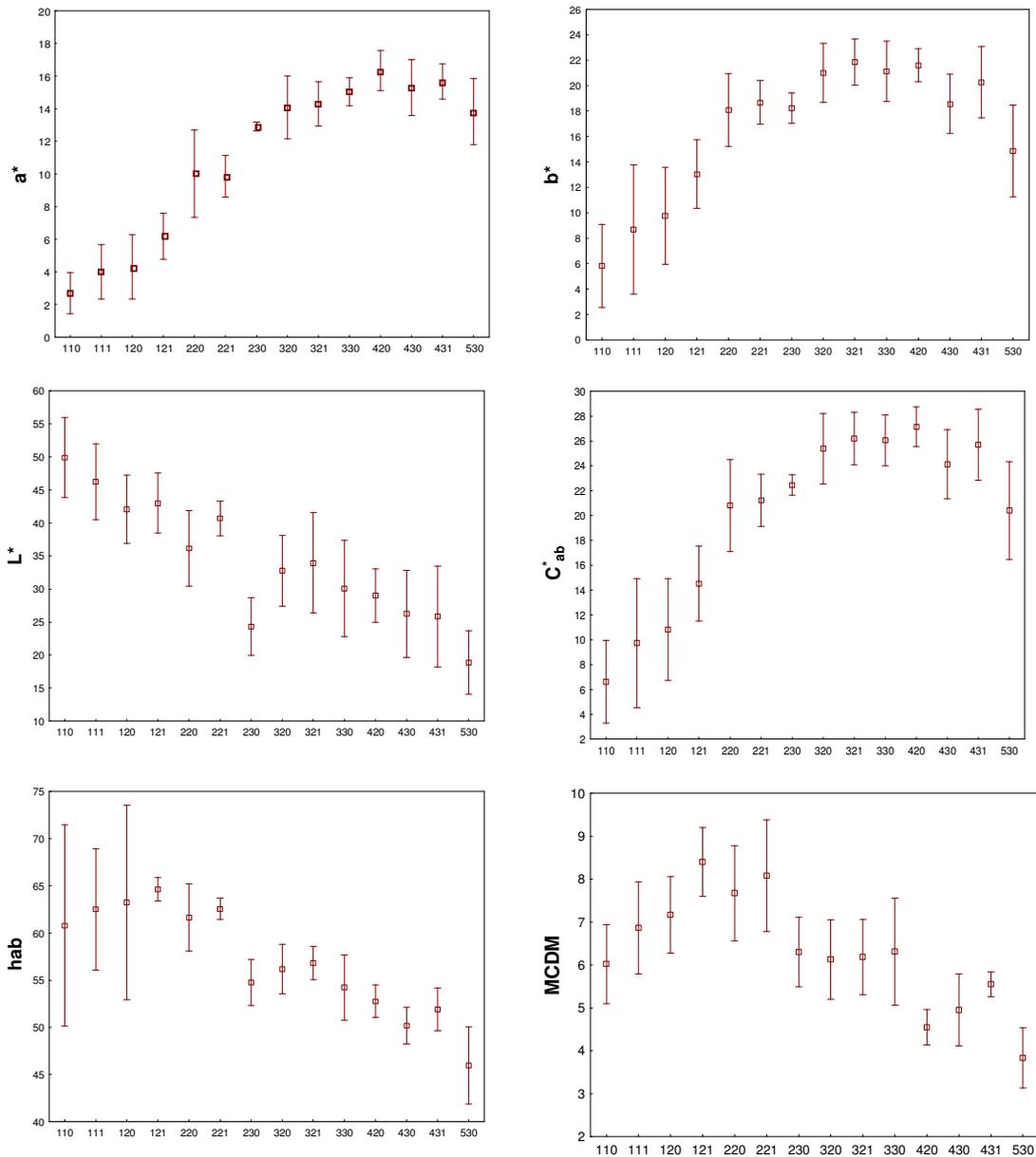


Figura R3-17: Valores de las coordenadas a^* , b^* , L^* , C^*_{ab} , h_{ab} y MCDM correspondientes a los ojos analizados y agrupados según la clasificación de los observadores con la escala “unificada” de color de iris de Simionescu et al. (176). (Media \pm D.E.).

Hay valores para periferia y zona central que se repiten y hay presencia de manchas principalmente en ojos claros que no siempre han de coincidir con la zona del iris analizada digitalmente para el estudio objetivo del color. Por esta razón, al analizar los resultados expuestos en la Figura R3-18, en la que se representan los datos subjetivos de color de iris según la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176), y las coordenadas de color a^* , b^* y L^* , se observan solapamientos de las diversas categorías del color. También podemos observar que no todas las posibles categorías de Simionescu et al. (6) están presentes en nuestra población de iris.

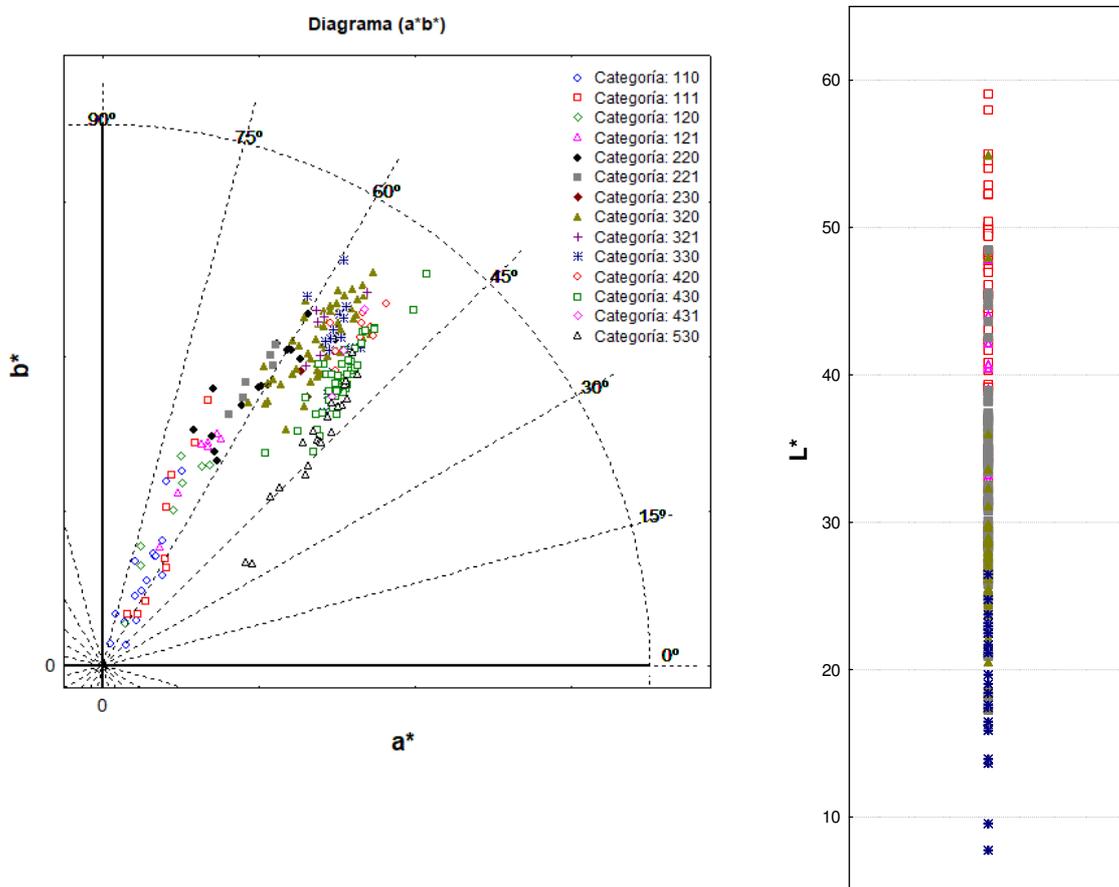


Figura R3-18: Distribución de los iris analizados en los diagramas a^* , b^* y L^* de CIELAB, categorizada según la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176), que considera el color de la periferia del iris y la zona central, así como la presencia de manchas (ver texto).

En el estudio del análisis discriminante de escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176) y las coordenadas CIELAB, se observa que a^* presenta mayor valor de F y por tanto es la coordenada que proporciona una mejor discriminación entre las categorías definidas, como se puede observar en la Tabla R3-17.

Tabla R3-17: Valor de lambda de Wilks y poder de discriminación de las coordenadas a^* , b^* y L^* , para escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176).

	Wilks	F
a^*	0,055031	96,20549
b^*	0,061957	29,99579
L^*	0,047654	16,34359

	Wilks	F
C^*_{ab}	0,226477	63,24790
L^*	0,075808	41,16793
h_{ab}	0,054257	6,04113

Las funciones de clasificación resultantes, para la escala “unificada” a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176) son las siguientes:

- Categoría 1 (110) = $-49,7 + 2,8 a^* - 3,2 b^* + 2,1 L^*$
- Categoría 2 (111) = $-38,3 + 2,2 a^* - 2,1 b^* + 1,7 L^*$
- Categoría 3 (120) = $-30,5 + 1,5 a^* - 1,3 b^* + 1,5 L^*$
- Categoría 4 (121) = $-31,5 + 1,5 a^* - 0,7 b^* + 1,3 L^*$
- Categoría 5 (220) = $-30,2 + 1,8 a^* + 0,5 b^* + 0,8 L^*$
- Categoría 6 (221) = $-34,1 + 1,7 a^* + 0,4 b^* + 0,9 L^*$
- Categoría 7 (230) = $-31,5 + 3,8 a^* - 0,0 b^* + 0,4 L^*$
- Categoría 8 (320) = $-40,2 + 3,9 a^* - 0,0 b^* + 0,6 L^*$
- Categoría 9 (321) = $-41,8 + 3,7 a^* + 0,2 b^* + 0,6 L^*$
- Categoría 10 (330) = $-42,6 + 4,6 a^* - 0,3 b^* + 0,5 L^*$
- Categoría 11 (420) = $-48,5 + 5,5 a^* - 0,7 b^* + 0,5 L^*$
- Categoría 12 (430) = $-44,0 + 6,1 a^* - 1,4 b^* + 0,6 L^*$
- Categoría 13 (431) = $-44,1 + 5,4 a^* - 0,7 b^* + 0,5 L^*$
- Categoría 14 (530) = $-36,9 + 6,3 a^* - 1,9 b^* + 0,5 L^*$

Como se observa en la Tabla R3-18 la clasificación del color de iris no es buena con un 45,16% de aciertos totales. Sin embargo, se obtiene una buena clasificación para los iris correspondientes a las categorías 6 y 7 (100) y la categoría 1 (81,25%), mientras que el resto de categorías se clasifican mal.

Tabla R3-18: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Escala "unificada" a partir de la clasificación de Simionescu et al. (176)

Categorías	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	(110)	(111)	(120)	(121)	(220)	(221)	(230)	(320)	(321)	(330)	(420)	(430)	(431)	(530)	
%															
Clasificación correcta	P = 0,07143														
1	81,25	13	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	22,22	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	25	0	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	57,1429	0	0	2	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	60	0	0	0	2	9	2	0	2	0	0	0	0	0	0
6	100	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	100	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
8	12,96	0	0	0	0	6	2	6	7	15	13	4	0	1	0
9	33,33	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0	1	0	0	0
10	31,25	0	0	0	0	0	1	2	0	2	5	2	1	2	1
11	55,55	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5	1	1	0
12	52,27	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	6	23	4	7
13	66,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
14	72,72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	16
Total casos	45,16	16	6	7	12	15	13	13	10	20	21	19	30	11	24

Sección 3.3. Nueva clasificación de color de iris

Ninguna de las clasificaciones estudiadas se ajusta al 100% en todas o en la mayoría de sus categorías a los valores CIELAB, si bien es común a todas un elevado % de aciertos para la categoría 1 de cada una de las clasificaciones estudiadas. En la Tabla R3-19 se muestran las categorías para cada una de las clasificaciones del color de iris estudiadas, Carleton Coon (174), Mackey et al. (175) y Simionescu et al. (176), con mayor % de aciertos, en base a lo cual proponemos dos nuevas clasificaciones del color de iris tomando como referencia las clasificaciones de Carleton Coon (174) y Mackey et al. (175).

En el caso de la nueva escala basada en la de Carleton Coon (174), mostrada en la Tabla R3-20, se reducen de 6 a 3 categorías, incluyendo las categorías 2, 3 y 4 (que hacen referencia a mezclas de color), en una única categoría en la nueva clasificación (la categoría 2). Por otro lado las categorías 5 y 6 referentes a ojos oscuros, se incluyen en una única categoría, la 3 en la nueva escala.

Para la nueva escala basada en la de Mackey et al. (175) se reducen el número de categorías de 9 a 5, como se muestra en la Tabla R3-21. Se mantienen las categorías 1, 5 y 9 de la escala original (en la nueva clasificación categorías 1, 3 y 5), mientras que en la categoría 2 de la nueva escala se incluyen las categorías 2, 3 y 4 de la clasificación original de Mackey et al. (175), referentes a ojos azules y verdes con poca presencia de marrón, y la categoría 4 engloba las categorías 6, 7 y 8 (marrón claro y mezclas de color con predominio de marrón).

Para comprobar si estas nuevas clasificaciones mejoran la discriminación de los iris en base a las coordenadas escalares (L^* , a^* , b^*) aplicamos de nuevo el análisis discriminante a los iris clasificados según las nuevas escalas. Al analizar la matriz de clasificación para estas dos nuevas escalas (Tablas R3-22 y R3-23) se observa un mayor porcentaje de aciertos para cada categoría de ambas clasificaciones. Es decir, al igual que se podía observar para las categorías periféricas y centrales de la clasificación de Simionescu et al. (176) (Tablas R3-11 y R3-13), las categorías quedan bien definidas. Es decir, tal y como se muestra en la tabla R3-24, tanto cada clasificación en su conjunto, como cada una de las categorías de la misma, se describe una mayor

proporción de aciertos a medida que el número de categorías definidas es menor. Al pasar de 5 a 3 categorías de la nueva clasificación a partir de la de Carleton Coon (174), el % de aciertos aumenta un 9% (del 73,27 a 79,72%). Del mismo modo al pasar de 9 a 5 categorías en la nueva clasificación de color de iris a partir de la de Mackey et al. (175), se produce un aumento del 16% en el porcentaje de aciertos (del 60,83 a 70,5%). Por otra parte, también se observa un elevado % de aciertos al acotar la zona estudiada (ver Simionescu et al. (176) central (82,02)).

Para mejorar los resultados, consideramos necesario estudiar todo el iris y no una sección del mismo, además de pedir a los observadores que indiquen la localización y tamaño de las manchas en el caso de que las hubiera. En su defecto, pedir a los observadores el análisis de la zona estudiada y no la totalidad del iris.

Tabla R3-19: Categorías con mayor % de aciertos para las tres clasificaciones del color estudiadas, Carleton Coon (174), Mackey et al. (175) y Simionescu et al. (176).

Clasificaciones	Categorías	% aciertos	Categorías	% aciertos	Categorías	% aciertos
Carleton Coon (174)	1 Ojos azules, grises o verdes	100%			6 Ojos marrones o negros	88,89%
Mackey et al. (175)	1 Azul claro	87,5%	5 Verde con anillo pupilar marrón	100%	9 Marrón oscuro	90%
Simionescu et al. (176) unificada	Periferia: Azul / Gris Central: Azul / Gris Manchas: No	81,25%	Periferia: Verde Central: Marrón claro Manchas: Si	100%		
Simionescu et al. (176) central	1 Azul / Gris	96%	Periferia: Verde Central: Marrón oscuro Manchas: No		3 Marrón oscuro	88,5%
Simionescu et al. (176) periférico	1 Azul / Gris	87,5%				

Tabla R3-20: Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Carleton Coon (174)

Categorías		
1	Ojos claros	Ojos azules, grises o verdes
2	Mezcla de color	Presencia de más de un color (azul, gris, verde y marrón)
3	Ojos marrones	Ojos marrones o negros

Tabla R3-21: Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Mackey et al. (175)

Categorías	
1	Azul claro
2	Azul oscuro, azul con anillo pupilar marrón y verde uniforme
3	Verde con anillo pupilar marrón
4	Marrón con periférico verde y marrón claro
5	Ojos marrones o negros

Tabla R3-22: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Carleton Coon (174).

Categorías	% clasificación correcta	1	2	3
		p = 0,333		
1	100	10	0	0
2	72,80	10	91	24
3	87,80	2	8	72
Total casos	79,72	22	99	96

Tabla R3-23: Matriz de clasificación de los casos. Variables a^* , b^* y L^* . En las filas se representan las clasificaciones observadas y en las columnas las predichas. Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Mackey et al. (175).

Categorías	% Clasificación correcta	1	2	3	4	5
		0,333				
1	83,33	15	3	0	0	0
2	51,51	6	17	10	0	0
3	100	0	0	4	0	0
4	61,6	0	0	16	69	27
5	96	0	0	0	2	48
Total casos	70,5	21	20	30	71	75

Tabla R3-24: Porcentaje de aciertos para cada una de las clasificaciones estudiadas a partir de la matriz de clasificación de casos para cada una de ellas.

Clasificación	% Clasificación correcta (total casos)	Número de categorías
Carleton Coon (174)	73,27	6
Mackey et al. (175)	60,83	9
Simionescu et al. (176) central	82,02	3
Simionescu et al. (176) periferia	74,65	5
Simionescu et al. (176) unificada	45,16	14
Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Carleton Coon (174)	79,72	3
Nueva clasificación de color de iris a partir de la clasificación de Mackey et al. (175)	70,5	5

Sección 3.4. Color de iris y DOPM.

Diversos estudios han analizado la relación entre el color de iris y los valores de DOPM (38) o la aparición de maculopatías (45).

Al hacer un estudio relacionando las coordenadas CIELAB con los valores de DOPM se obtienen valores de R^2 muy bajos para todas las variables colorimétricas. Así por ejemplo, al considerar L^* , el valor de R^2 es de 0,0422 ($p = 0,0036$), es decir el valor de DOPM disminuye muy ligeramente al aumentar L^* , como se puede ver en la línea de tendencia de la Figura R3-19.

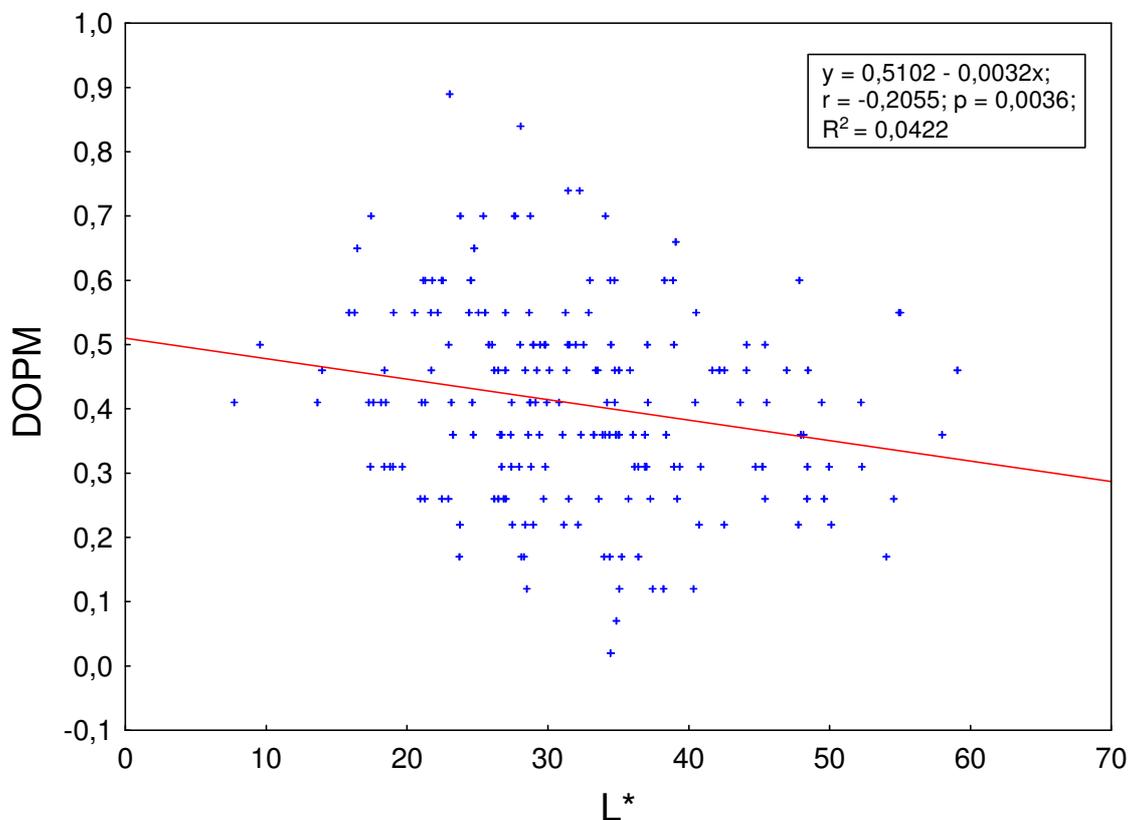


Figura R3-19: Correlación lineal simple entre los valores de densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absolutos y L^* para los 217 iris estudiados, con representación de la tendencia lineal.

A partir del estudio de las secciones anteriores en el que se valoran las clasificaciones de color de iris de Carleton Coon (174), Mackey et al. (175), Simionescu et al. (176) y sus modificaciones, en función de los valores objetivos caracterizados por sus coordenadas CIELAB, se analiza la relación con la DOPM, teniendo en consideración que los valores de las categorías intermedias, que hacen alusión a mezclas de color, son más difíciles de predecir.

De esta forma, se estudia la DOPM en función de la clasificación del color de iris que hace Carleton Coon (174), sabiendo que las categorías que peor se predicen son la (4) y la (5). En la Figura R3-20 no se observa una variación clara de los valores de DOPM respecto a las categorías de esta clasificación. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas (DOPM absoluto) (Anexo 12) entre los iris con presencia de mezcla de color menor del 50% categoría 3 (ojos claros) y aquellos con mezclas de color al 50% categoría 4 (mayor proporción de color marrón) o los ojos caracterizados como marrones categoría 6. Se observan valores más altos de DOPM a mayor proporción de color marrón. Sin embargo, para la categoría “ojos claros” no existe una diferencia significativa respecto a los ojos más oscuros.

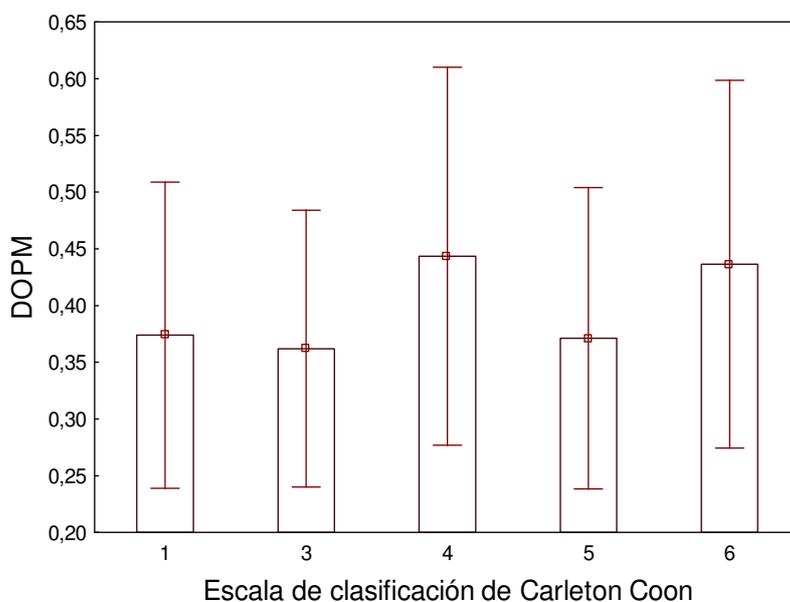


Figura R3-20: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (valores medios \pm D.E.), según las categorías de la clasificación de color de iris de Carleton Coon (174).

Tras el estudio previo de la clasificación del color de iris de Mackey et al.(175), a partir del cual se sabe que las categorías que peor se predicen son las que ocupan los puestos centrales, en las que se definen mezclas de color, categorías 5, 6 y 7, en la Figura R3-21 se muestran los valores de DOPM en función de esta clasificación, donde no se observa aumento o disminución en los valores de DOPM al pasar de las categorías con menor a mayor presencia de marrón. En el Anexo 13, se muestran diferencias estadísticamente significativas entre las categorías “azul claro” (categoría 1), “azul oscuro” (categoría 2), “color central marrón y periférico verde” (categoría 6) y “marrón claro” (categoría 8), pertenecientes a ojos más claros, respecto a los ojos marrones oscuros (categoría 9), con valores de DOPM más altos en los ojos más oscuros.

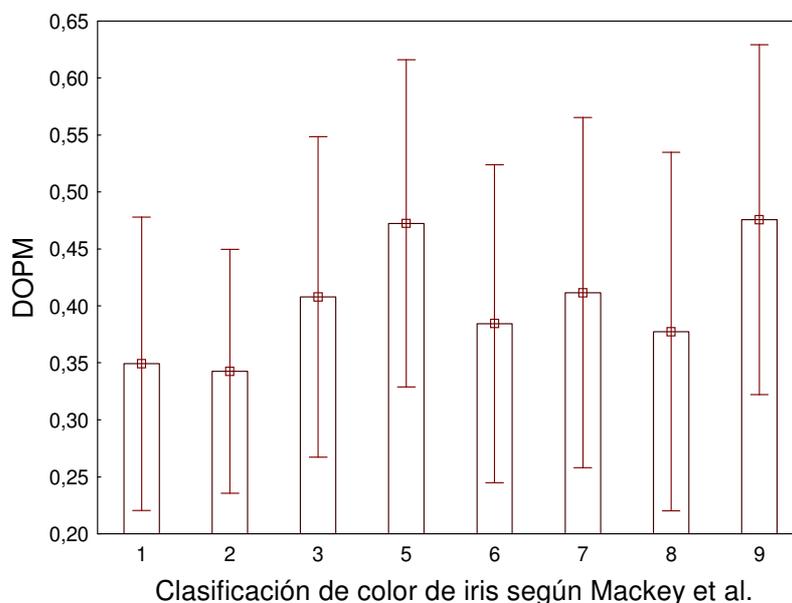


Figura R3-21: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (valores medios \pm D.E.), según las categorías de la clasificación de color de iris de Mackey et al. (175).

En la Tabla R3-25 se muestran los valores medios de DOPM en función del color de iris según la clasificación que hacen Simionescu et al. (176) (Anexo 14), tanto para la zona central como para la periférica. Así para la zona periférica, a excepción de la segunda categoría que es la más difícil de predecir, “iris verde”, para el resto se obtiene un aumento en el valor de la DOPM a medida que el color de iris es más oscuro, con diferencias estadísticamente significativas entre los ojos más claros y los oscuros. Para la zona central se observa la misma tendencia, con valores mayores estadísticamente significativos para la DOPM de los ojos marrón oscuro, respecto a marrón claro o azul/gris.

Tabla R3-25: Valores medios de la densidad óptica de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la clasificación de Simionescu et al. (176).

Zona periférica:

Color Iris Periférico	DOPM	n	Media	D.E.
Azul / Gris	1	40	0,42	0,12
Verde	2	23	0,44	0,15
Mezcla de verde, marrón y amarillo	3 ESTIMADO	76	0,40	0,13
Marrón claro	4	56	0,44	0,18
Marrón Oscuro	5	22	0,50	0,17
Azul / Gris	1	30	0,37 ^a	0,13
Verde	2	23	0,40 ^{ab}	0,15
Mezcla de verde, marrón y amarillo	3 ABSOLUTO	73	0,38 ^a	0,14
Marrón claro	4	51	0,45 ^b	0,17
Marrón Oscuro	5	22	0,47 ^b	0,14

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Zona central:

Color Iris Central	DOPM	n	Media	D.E.
Azul / Gris		25	0,43	0,13
Marrón claro	ESTIMADO	105	0,41	0,14
Marrón oscuro		87	0,46	0,17
Azul / Gris		18	0,36 ^a	0,12
Marrón claro	ABSOLUTO	101	0,38 ^a	0,15
Marrón oscuro		80	0,46 ^b	0,15

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

En la Figura R3-22 se muestran los valores de DOPM respecto a la escala unificada de Simionescu et al. (176). Esta es la clasificación con peores porcentajes de aciertos por categorías y además no se obtiene ningún tipo de relación entre las categorías y los valores de DOPM.

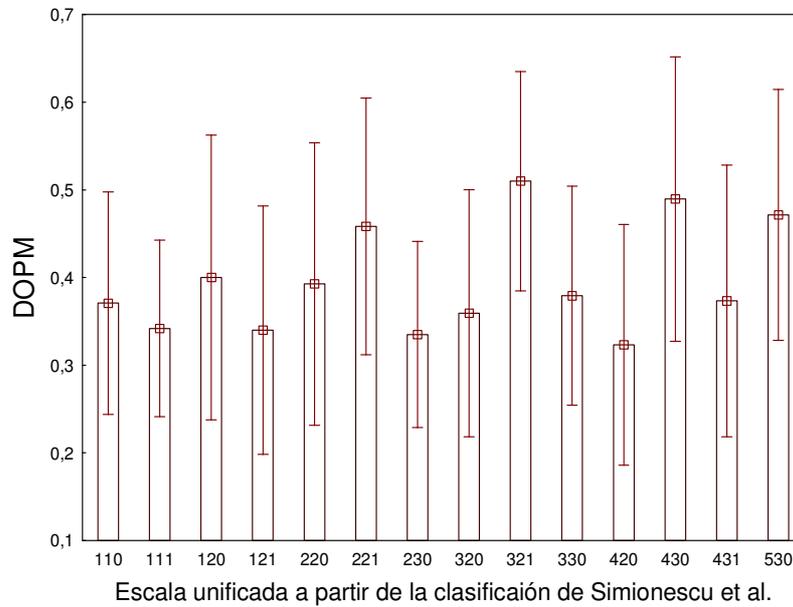


Figura R3-22: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (valores medios \pm D.E.), según las categorías de la clasificación unificada de color de iris de Simionescu et al. (176).

Por último, se estudian los valores de DOPM absolutos (medias \pm D.E.) en función de las categorías de las dos nuevas clasificaciones sugeridas en la sección anterior. En la Figura R3-23, en la que se representan los valores de DOPM según la nueva clasificación obtenida a partir de la modificación de la clasificación de Carleton Coon (174), muestra valores medios de DOPM mayores al pasar de ojos con iris azules, grises o verdes a iris marrones o negros, aunque sin diferencia estadística entre ellos (Anexo 15). En la Figura R3-24 se muestran los valores de DOPM atendiendo a la nueva clasificación obtenida a partir de la modificación de la clasificación de Mackey et al. (175), con un aumento de DOPM al pasar de ojos con iris azul claro a iris verde con anillo pupilar marrón. No hay un incremento de DOPM para las categorías 4 y 5 (con mayor proporción de color marrón), como sería de esperar. Al estudiar el análisis de la varianza no paramétrica, con comparaciones por pares (Anexo 16), se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre las categorías 1 (azul claro) y 5 (marrón oscuro) y las categorías 4 (mezclas de marrón y verde y ojos de iris marrón claro) y 5 (marrón oscuro). Es decir, a medida que hay más presencia de marrón aumenta la DOPM.

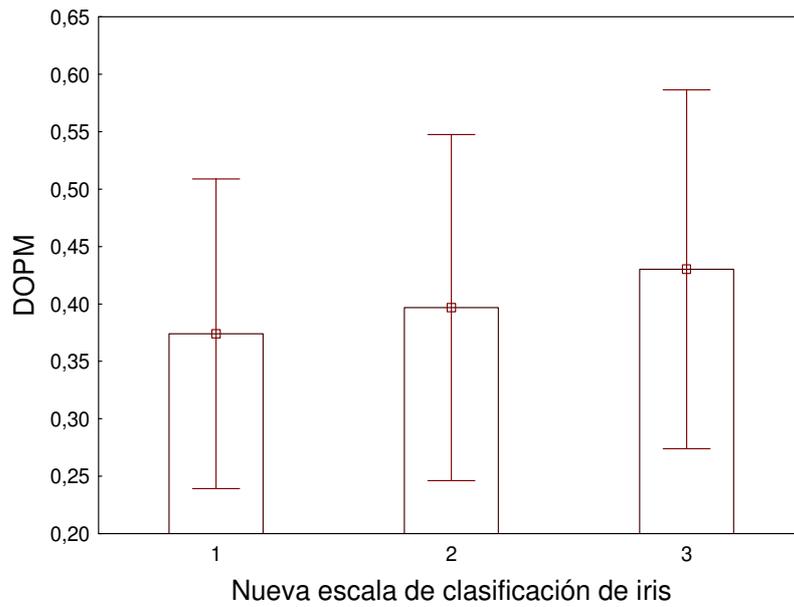


Figura R3-23: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (valores medios \pm D.E.), según una nueva escala obtenida a partir de la clasificación de Carleton Coon (174).

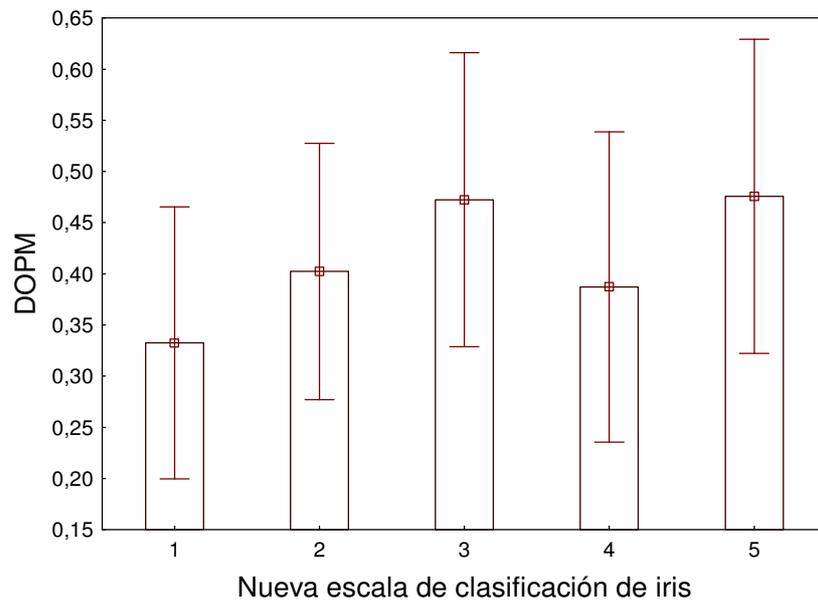


Figura R3-24: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (valores medios \pm D.E.), según una nueva escala obtenida a partir de la clasificación de Mackey et al. (175).

En los trabajos más recientes, en los que se estudia la DOPM en función de algunos factores, se consideran clasificaciones del color de iris sencillas, tipo colores claros - oscuros (228). Son muchos los estudios poblacionales de DM y DOPM en los que se incluye el color de iris como factor a estudiar e incluso en la mayoría de ellos se considera que los iris menos pigmentados están relacionados con el desarrollo de DM. Sin embargo, al profundizar en el estudio genético de la enfermedad y de otros factores como el hábito tabáquico o la influencia de la edad, puede ser que el efecto del color de iris sobre la DOPM sea pequeño (194).

CAPÍTULO 4. ESTUDIO DEL EFECTO DE FACTORES EVITABLES / MODIFICABLES EN LA DENSIDAD DE PIGMENTO MACULAR

Es un hecho conocido que los niveles de DOPM varían ampliamente entre sujetos (229), pero las razones aún no se conocen completamente, aunque algunos factores se han investigado. Los hábitos alimentarios, la ingesta de alcohol o el consumo de tabaco, así como la exposición a algunos tipos de luz, el ejercicio físico y el IMC, se encuentran entre los factores evitables que pueden tener relación con la DOPM (136)(34)(140). El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, definido como una razón matemática en la que se asocia la masa y la estatura de un individuo (kg/m^2). Aunque no es un factor evitable, se puede modificar cambiando hábitos de vida que modifiquen el peso. Constituye este un parámetro común y fácil de medir que permite evaluar el sobrepeso y la obesidad en la población, aunque con limitaciones. No discrimina entre masa grasa y masa magra, aunque en mujeres la correlación entre % de grasa corporal y IMC es mejor que en hombres (230). La grasa corporal y en concreto el tejido adiposo constituye el mayor órgano de depósito de los carotenoides en el organismo (231). Es por ello que las variaciones en la grasa corporal pueden influir en los niveles de carotenoides encontrados en suero y en otros tejidos que acumulan carotenoides, como la retina donde L y Z se acumulan en la mácula y constituyen el pigmento macular (8) (7).

Tanto L como Z provienen exclusivamente de los alimentos ingeridos (12). La dieta mediterránea tradicional se caracteriza por la abundancia de verduras, hortalizas, frutas frescas, leguminosas y cereales; y una cantidad variable, según la zona, de aceite de oliva, fuentes todos ellos de estos pigmentos.

La relación entre el consumo de tabaco y la prevalencia de DM ha sido investigada en diversos estudios (31)(95) en los que se concluye que el tabaco es un factor de riesgo en la aparición de DM y retinopatías tempranas y tardías.

En muchos casos se ve que el hábito tabáquico está vinculado a la ingesta de alcohol, pudiéndose así potenciar el posible efecto tóxico de las sustancias derivadas de los mismos. Así mismo, hay estudios que indican una mayor probabilidad de desarrollar DMAE al considerar el efecto del tabaco combinado con la obesidad (232).

Por último, siempre que se define una vida sana, se considera que debe de haber cierta exposición solar y realizarse ejercicio físico, puesto que ambas circunstancias influirán en el bienestar físico y emocional de la persona (233).

Objetivo: Estudiar los hábitos alimentarios y saludables de una muestra de población sana relacionándolos con la DOPM, observando posibles efectos positivos o negativos sobre la misma. Los objetivos concretos son:

1. Explorar la relación entre la DOPM y el IMC.
2. Explorar si la DOPM tiene relación con la adherencia a la dieta mediterránea evaluada mediante un cuestionario validado.
3. Analizar si el consumo de tabaco y alcohol afectan a los valores de DOPM
4. Evaluar si el tiempo de exposición a la luz UV y el ejercicio físico tienen efecto sobre los valores de DOPM.
5. Estudiar si existe alguna relación entre los valores de DOPM y la exposición a la luz azul procedente de dispositivos electrónicos.

Población de estudio:

En las secciones 1, 2, 3, 4 y 5 (ejercicio físico) se parte de 135 casos:

- Población general: 135 mujeres (268 ojos), con una edad media de $37,93 \pm 17,19$ años en un intervalo de edad entre 18 – 74 años.
- Población 1: 72 mujeres jóvenes (142 ojos), con una media de edad de $22,83 \pm 2,28$ años en un intervalo de edad entre 18 - 34 años.
- Población 2: 63 mujeres adultas (126 ojos), con una media de edad de $54,94 \pm 8,66$ años, en un intervalo de edad entre 40 - 74 años.

En las secciones 5 (exposición a luz UV) y 6 se analizan:

- Población general: 86 mujeres (172 ojos), con una media de edad de $37,99 \pm 16,96$ años, en un intervalo de edad entre 20 - 74 años.
- Población 1: 48 mujeres jóvenes (96 ojos), con una media de edad de $23,90 \pm 2,67$ años, en un intervalo de edad entre 20 - 35 años.
- Población 2: 38 mujeres adultas (76 ojos), con una media de edad de $55,79 \pm 8,47$ años, en un intervalo de edad entre 42 y 74 años.
- No menopáusicas / menopáusicas: 20 mujeres (40 ojos), con una edad media de $49,15 \pm 3,90$ años, en un intervalo de edad entre 42 – 54 años y 18 mujeres (36 ojos) con una media de edad de $63,17 \pm 5,52$ años, en un intervalo de edad entre 56 – 74 años.

El peso y la altura de las participantes en el estudio se obtuvieron como se indica en Material y Método, sección 3.5 y con los datos obtenidos se calculó el IMC. Por último se realizó una encuesta validada de Adherencia a dieta Mediterránea (178), y encuesta de hábitos saludables y de exposición a diferentes tipos de luz (UV y LEDs) diseñadas para este estudio, Anexos 3, 4 y 5.

Sección 4.1 Antecedentes de la población de estudio

Es sabido que la aparición de la DM está ligada en muchos casos a un componente genético (65). Diversos estudios han demostrado una relación entre la DOPM y ciertos genes hereditarios (234). Por esta razón se pregunta a

cada una de las voluntarias participantes en el estudio si sabe de la presencia de esta enfermedad en alguno de sus antepasados más próximos. De los 135 casos estudiados (72 mujeres jóvenes y 63 adultas), sólo 16 informan de antecedentes familiares de primer grado de DM: 6 mujeres del grupo de jóvenes y 10 del de adultas, si bien puede darse el caso de desconocimiento por parte de alguno de los voluntarios de estos antecedentes. No existen diferencias significativas entre los valores de DOPM (estimados y absolutos) para casos con antecedentes y sin ellos en general ($0,41 \pm 0,16$ vs $0,44 \pm 0,13$ DOPM estimada, $0,40 \pm 0,16$ vs $0,45 \pm 0,17$), ni para cada población en particular: Jóvenes: $0,39 \pm 0,15$ vs $0,39 \pm 0,14$ - Adultas: $0,47 \pm 0,11$ vs $0,44 \pm 0,17$, por lo que no se puede establecer ninguna relación entre los valores de DOPM y el tener antecedentes de DM, aunque existe la limitación del bajo número de casos en el grupo que tiene antecedentes.

Ninguno de los participantes en este estudio sabe de su condición de persona diabética, por lo que no se puede comparar el valor de DOPM de diabéticos y no diabéticos.

Sección 4.2. Índice de masa corporal (IMC)

Como se ha comentado, a pesar de no ser un factor evitable, en cierto modo es modificable por los hábitos de vida y la alimentación y por este motivo lo hemos incluido en este capítulo. Diversos estudios han establecido una relación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal en poblaciones de distinta edad, sexo (235) y raza (236). El tejido adiposo es el que tiene el mayor acúmulo de carotenoides del organismo (237) por lo que la grasa corporal, e indirectamente el IMC, podría relacionarse con los niveles de carotenoides que se encuentran en el suero y otros tejidos que acumulan carotenoides, como la retina. Algunos estudios han relacionado el porcentaje de grasa con la DOPM y han encontrado una correlación inversa significativa en hombres (8).

La distribución de la población de estudio en función de la edad y del IMC, según la clasificación de la OMS (177), descrita en Material y métodos, se muestra en la Figura R4-1.

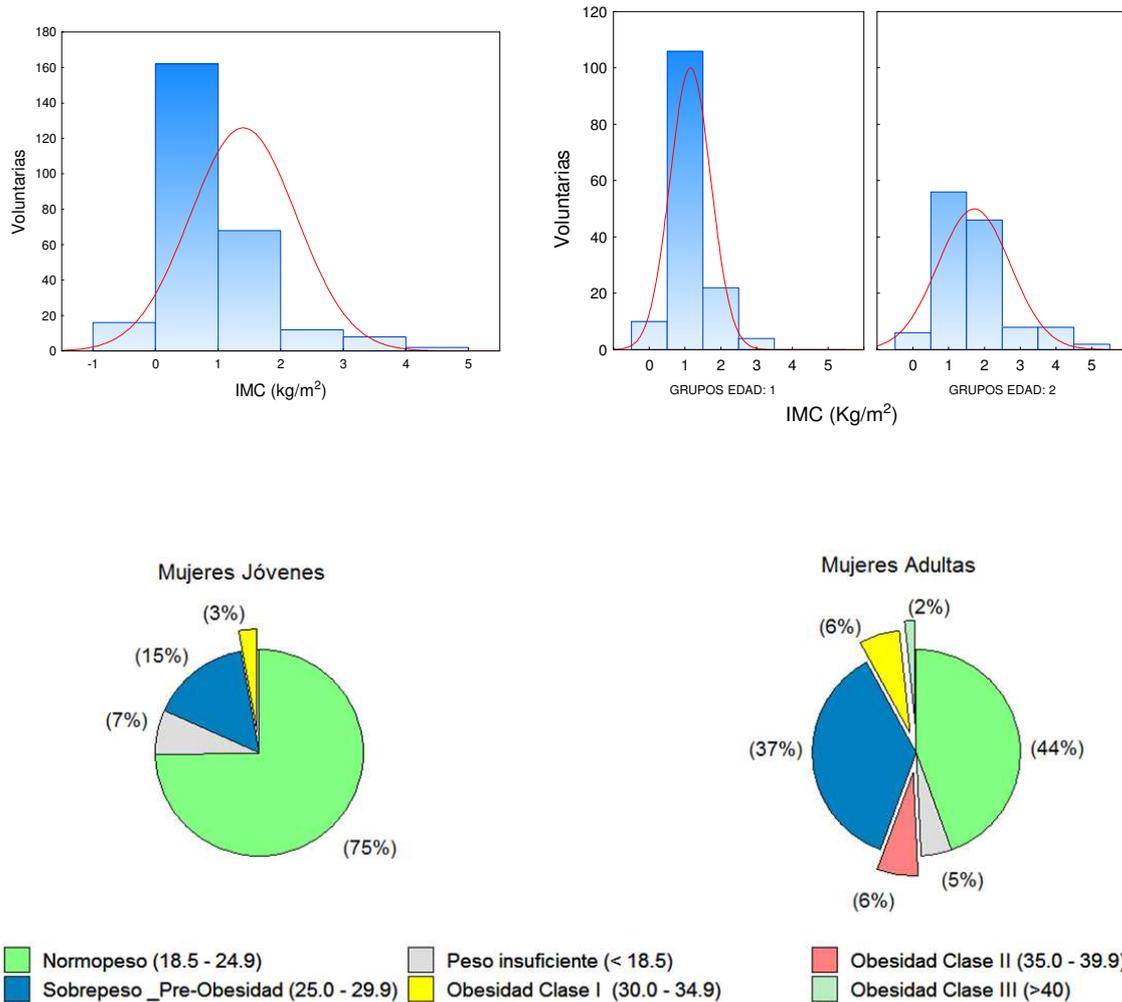


Figura R4-1: Distribución de cada una de las poblaciones estudiadas en función de la clasificación de la OMS para los valores de IMC.

Un mayor porcentaje de mujeres adultas (51% vs 18%) se encuentran en niveles de IMC por encima de la normalidad, lo cual es lógico dada la acumulación de depósitos de grasa que va ligada a la edad. La distribución de valores obtenidos está dentro de los definidos como normales en el estudio de evaluación del sobrepeso y la obesidad que realiza una comisión de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, SEEDO, en el año 2006 (138) y en el estudio ENPE (238). Según este estudio, la prevalencia de sobrepeso es del 39,3% y de obesidad del 21,6% en la población española adulta (25 a 64 años).

Inicialmente exploramos la relación entre IMC y DOPM (estimada y absoluta) para todos los casos incluidos en el estudio, independientemente de la edad. El análisis de la varianza indica que no hay diferencias significativas para los valores de DOPM estimado y absoluto en función de las diferentes categorías de IMC (Anexo 17). En la Figura R4-2 se representan los valores de DOPM en función de las categorías de IMC según la clasificación de la OMS (177). Se observan valores medios de DOPM estimado similares para las 5 primeras categorías. El valor de DOPM para la mujer con obesidad clase III no es significativamente menor que el de las otras categorías.

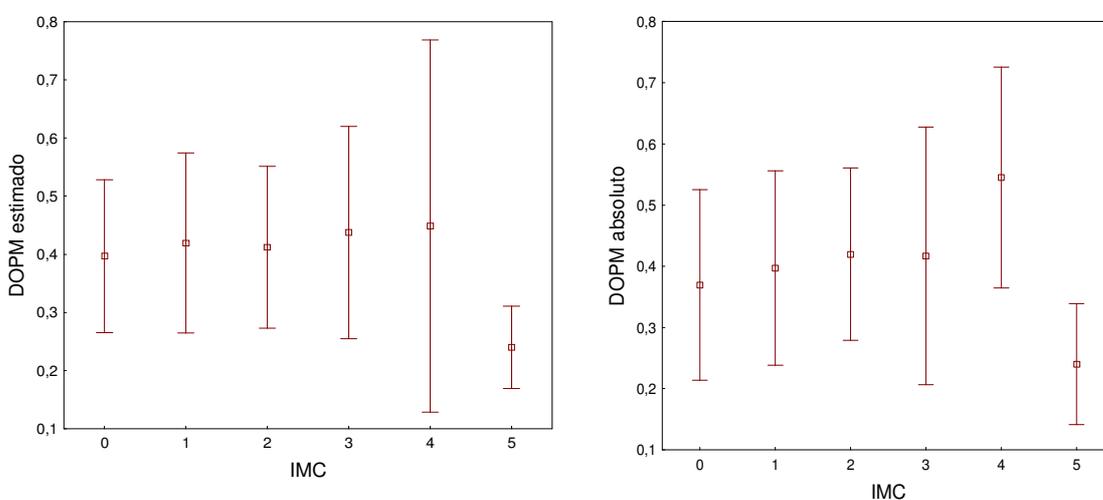


Figura R4-2: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM), estimados y absolutos (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de IMC según la clasificación de la OMS (177), para la población general.

En la Figura R4-3 se muestran los valores de DOPM distribuidos en función del IMC para las dos poblaciones estudiadas (Anexo 17). Se observa que no hay diferencias significativas en los valores de DOPM entre las distintas categorías de IMC. Los valores de DOPM son significativamente diferentes entre ambas poblaciones estudiadas para los IMC más bajos, siendo la DOPM mayor para el grupo de mujeres adultas que para las jóvenes (0,48 vs 0,35 estimado y 0,48 vs 0,30 absoluto, $p < 0,05$). Se observan valores más altos de DOPM al aumentar el IMC entre las mujeres jóvenes, probablemente porque las reservas de tejido adiposo son menores que en las mujeres adultas y hay una mejor relación entre la ingesta de carotenoides, las concentraciones séricas de los mismos y la DOPM.

En la población de mujeres adultas no se observan diferencias en los valores de DOPM respecto al IMC, lo cual está en consonancia con estudios previos, (138).

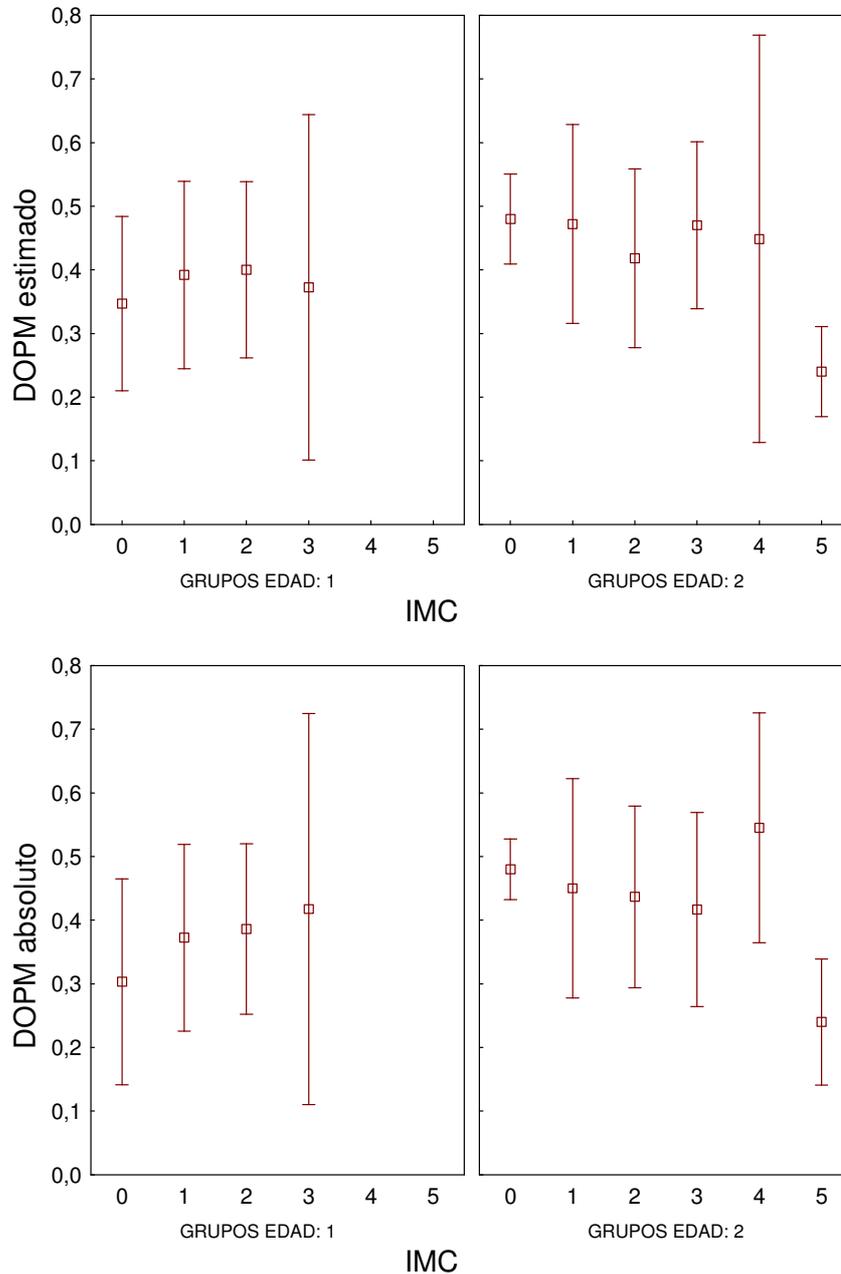


Figura R4-3: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM), estimados y absolutos (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de IMC según la clasificación de la OMS (177), para los dos sub-grupos de edad estudiados, 1: jóvenes, 2: adultas.

En la Figura R4-4 se representan los valores de DOPM estimados y absolutos y la recta de regresión correspondiente para el IMC y la DOPM de las poblaciones estudiadas, obteniéndose bajos valores de Correlación de Pearson ($r < 0,3$) en todos los casos.

Hammond et al. (239) estudiaron la relación entre la composición corporal, a través del IMC, con la DOPM, medida por fotometría de parpadeo. Además se consideró la ingesta y los niveles en suero de L y Z y si los participantes en el estudio eran fumadores o no. Se encontró una relación inversa entre IMC y DOPM ($n=680$; $r = -0,12$; $p < 0,0008$). Los sujetos obesos tendían a tener menores niveles de L y Z, lo que estaría motivado por un menor consumo de ambos carotenoides o por la competencia hacia los mismos por parte de la retina y el tejido adiposo. Una vez que se ingieren los alimentos que poseen los carotenoides L y Z (solubles en grasa), estos pasan al torrente circulatorio para terminar formando parte de la retina o de las reservas adiposas (240).

Broekmans et al. (241) estudiaron la relación entre DOPM y concentraciones de L y Z en tejido adiposo y suero de hombres y mujeres. Según este estudio, la DOPM es un 13% superior en hombres ($P < 0,05$), aunque la concentración de L en el tejido adiposo, suero y sangre de las mujeres es más alta. No se encontró una asociación entre DOPM y concentraciones de L y Z en suero y tejido adiposo de las mujeres.

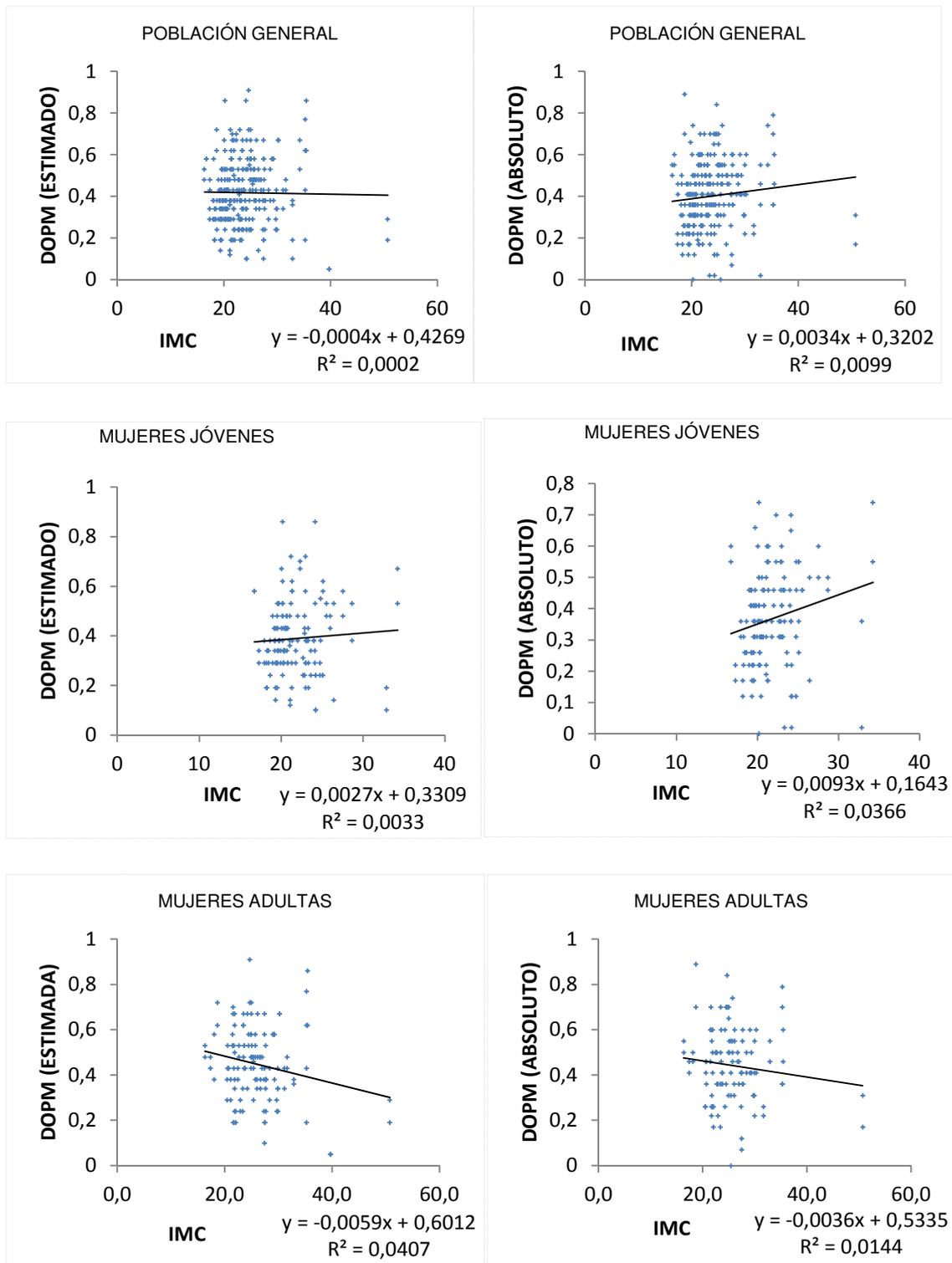


Figura R4-4: Correlación lineal simple entre los valores de densidad de pigmento macular (DOPM) estimados y absolutos y los de IMC con representación de tendencia lineal.

Sección 4.3. Adherencia a la dieta mediterránea, consumo de frutas y verduras y DOPM.

En una primera aproximación al estudio de la relación de la dieta con la DOPM en la población de estudio, se utilizó una encuesta validada para la población española de catorce ítems y utilizada por el grupo de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) (178), descrita en el Anexo 5, y completada con preguntas específicas sobre consumo de frutas y verduras de la encuesta de hábitos saludables (Anexo 4). Para obtener la puntuación final se asigna a cada uno de los ítems con connotación positiva respecto a la dieta mediterránea un punto y para los ítems con connotación negativa se resta 1 punto. El grado de adherencia, se obtiene como la suma total de puntos y se considera “alta” si la puntuación total es mayor o igual a nueve y “baja” si está por debajo de este valor.

La encuesta de adherencia a la Dieta Mediterránea (Anexo 5) no incluye preguntas directamente relacionadas con la ingesta de carotenoides maculares (L y Z), por tanto el análisis de esta encuesta, en su conjunto, tan sólo da idea de si el hábito alimentario de la población estudiada se encuentra o no dentro de lo que se considera la Dieta Mediterránea. Los resultados obtenidos del análisis de esta encuesta indican que la adherencia a la dieta mediterránea en la población de mujeres jóvenes es menor que en las mujeres adultas, con una buena adherencia en el 49% de los casos en jóvenes vs 57% de las mujeres adultas.

Para analizar la relación entre adherencia a la dieta mediterránea y DOPM, los valores de DOPM se agruparon en función de las categorías de adherencia a la dieta mediterránea, para 136 casos (74 jóvenes y 62 mujeres adultas), los datos se muestran en el Anexo 18. No se observan diferencias en los valores de DOPM en función de que la adherencia sea mayor o menor. Como muestra la Figura R4-5, no se encuentra relación lineal entre la DOPM y la Adherencia a la Dieta Mediterránea.

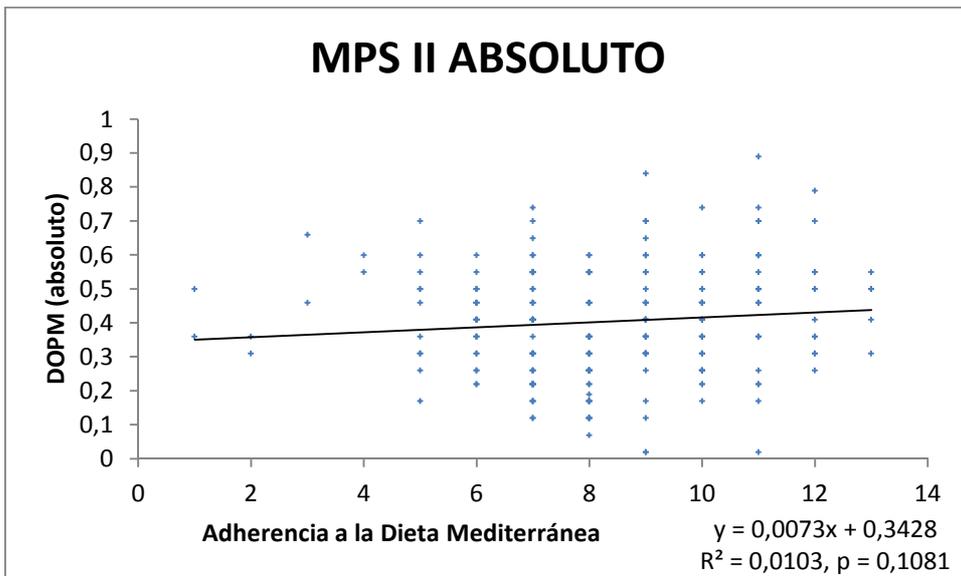
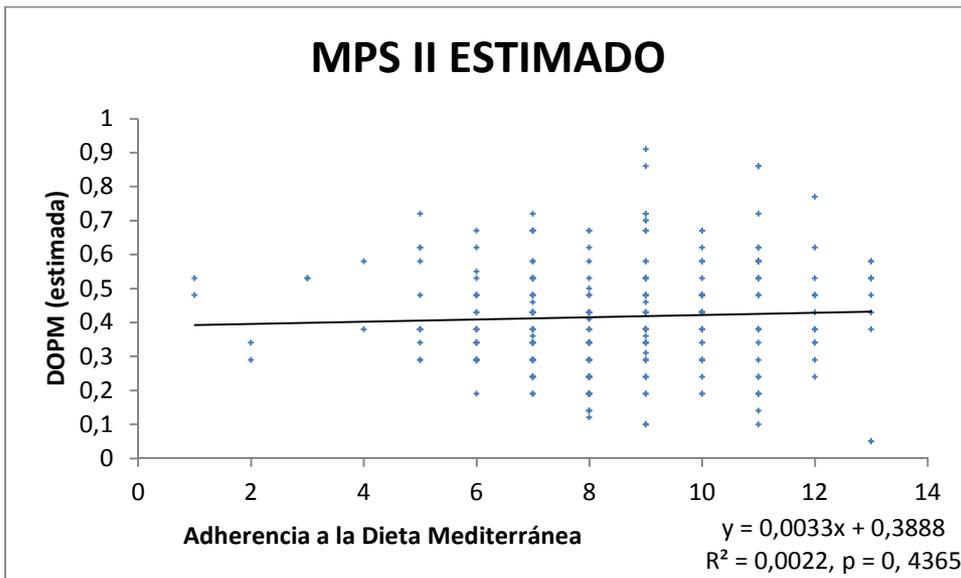


Figura R4-5: Correlación lineal simple entre los valores de densidad de pigmento macular (DOPM) estimados y absolutos y los de adherencia a la Dieta Mediterránea con representación de tendencia lineal.

Para obtener una información más detallada sobre la relación entre la dieta y la DOPM, se analizaron los resultados de las preguntas del cuestionario relacionadas con los alimentos que aportan L y Z en la dieta, es decir verduras, hortalizas y frutas. Al analizar la distribución de la población general y de las sub-poblaciones en función del consumo de verdura y hortalizas y más concretamente según la pregunta nº 3 del cuestionario de Adherencia a Dieta Mediterránea; “consumo de 2 o más raciones de verdura y hortalizas al día, como guarnición o en ensaladas (crudas)”, se obtienen los siguientes resultados mostrados en la Tabla R4-1. Se observan valores mayores de DOPM no estadísticamente significativos para aquellas mujeres que consumen diariamente verduras y hortalizas. El 47% de las mujeres jóvenes dicen tener un consumo diario de verduras y hortalizas, frente al 69% de las mujeres adultas. Al analizar para cada población los valores de DOPM en función de que se consuman o no verduras no se encuentran diferencias significativas (Tabla R4-1; Anexo 19). Las hortalizas que aportan mayor cantidad de L en la dieta media de la población española son las espinacas y las acelgas y de Z las patatas y las espinacas (242). La ingesta de estos productos en la población Española no es estacional, sino que se mantiene constante durante todo el año (243). Sin duda, cuantificar dos o más raciones de hortalizas es difícil, en cuanto a la cantidad de las mismas en cada ración. En este estudio no se ha considerado el tipo de hortalizas consumida. Además, es posible que aquellas mujeres que no consumen verduras y hortalizas como guarnición, ingieran otro tipo de alimentos en los que estos dos carotenoides se encuentran con una elevada biodisponibilidad, como es el huevo (244). Por último, se observan valores de DOPM diferentes ($p < 0,05$) entre ambas poblaciones y superior en mujeres adultas cuando el consumo de verduras y hortalizas es inferior a 2 raciones al día (0,38 vs 0,47 valores estimados y 0,36 vs 0,45 valores absolutos), igualándose para consumos superiores.

Tabla R4-1: Valores medios de la densidad de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) en función del consumo diario de verduras y hortalizas (V&H), para las poblaciones estudiadas, general, 1 jóvenes, 2 adultas (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	Consumo diario V&H	DOPM	n	Media	D.E.
General	No	Estimado	116	0,41	0,16
	Si		156	0,43	0,15
	No	Absoluto	113	0,39	0,16
	Si		139	0,42	0,15
1	No	Estimado	78	0,38 ^a	0,14
	Si		70	0,41 ^{ab}	0,15
	No		38	0,47 ^b	0,18
	Si		86	0,44 ^b	0,16
2	No	Absoluto	77	0,36 ^a	0,15
	Si		68	0,38 ^{ab}	0,15
	No		36	0,45 ^b	0,18
	Si		71	0,45 ^b	0,15

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando valores medios de DOPM en función del consumo diario de verduras y hortalizas para cada población.

Se analiza también la distribución de las poblaciones estudiadas en función del consumo diario de fruta recogido en las encuestas en la pregunta nº 4 del cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea, en concreto, referente a si se consumen 3 o más piezas de fruta al día (incluyendo zumo natural) (Anexo 20). Se observan mayores valores medios de DOPM, no estadísticamente significativos, cuando se consumen 3 o más piezas de fruta al día (Figura R4-6; Anexo 20).

Sólo un 22% de las mujeres jóvenes indican tener un consumo superior a 3 piezas de fruta frente al 48% de las mujeres adultas. Por tanto el consumo de frutas, verduras y hortalizas es más habitual en la población de mujeres adultas que en la población de mujeres jóvenes, aunque no se observa una relación entre un mayor consumo de estos alimentos con mayor DOPM en este grupo (Tabla R4-2). En el grupo de jóvenes, sin embargo, sí que aparecen diferencias estadísticamente significativas en los valores de DOPM entre las que dicen consumir más de 3 piezas de fruta al día y las que tienen un consumo inferior. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por Olmedilla et al. (16) para la población española, en un estudio en el que se analizaron, además de la ingesta, las concentraciones séricas de L y Z que fueron significativamente más altas en el grupo de adultos que en el de jóvenes ($p < 0,0001$ y $p = 0,001$, respectivamente), mientras que la DOPM fue más baja en el grupo de adultos (245).

Por otra parte, al igual que en el caso anterior, los valores de DOPM son diferentes entre ambos grupos de edad, cuando el consumo diario de fruta es inferior a 3 piezas de fruta al día, con valores significativamente superiores ($p < 0,05$) para la población de mujeres adultas que de las jóvenes (0,37 vs 0,48 estimados y 0,36 vs 0,46 absolutos).

Tabla R4-2: Valores estadísticos de la densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del consumo diario de fruta, para las poblaciones estudiadas, jóvenes (1) y adultas (2). (n expresa el número de ojos estudiados).

Poblaciones	Consumo de Fruta	DOPM	n	Media	D.E.
General	No	Estimado	179	0,41	0,16
	Si		93	0,43	0,15
	No	Absoluto	172	0,39	0,16
	Si		80	0,43	0,15
1	No	Estimado	115	0,37 ^a	0,14
1	Si		33	0,45 ^b	0,14
2	No		64	0,48 ^b	0,16
2	Si		60	0,42 ^{ab}	0,16
1	No	Absoluto	112	0,36 ^a	0,15
1	Si		33	0,43 ^b	0,13
2	No		60	0,46 ^b	0,15
2	Si		47	0,43 ^b	0,17

Medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Por último, se estudian los valores de DOPM en función de la ingesta de fruta, tras el análisis de las respuestas a la pregunta realizada en el cuestionario de hábitos saludables referente a si considera su ingesta de fruta como insuficiente (<1 pieza / día), suficiente (1 pieza / día) o alta (2 - 3 piezas / día). Estos valores se representan en la Figura R4-6, observándose valores medios de DOPM iguales ($p < 0,05$) cuando la ingesta es insuficiente y cuando es alta (Anexo 21).

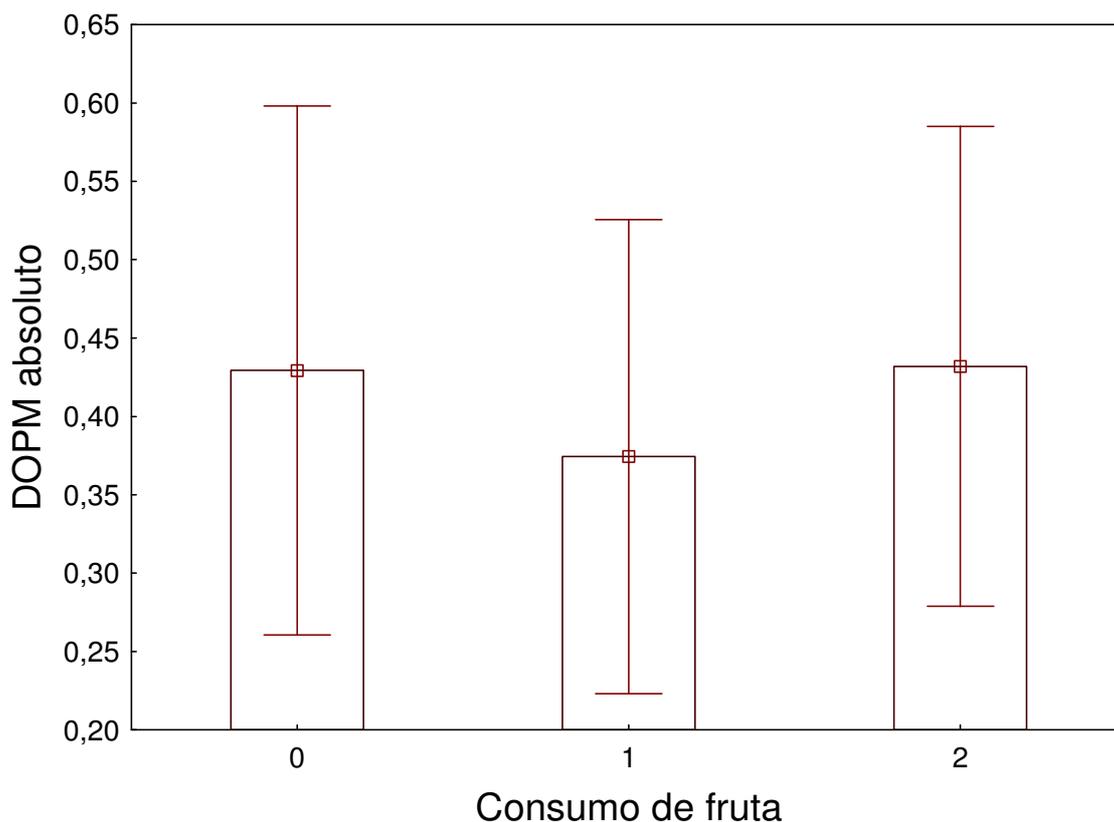


Figura R4-6: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de consumo de fruta, 0: insuficiente (<1 pieza / día), 1: suficiente (1 pieza / día) o 2: alta (2 - 3 piezas / día), para la población general.

En la Figura R4-7 se muestra la distribución de las poblaciones estudiadas, jóvenes y adultas, en función del consumo de fruta, insuficiente (<1 pieza / día), suficiente (1 pieza / día) o alta (2 - 3 piezas / día).

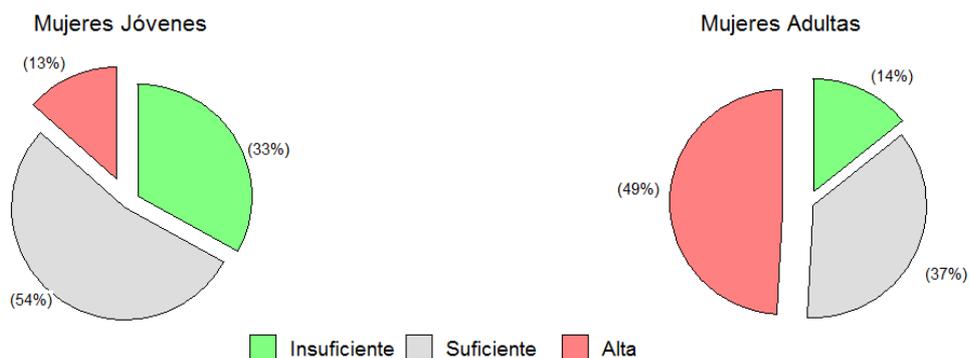


Figura R4-7: Distribución de la muestra poblacional en función del consumo diario de fruta, considerando la ingesta de fruta como insuficiente (<1 pieza / día), suficiente (1 pieza / día) o alta (2 - 3 piezas / día) (n = número de ojos).

De nuevo se observa un mejor hábito de consumo de frutas en la población de mujeres adultas que entre las jóvenes (49% vs 13%). Al analizar los valores de DOPM en función de la ingesta de frutas (Figura R4-8 y Anexo 21) se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores de DOPM entre las participantes que refieren ingestas de 1 o más piezas de fruta al día (consumo suficiente y alto) en la población de mujeres jóvenes. Para las adultas sin embargo, los valores de DOPM son diferentes entre las que consumen menos de 1 pieza de fruta (consumo insuficientes) y las que consumen 1 (consumo suficiente), mientras que cuando se consume fruta (1 o más piezas) no hay diferencia entre la ingesta suficiente y alta. En este caso, en contra de lo que se esperaba, los valores de DOPM disminuyen significativamente ($p < 0,05$) al pasar de no ingerir a ingerir una pieza de fruta al día, aunque es cierto que la DOPM se ve influida por multitud de factores que en gran parte tendrán un efecto sinérgico a media que va avanzando la edad, de forma que aunque se realice un análisis estadístico adecuado para los valores de DOPM en función de alguno de los factores que pueden influir en la misma, esa población suma otros factores externos al estudiado, como puede ser la propia edad (86).

El consumo de verduras y hortalizas fue menor al de las frutas, o más difícil de cuantificar con una pregunta genérica del cuestionario. Se ha observado un cambio en los hábitos alimentarios, con una disminución del consumo de verduras de hoja verde oscura y un aumento de alimentos rojos y naranjas también ricos en L y Z (246). Además la biodisponibilidad de los carotenoides presentes en verduras, hortalizas y frutas puede ser diferente por la forma de

cocinado, puesto que la fruta generalmente se consume cruda o simplemente encontrarse en mayor cantidad en las frutas consumidas que en el resto de alimentos (240).

La adherencia a la Dieta Mediterránea no es un instrumento adecuado para cuantificar la ingesta de L y Z, aunque por medio de algunas preguntas concretas de consumo de frutas, verduras y hortalizas se obtiene una aproximación al consumo genérico de estos alimentos.

En cualquier caso, las herramientas empleadas en este estudio tienen la limitación de que no consideran que hay otros alimentos que también contribuyen a la ingesta de L como son los huevos y de Z, como en el caso del maíz.

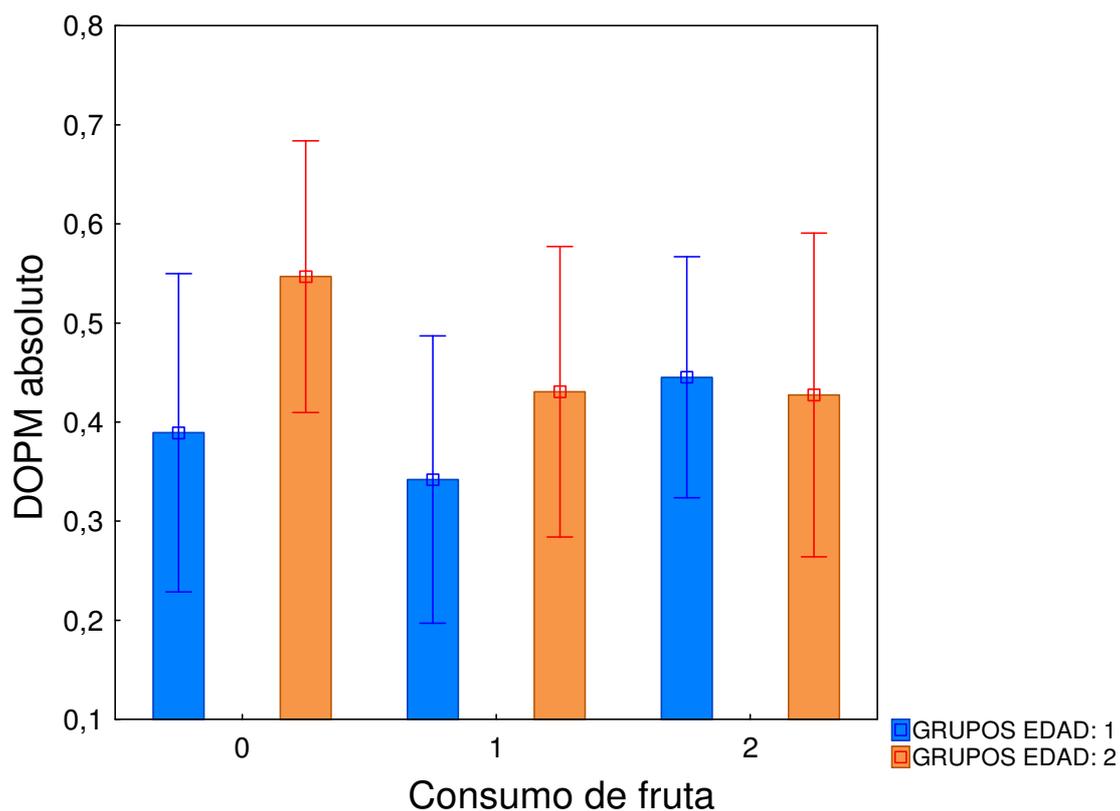


Figura R4-8: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de consumo de fruta, 0: insuficiente (<1 pieza / día), 1: suficiente (1 pieza / día) o 2: alta (2 - 3 piezas / día), para jóvenes (1) y adultas (2).

Sección 4.4. Consumo de tabaco y alcohol y densidad de pigmento macular.

Hay algunos estudios recientes en los que se concluye que la edad y el tabaco son factores de riesgo para el desarrollo de DM, mientras que otros factores como las actividades al aire libre actúan como protectores (31). En la encuesta diseñada para este estudio hemos incluido preguntas referentes al hábito tabáquico y la ingesta de alcohol, además de la exposición a luz UV y ejercicio físico, para explorar su relación con los valores de DOPM.

En la Tabla R4-3 se muestra la DOPM según la condición de fumador o no fumador (Anexo 22). En este estudio se considera fumador a aquel que consume 10 o más cigarrillos al día (38). Se observa que los valores de DOPM son menores en los fumadores que en los no fumadores en cada población, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas. Si bien es cierto que se estima el hábito tabáquico como el único factor que puede influir negativamente sobre la DOPM verdaderamente evitable (83), quizá en el estudio de este agente no sólo se debe considerar el número de cigarrillos consumidos al día, sino también el tiempo que ha estado presente este hábito (85). Además, la distribución de fumadores en ambas poblaciones supone el 4% de las mujeres jóvenes y el 5% entre las adultas, por lo que la representación es muy pequeña. No obstante hay otros estudios en los que tampoco se encuentra asociación entre el hábito tabáquico y la DOPM (58).

Tabla R4-3: Valores medios de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función de la presencia de hábito tabáquico, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes (1), adultas (2). (n expresa número de ojos estudiados).

Población	Fuma	DOPM	n	Media	D.E.	
General	No	Absoluto	235	0,41	0,16	
	Si		11	0,36	0,12	
	No	Estimado	256	0,42	0,16	
	SI		12	0,38	0,12	
	1	NO	Absoluto	132	0,37	0,15
		SI		6	0,31	0,05
NO		Estimado	136	0,39	0,15	
SI			6	0,33	0,03	
2	NO	Absoluto	103	0,45	0,16	
	SI		5	0,42	0,16	
	NO	Estimado	120	0,45	0,16	
	SI		6	0,44	0,15	

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Por otra parte, cada una de las participantes en el estudio es preguntada si consume bebidas alcohólicas o no, el tipo de bebidas, (diferenciando vino / cerveza y alta graduación / licores) y la frecuencia con que se realiza ese consumo. De esta forma se obtienen los datos representados en la Tabla R4-4, a partir de los cuales se observa un hábito de consumo de alcohol totalmente diferente entre ambas poblaciones. Las mujeres jóvenes tienen mayor consumo de alcohol que las adultas, de todo tipo (vino / cerveza y licores), principalmente en los fines de semana, mientras que las mujeres adultas consumen principalmente vino / cerveza diariamente, lo que da idea de los cambios en los hábitos de consumo entre generaciones (247).

Tabla R4-4: Distribución de la ingesta de bebidas alcohólicas según tipo y frecuencia de consumo para las dos poblaciones estudiadas. (n=número de voluntarios).

Población	n	Ingiere bebidas alcohólicas	Tipo de bebida alcohólica				Frecuencia de consumo			
			Vino / Cerveza	Licores	Ambas	2 ó más/día	1/día	1 cada dos días	Fines de Semana	>7días
Jóvenes	71	62%	21%	27%	52%	38%	-	8%	37%	17%
Adultas	63	55%	97%	-	3%	46%	19%	17%	13%	5%

En la Figura R4-9, se muestra la distribución de los valores de DOPM en función del tipo de bebida alcohólica consumida, tanto para la población general como para las dos sub-poblaciones estudiadas (Figura R4-10) (estadística básica en Anexo 23). Se observan mayores valores de DOPM, aunque no estadísticamente significativos, en aquellas mujeres que beben vino / cerveza respecto al resto. Además, son mayores los valores de DOPM en adultas que en jóvenes, aunque no estadísticamente significativos. Aunque no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, sí que se aprecian valores de DOPM mayores entre las jóvenes que dicen consumir bebidas alcohólicas tipo vino/cerveza que aquellas que beben principalmente bebidas de alta graduación alcohólica. En la población de mujeres adultas no se ve representado el consumo de licores, y los valores de DOPM son similares entre las que consumen y no consumen alcohol.

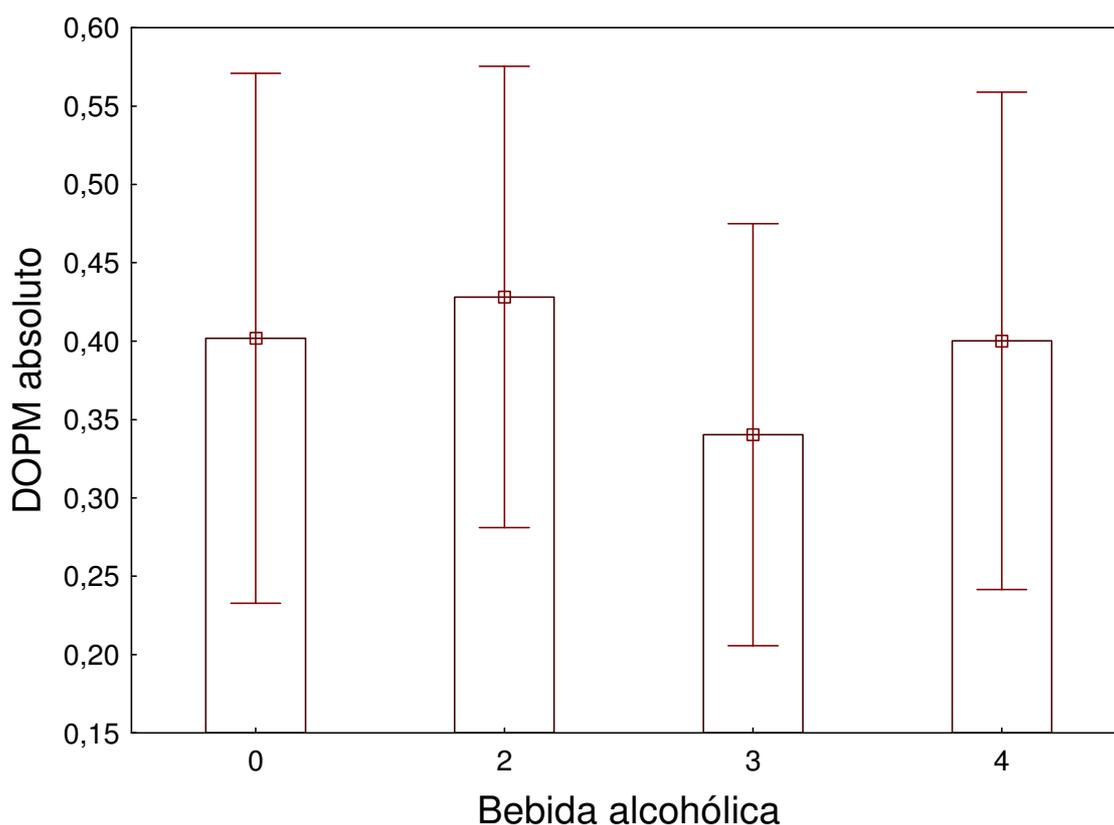


Figura R4-9: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de consumo de bebidas alcohólicas, 0: no bebe, 2: bebe vino / cerveza, 3: alta graduación / licores y 4: ambos tipos de bebidas, para la población general.

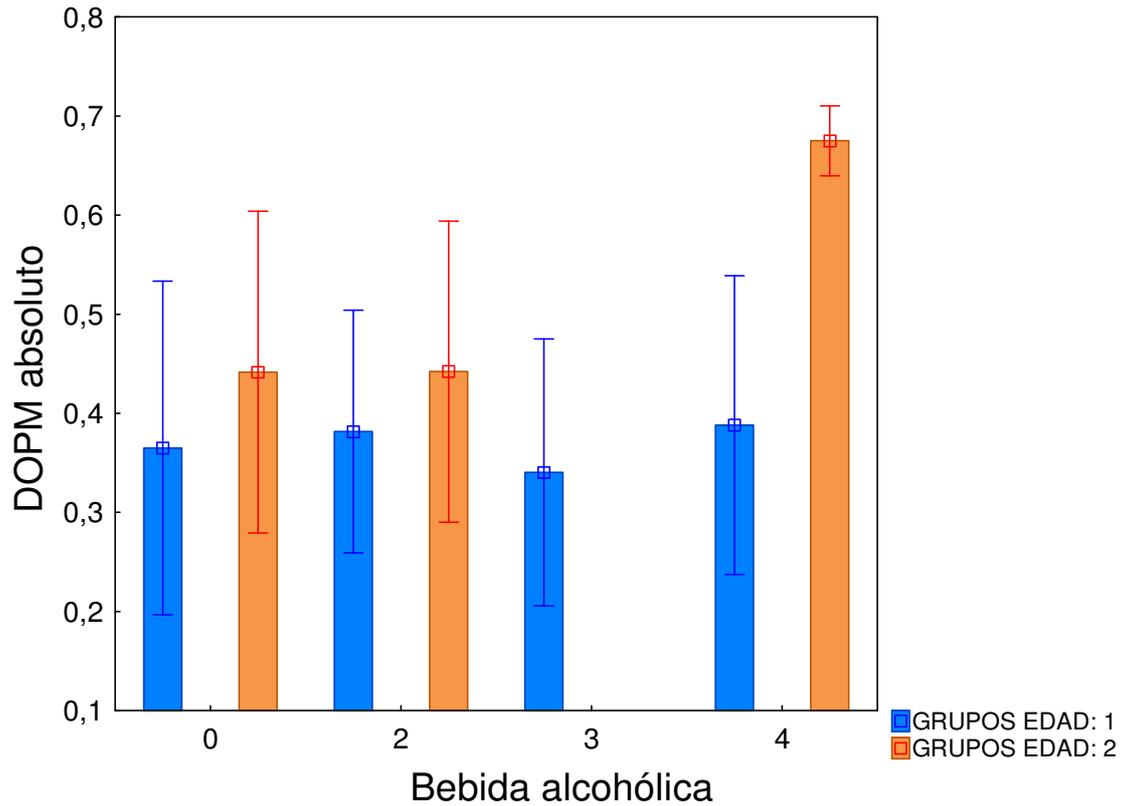


Figura R4-10: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) respecto a las categorías de consumo de bebidas alcohólicas, 0: no bebe, 2: bebe vino / cerveza, 3: alta graduación / licores y 4: ambos tipos de bebidas, considerando los dos sub-grupos de edad, (1) jóvenes, (2) adultas.

En la Figura R4-11, se muestran los valores de DOPM en función de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, tanto para la población general como para cada una de las sub-poblaciones estudiadas (Figura R4-12) (estadística básica en Anexo 24). No se observan diferencias significativas entre las distintas pautas de consumo, si bien los valores de DOPM son superiores en la población adulta que en la población joven, lo cual puede estar motivado por un consumo mucho más controlado en la población adulta que entre las jóvenes, y a que el consumo entre estas últimas está basado principalmente en bebidas de alta graduación alcohólica y refieren consumo de fin de semana.

Por tanto, no se encuentra diferencias estadísticamente significativas en los valores de DOPM respecto al consumo de alcohol, aunque observamos una disminución no significativa de la DOPM con el consumo de alcohol y, en mayor cuantía ante bebidas espirituosas, y en los casos que dicen consumir alcohol con mayor frecuencia. Hay estudios, sin embargo, que encuentran una modesta asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de DM aunque se consideraba un consumo elevado de alcohol al día (por encima de 20 g / día) (122)(248).

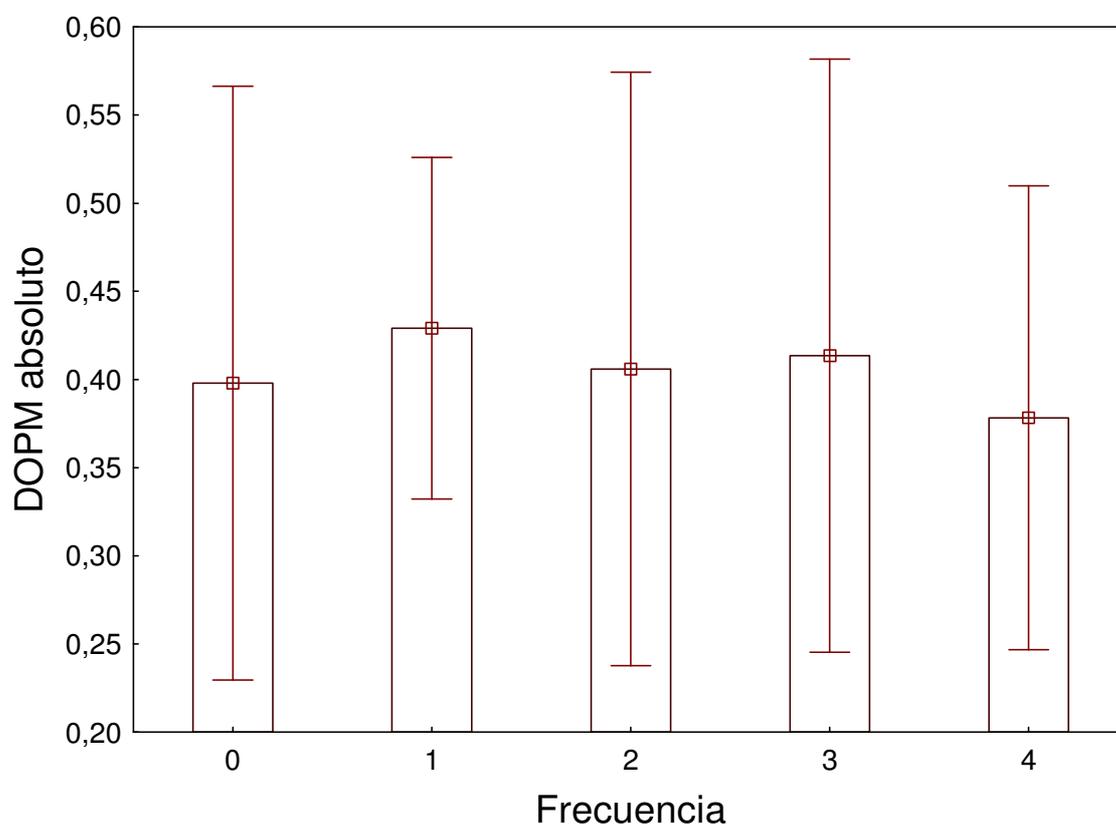


Figura R4-11: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, 0: 2 o más al día, 1: 1 al día, 2: 1 cada dos días, 3: fines de semana, 4: 1 cada más de 7 días, para la población general.

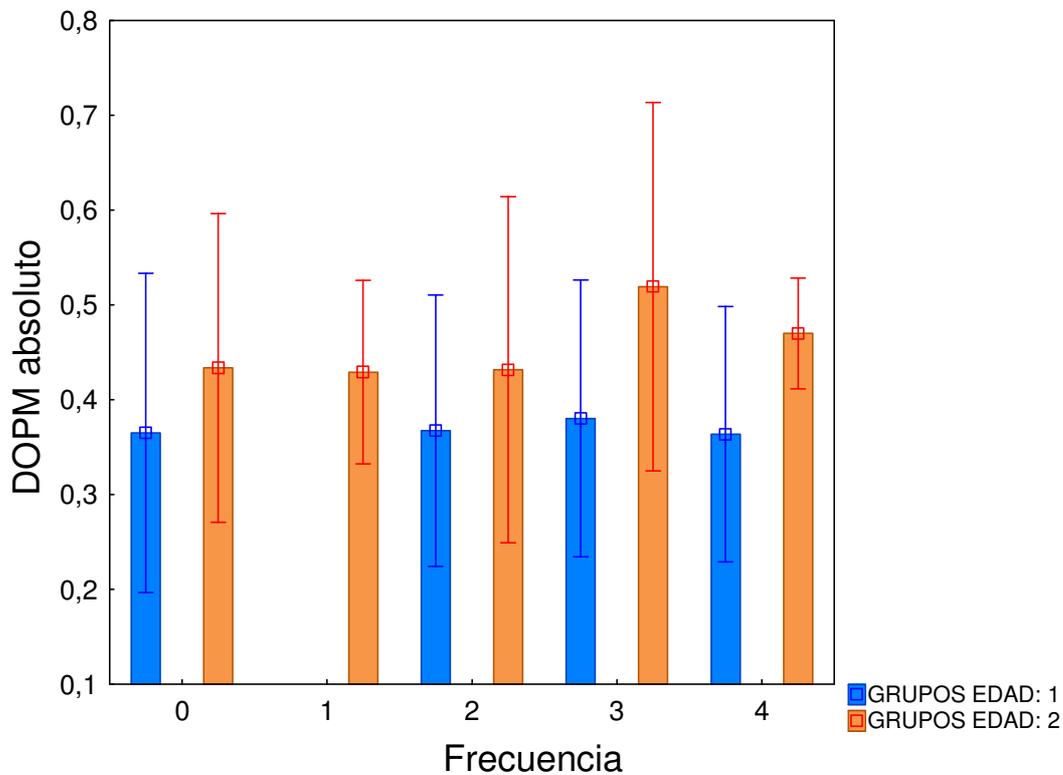


Figura R4-12: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, 0: 2 o más al día, 1: 1 al día, 2: 1 cada dos días, 3: fines de semana, 4: 1 cada más de 7 días, para las sub-poblaciones (1) jóvenes y (2) adultas.

Sección 4.5. Exposición a luz UV, ejercicio físico y DOPM

Para esta sección se recogió información mediante encuestas referente a las horas de exposición a luz UV y el ejercicio físico de cada una de las integrantes de las dos poblaciones estudiada y se analiza su relación con la DOPM.

En primer lugar se pregunta a cada una de las voluntarias por el uso que hace de gafas de sol homologadas con filtro UV. Los resultados se muestran en la Figura R4-13.



Figura R4-13: Distribución de las dos poblaciones estudiadas considerando el uso de gafas de sol.

Según los resultados obtenidos, la población más joven hace más uso de filtro de radiación UV en gafa de sol habitualmente (68% vs 53%), y son menos (11% vs 26%) las que nunca usan esta protección. Esto probablemente está relacionado con que las voluntarias, en muchos casos, son estudiantes del Grado de Óptica y Optometría y por tanto, conscientes de los posibles efectos adversos de las radiaciones solares sobre las distintas estructuras que componen el órgano de la visión.

En la Tabla R4-5 se muestran los valores de DOPM según el uso o no de gafas de sol. Se observan mayores valores de DOPM, no estadísticamente significativos, para aquellas mujeres que siempre o nunca usan gafas de sol respecto a las que las usan solo en verano (estadística básica en Anexo 25). Este resultado puede ser debido a la calidad de la gafa de sol “usada en verano”.

Sin embargo, sí se observa que los valores de DOPM son inferiores en aquellas mujeres que dicen hacer uso de gafas de sol durante los meses de verano, respecto a las que las usan siempre o las que nunca las usan. Los estudios en los que se evalúa “in vitro” el efecto de la luz solar sobre la retina, se ve que efectivamente la exposición a luz UV puede actuar como un factor de riesgo sobre el desarrollo de DMAE. Sin embargo, hay una gran controversia entre los estudios que se hacen “in vivo”, considerando el uso de filtros solares tanto en gafa de sol como en lentes de contacto, como elementos protectores (194).

Los valores medios de DOPM son ligeramente más altos, aunque la diferencia no es significativa, en las jóvenes que dicen no ser usuarias de gafa de sol respecto a las que las usan siempre (0,47 vs 0,42 DOPM estimado y 0,45 vs 0,39 DOPM absoluto). Ante este resultado cabría pensar en la calidad de los filtros de radiación UV presentes en las gafas de sol de la población más joven. En algunos casos, las lentes de las gafas de sol que provienen de tiendas y centros no sanitarios no son más que lentes tintadas, sin filtros de ningún tipo. La utilización de lentes tintadas sin filtros UV evita el mecanismo de contracción pupilar, pues es menor la cantidad de luminosidad que llega a la retina. De esta forma los medios oculares se ven expuestos a una radiación solar muy superior a la que penetraría sin uso de ningún tipo de filtro (gafa de sol), ya que en este caso si habría contracción pupilar (249).

Tabla R4-5: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) del uso de filtro UV en gafas de sol homologadas, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n= número de ojos).

Población	Uso gafa de sol	DOPM	n	Media	D.E.
General	Meses de verano	Estimado	36	0,37	0,15
	Nunca		27	0,47	0,14
	Siempre		88	0,44	0,17
	Meses de verano	Absoluto	35	0,37	0,16
	Nunca		23	0,44	0,11
	Siempre		83	0,44	0,17
1	Meses de verano	Estimado	26	0,37	0,16
	Nunca		13	0,47	0,13
	Siempre		50	0,42	0,16
	Meses de verano	Absoluto	26	0,34	0,18
	Nunca		12	0,45	0,11
	Siempre		49	0,39	0,16
2	Meses de verano	Estimado	10	0,39	0,12
	Nunca		14	0,47	0,15
	Siempre		38	0,47	0,18
	Meses de verano	Absoluto	9	0,43	0,08
	Nunca		11	0,43	0,11
	Siempre		34	0,51	0,15

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Como información adicional en las encuestas, a cada una de las voluntarias participantes en el estudio se le pide que dé una estimación del número de horas que han pasado en la calle al sol diariamente, en los 4 meses anteriores al estudio. (El estudio se realizó entre los meses de Diciembre y Mayo, por lo que no se consideran las horas de exposición solar en playa o piscina).

La distribución para cada sub-población, en función de la exposición solar se presenta en la Figura R4-15. A partir de este resultado es evidente que las jóvenes pasan más tiempo al aire libre que las mujeres adultas, con una proporción del 50% de jóvenes frente al 21% de adultas con exposición diaria mayor de 3 horas.



Figura R4-15 Distribución de la población estudiada considerando la exposición estimada a luz UV diaria.

Cuando se analizan los datos correspondientes a toda la población, como se observa en la Figura R4-14, se obtienen valores medios de DOPM significativamente mayores ($p < 0,05$) en las mujeres cuya exposición a la luz solar es de ≥ 6 horas, respecto a aquellas cuya exposición es ≤ 1 hora diaria (0,46 vs 0,38 DOPM estimada), sin diferencias para los valores absolutos. (Figura R4-14, Anexo 26). La correlación entre los valores de DOPM y a las horas diarias de exposición a luz solar son, $R^2 = 0,04$ ($p = 0,0114$) estimados y $R^2 = 0,01$ ($p = 0,1965$) absolutos, con tendencia lineal positiva en ambos casos.

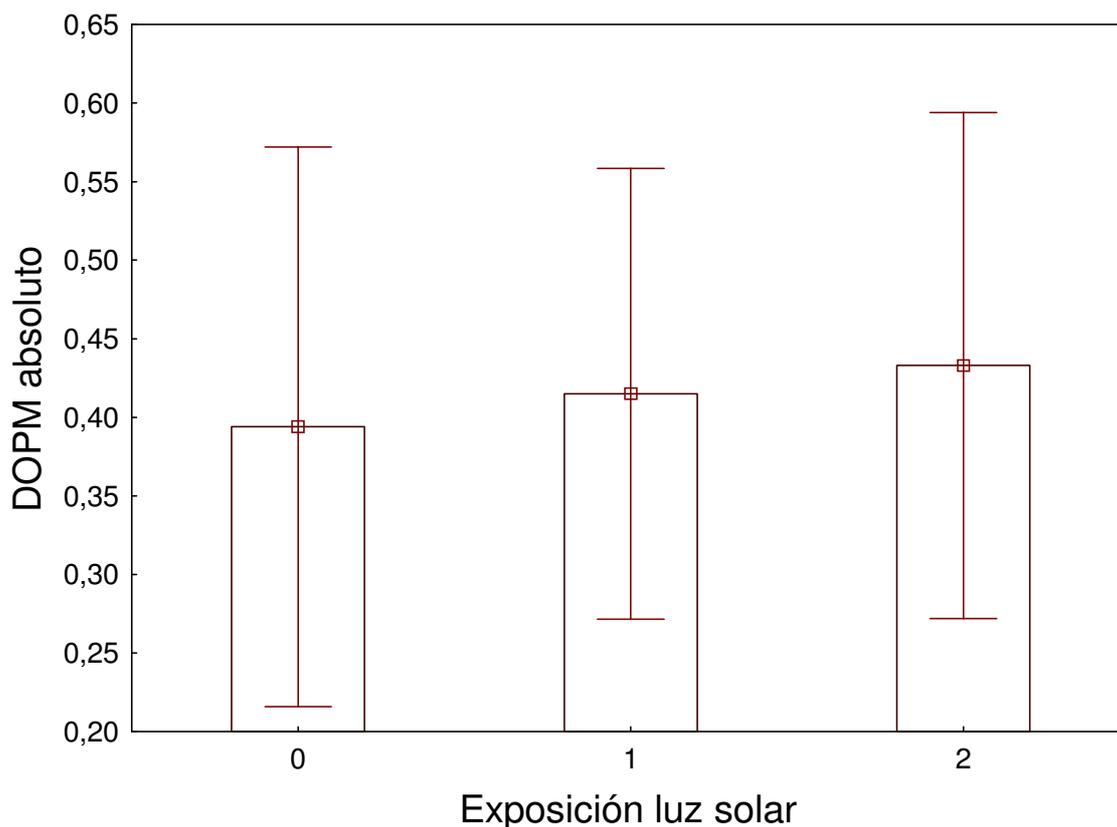


Figura R4-14: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz solar, 0: \leq h/día, 1: 1'-2'h/día, 2: \geq 3 h/día, para la población general.

Posteriormente consideramos los dos grupos de edad. En la Figura R4-16 se muestran los valores de DOPM en función del tiempo de exposición a la luz solar (UV) de las mujeres jóvenes y las adultas. Se observan valores estadísticamente diferentes para la población de mujeres jóvenes, de forma que a partir de una exposición a luz solar superior a 1 hora diaria la DOPM es mayor. Es decir, en este caso el tiempo al aire libre, la exposición (no directa) a luz solar, actúa como factor protector de la DOPM, como se viene defendiendo en las publicaciones más actuales (31). Sin embargo, se ha de diferenciar entre el tiempo que se pasa al aire libre y la exposición a luz UV directa. En el segundo supuesto, se produce estrés oxidativo en la retina que puede dar lugar a una disminución en la DOPM (250). Para la población de mujeres adultas no se observan diferencias en los valores de DOPM en función de las horas diarias al aire libre. La correlación entre los valores de DOPM y exposición diaria a luz solar son muy bajas en las jóvenes: ($R^2 = 0,09$ ($p = 0,0040$))

estimado, $R^2 = 0,09$ ($p = 0,0047$) absoluto, con tendencia lineal positiva) y no hay correlación en adultas ($R^2 = 0,02$ ($p = 0,2403$) estimado, $R^2 = 0,0$ ($p = 0,7150$) absoluto).

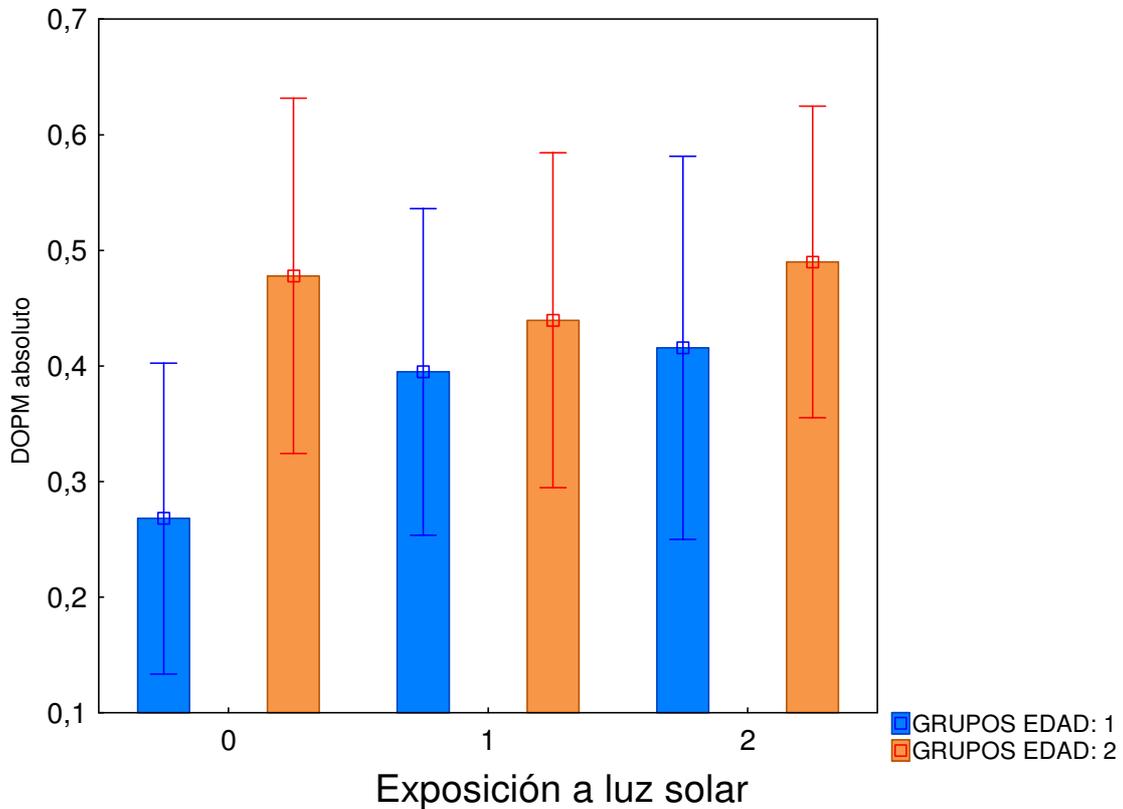


Figura R4-16: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz solar, 0: ≤ 1 h/día, 1: 1'-2'h/día, 2: ≥ 3 h/día, para las dos sub-poblaciones estudiadas, 1: jóvenes, 2: adultas.

Otro factor que consideramos por su posible relación con los valores de DOPM es la actividad física realizada por la población d estudio.

Cada una de las mujeres participantes en el estudio es preguntada si realiza algún tipo de actividad física, que indique cuál y el número de horas que le dedica a la semana. De esta forma se obtienen los resultados expresados en la Figura R4-17.

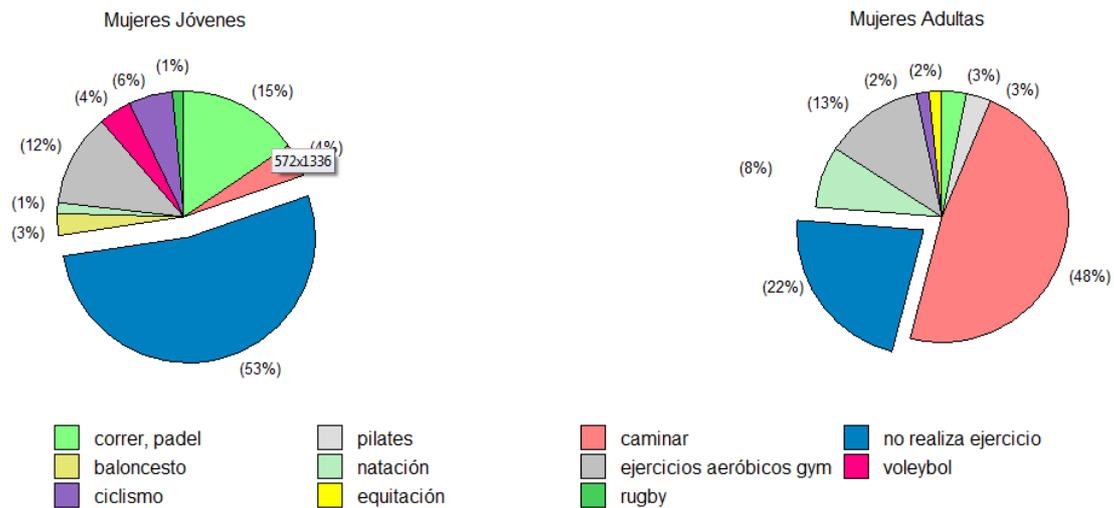


Figura R4-17: Distribución de las dos poblaciones estudiadas considerando las diferentes actividades físicas/deportes realizadas.

Al buscar información en bibliografía sobre las horas diarias de ejercicio recomendadas aparecen multitud de pautas semanales, siendo las más frecuentes de 30 a 60 minutos diarios, 5 o 6 días a la semana; coincidiendo en todos los trabajos en la importancia de realizar actividad física por su influencia sobre los factores de riesgo cardiovasculares (251). Según las recomendaciones de la OMS, tanto personas entre 18 - 64 años como aquellos con más de 65 años sin problema de movilidad, deberían acumular un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada, aunque para obtener mayores beneficios, deberían incrementar esos niveles hasta 300 minutos, o bien un mínimo de 75 a 150 minutos semanales de actividad aeróbica vigorosa, o bien una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa (252).

En el grupo de mujeres jóvenes (71 en total), 38 dicen tener vida sedentaria. De las otras 33, un 33% sale a correr, 27% hace ejercicios aeróbicos en el gimnasio y el 40% restante sale con la bicicleta, camina, o practica deportes como vóley, baloncesto, rugby y natación. En el grupo de mujeres adultas (63 en total), 14 tienen vida sedentaria. De las 49 restantes, 61% sale a caminar, 16% hace ejercicios aeróbicos en el gimnasio, 10% practica natación y el 13% restante salen a correr, con la bicicleta, practican pilates y equitación.

Por tanto se observa un mayor porcentaje de vida sedentaria entre las mujeres jóvenes que entre las adultas (53% vs 22%).

Respecto a las horas que se dedica al ejercicio físico se obtiene la siguiente distribución:

- Jóvenes no sedentarias: 12% dedica 2 o menos horas semanales, 58% de 3-6h a la semana, y 30% 7h o más horas a la semana.
- Adultas no sedentarias: 19% dedica 2 o menos horas semanales, 56% de 3-6h a la semana, 25% 7h o más horas a la semana.

Como se observa, aunque hay más mujeres adultas que realizan ejercicio físico, las jóvenes con actividad física le dedican más tiempo. Además, para ambas poblaciones, se observa que los ejercicios físicos realizados en su mayoría son de tipo aeróbico moderado. Según las recomendaciones de la OMS el tiempo dedicado a los mismos debería estar entre en torno las 2 horas 30 minutos y 5 horas semanales y esto sucede en el 58% de las mujeres jóvenes y el 56% de las mujeres adultas no sedentarias.

En la Tabla R4-6 se muestran los valores de DOPM en función de las horas de actividad física para las poblaciones estudiadas, observándose valores medios mayores de DOPM más altos ($p < 0,05$) cuando se realiza ejercicio físico durante más horas semanales (0,50 vs 0,43 vs 0,40 vs 0,38 DOPM estimada y 0,45 vs 0,38 DOPM absoluta) (Anexo 27). Para la población de las mujeres jóvenes, hay diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los valores de DOPM, con valores superiores a mayor tiempo de actividad física. Hay estudios en los que no se encuentra ningún tipo de relación entre la actividad física y la prevalencia o incidencia de DM (253), o incluso no se encuentra relación entre la intensidad del ejercicio físico realizado y los valores de DOPM (254). Las jóvenes que pasan más tiempo realizando ejercicio físico no disponen de ese tiempo para dedicarlo al uso de dispositivos electrónicos. Además, es probable que estén más interesadas en tener una alimentación más sana. Sería necesario estudiar de forma conjunta el tiempo de actividad física, en el exterior o interior y tener en cuenta si se realiza con gafas de sol con filtro UV o no. Entre la población de mujeres adultas no aparecen diferencias en los valores de DOPM en función de la actividad física realizada.

Tabla R4-6: Valores medios de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del tiempo de actividad física (Act. Fis) expresado en horas/semanales, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	Act. Fis	DOPM	n	Media	D.E.
General	No realiza		107	0,38 ^a	0,16
	<2h/s	Estimado	26	0,40 ^{ab}	0,14
	3-6h/s		91	0,43 ^b	0,14
	≥7h/s		44	0,50 ^c	0,16
	No realiza		102	0,38 ^a	0,16
	<2h/s	Absoluto	24	0,43 ^{ab}	0,17
	3-6h/s		80	0,41 ^{ab}	0,16
	≥7h/s		40	0,45 ^b	0,14
	No realiza		77	0,36 ^a	0,15
	1	<2h/s	Estimado	8	0,40 ^{ab}
3-6h/s		37		0,39 ^a	0,09
≥7h/s		20		0,51 ^b	0,17
No realiza		76		0,35	0,16
<2h/s		Absoluto	8	0,37	0,16
3-6h/s			34	0,35	0,12
≥7h/s			20	0,46	0,16
No realiza			30	0,42	0,18
2	<2h/s	Estimado	18	0,40	0,14
	3-6h/s		54	0,46	0,16
	≥7h/s		24	0,49	0,15
	No realiza		26	0,44	0,14
	<2h/s	Absoluto	16	0,45	0,18
	3-6h/s		46	0,45	0,18
	≥7h/s		20	0,45	0,12
	No realiza		30	0,42	0,18

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Sección 4.6. Efecto de la exposición a la luz azul de dispositivos electrónicos sobre la DOPM

La utilización de dispositivos electrónicos ha crecido drásticamente en los últimos 20 años, con una tendencia clara al uso de LEDs (Diodos emisores de luz), como fuente de iluminación. Estas fuentes de luz están sustituyendo a la tecnología anterior, las lámparas fluorescentes o las luces incandescentes de sodio a alta presión (HPS). Para 2020, más del 90% de todas las fuentes de luz estarán basadas en tecnología SSL (iluminación de estado sólido) o LED, con diferentes configuraciones de visualización de diodos orgánicos emisores de luz (OLED, AMOLED ...) (255). Además de ser más eficientes energéticamente, también son de un tamaño más pequeño, lo que los hace adecuados para pequeños dispositivos electrónicos como teléfonos móviles, ordenadores portátiles, tabletas y televisores de pantalla plana.

Los dispositivos considerados en este estudio se muestran en la Tabla R4-7, junto con el tiempo total de exposición (TTE) por grupo de edad.

Para evaluar el tiempo de exposición a LEDs, se buscó previamente información sobre la fuente de luz de los diferentes dispositivos electrónicos usados por la población estudiada, tanto en páginas web de las marcas como en catálogos de los diferentes aparatos referenciados por las voluntarias. En las tabletas, portátiles y ordenadores personales el 100% de la fuente de luz estuvo basada en LEDs mientras que en teléfonos móviles el 81,48% fueron LED, y el 18,52% fueron OLED / AMOLED. La mayoría de las televisiones (TVs) (64%) tuvieron LED como fuente de luz, el 24% fueron pantallas planas de TVs sin LED, con iluminación de Lámpara fluorescente de cátodo frío, (Cold Cathode Fluorescent Lamp (CCFL)), solo el 9% fue tubo de rayos catódicos (Cathode Ray Tube (CRT)) y el 3% fueron pantalla de plasma.

Para la población de estudio, en general, el teléfono móvil fue el más utilizado con una media de $3,23 \pm 2,24$ (horas / día), seguido de ordenadores $3,20 \pm 2,77$ horas / día, TV ($2,02 \pm 1,39$), tabletas y libros electrónicos $0,55 \pm 1,08$ y $0,02 \pm 0,13$ horas / día respectivamente.

En el grupo de mujeres jóvenes, el dispositivo más ampliamente utilizado fue el teléfono móvil mientras que los ordenadores fueron los dispositivos más usados por la población adulta. Aunque no hay diferencia significativa en el TTE a todas las clases de pantallas entre los dos grupos de edad (Tabla R4-7), el grupo de mujeres jóvenes tuvo un TTE a LEDs significativamente superior ($p < 0,001$) al del grupo de las mujeres adultas ($9,24 \pm 3,76$ vs $6,17 \pm 3,68$).

De acuerdo con el Tiempo Total de Exposición (TTE) a los LED, se consideraron cuatro grupos, de exposición baja (0 - 3 h), exposición media (3-6 h), exposición alta 6 - 9 h y exposición muy alta (> 9 h). Esta clasificación se realizó considerando una distribución de 24 horas al día que permite dormir alrededor de 8 horas, trabajar otras 8 y las 8 restantes para comer y realizar actividades de ocio. También trabajamos con una segunda clasificación, 0 - 6 h versus >6 h, considerando que durante las horas de trabajo se utilizan pantallas de PC y de ordenador, y se consultan teléfonos móviles. Agarwall S et al, (256), estudiaron los factores que contribuyen a los problemas oculares más frecuentes en los usuarios de ordenadores, considerando una distancia ideal de la pantalla, el nivel de los ojos sobre la parte superior de la pantalla, descansos frecuentes, pantalla antirreflejo y los niveles de brillo según el lugar de trabajo... y llegaron a la conclusión de que la fatiga visual es la complicación ocular más común entre los usuarios de ordenadores que trabajan más de 6 horas al día, aunque no consideraron las diferencias entre los ordenadores con pantallas de iluminación LED y los monitores LCD.

Si consideramos la población en función del TTE a los dispositivos, como se muestra en la Figura R4-18 se puede observar que las mujeres jóvenes tienen un mayor uso de dispositivos con iluminación LEDs que las adultas (42% jóvenes vs 16% adultas tienen TTE > 9 horas / día). Este fue un resultado esperado ya que el dispositivo más utilizado en las personas más jóvenes es el teléfono móvil, que siempre se basa en la tecnología LED (incluido OLED / AMOLED).

Tabla R4-7: Tiempo total de exposición (media \pm desviación estándar) en horas / día para diferentes dispositivos electrónicos con LED como fuente de iluminación, para los grupos de mujeres: jóvenes y adultas.

Dispositivo	Jóvenes	Adultas
Teléfono móvil	4,54 \pm 2,29	1,55 \pm 1,18*
Ordenador Portátil	2,74 \pm 2,30	0,96 \pm 1,51*
TV	1,95 \pm 1,23	2,16 \pm 1,39
Tableta	0,74 \pm 1,20	0,74 \pm 1,20
Ordenador personal	0,58 \pm 1,66	2,83 \pm 3,21*
Total LEDs	9.24 \pm 3.76	6.17 \pm 3.68**

*(p<0.05) ** (p<0.001)

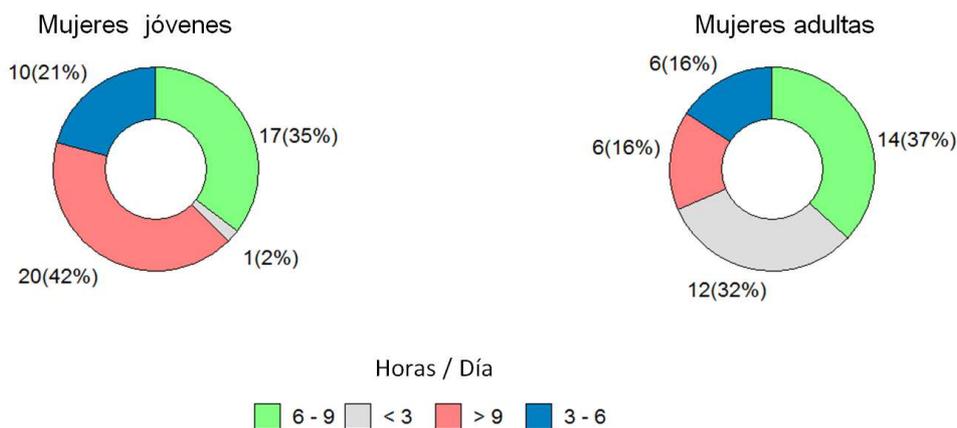


Figura R4-18: Distribución de la población % en función del rango de tiempo total de exposición a LEDs (horas / día) para los dos grupos de edad estudiados.

Para la población general, el valor medio de DOPM fue $0,42 \pm 0,16$ ($n= 167$ DOPM estimado, $n= 157$ absoluto). Este resultado es ligeramente superior a los valores publicados previamente para mujeres españolas en un intervalo de edad similar (20 - 65 años) y con la misma metodología $0,342 \pm 0,155$ (243) (Anexo 28). Esto puede ser debido a que la población estudiada alcanza un rango de edad mayor (18 - 73 años) y aunque se sabe que la edad produce una disminución en los valores de DOPM (35), es necesario considerar también que el cristalino actúa como un filtro fisiológico para la luz que penetra en el ojo y con la edad pierde transparencia volviéndose más amarillo, con lo cual adquiere la propiedad de filtrar mayor cantidad de luz azul (257). Si la

exposición a luz azul produce oxidación y disminución de los valores de DOPM, pero esta radiación es absorbida en gran parte por el cristalino, la disminución de los valores de DOPM será menor.

No se encontró correlación entre los valores de DOPM absoluta y las horas diarias de exposición a dispositivos electrónicos con iluminación LEDs para la población general ($R^2 = 0,0017$ ($p = 0,6025$)).

Sin embargo, cuando la muestra fue estudiada según grupos de edad, se observa diferencia significativa en los valores de DOPM (estimados y absolutos). Al contrario que los resultados previos publicados, el grupo de mujeres jóvenes mostró valores de DOPM significativamente inferiores ($p < 0,05$) que el grupo de las mujeres adultas ($0,40 \pm 0,16$ y $0,45 \pm 0,16$ estimados vs $0,38 \pm 0,16$ y $0,47 \pm 0,16$ absolutos, respectivamente para mujeres jóvenes y adultas) (Anexo 28).

Cuando se exploró la correlación lineal simple entre la DOPM y la exposición a dispositivos con iluminación LEDs, no se encontró correlación para ninguna de las poblaciones estudiadas ($R^2 = 0,0013$ ($p = 0,7356$) con tendencia lineal negativa, para la población de mujeres jóvenes y $R^2 = 0,07$ ($p = 0,3824$) con tendencia lineal positiva para la población de adultas, valores absolutos).

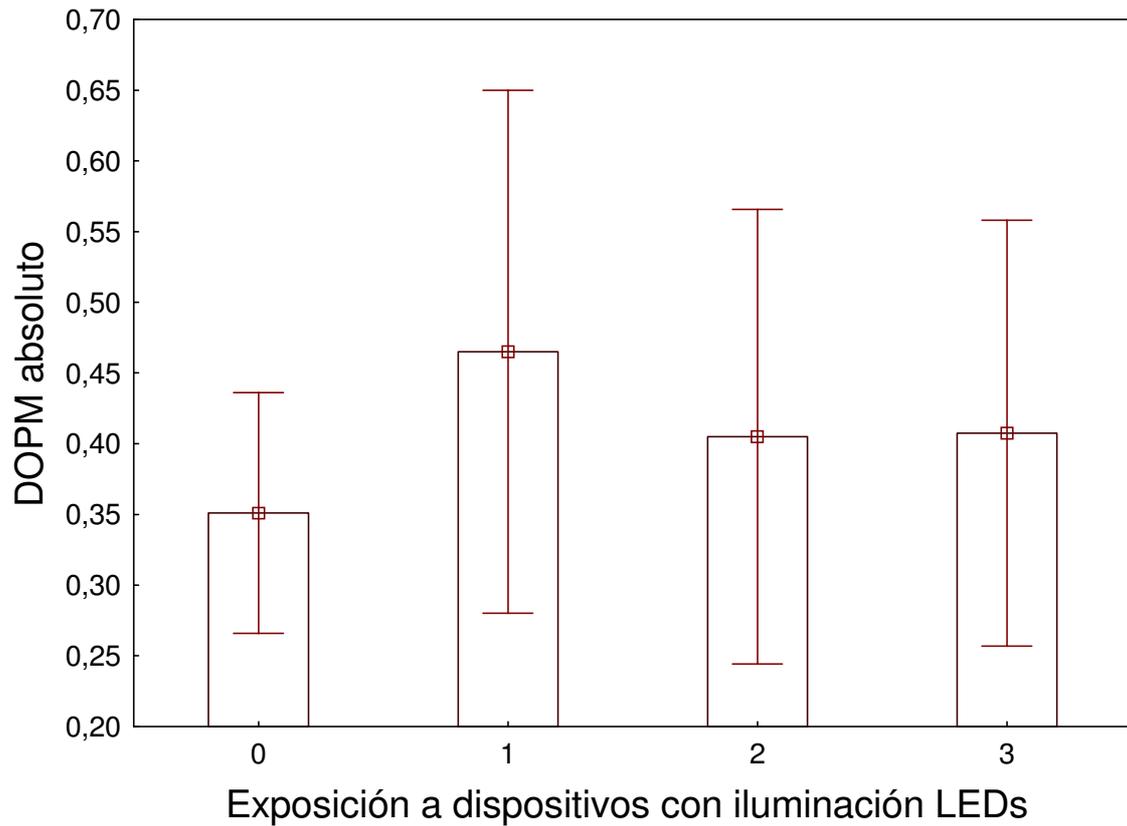
En el estudio realizado por Howells et al. (258) considerando un rango de edad entre 18 - 30 años, el valor de DOPM fue de $0,33 \pm 0,13$. Wolf-Schnurrbusch et al. (259) obtienen un valor de DOPM de $0,36 \pm 0,13$ para un grupo de personas blancas no-hispanas (35 - 49 años) y Loughman J et al. (260) estudia personas jóvenes (18-41 años) con una media de DOPM de $0,21 \pm 0,12$ para 1º de excentricidad retiniana. Por lo tanto, los valores de DOPM en la población de mujeres jóvenes estudiada son mayores que los de las poblaciones de edades similares de otros estudios. Una dieta rica en los carotenoides presentes en el pigmento macular, L y Z favorece un incremento en el valor de la DOPM. La población estudiada proviene de Sevilla y alrededores, en el sur de España y está muy influenciada por la dieta Mediterránea, caracterizada entre otros alimentos, por el consumo de frutas y verduras (ricas en L y Z) (246).

Los resultados del European Eye Study (EUREYE) han demostrado que la exposición a la luz azul y las bajas concentraciones de antioxidantes en plasma están asociadas con las primeras etapas de la DMAE. Y, también, que la exposición a la luz azul en adultos puede ser más dañina que en edades más tempranas (261).

Otro factor a tomar en consideración es la alta exposición a luz LED en el grupo de mujeres más jóvenes respecto a las mayores. Es una realidad que las mujeres jóvenes estudiadas ($23 \pm 2,28$ años) han pasado toda su vida expuestas a dispositivos tecnológicos imposibles de imaginar para las mujeres adultas ($55 \pm 8,66$ años) cuando tenían la edad de las jóvenes estudiadas. Por ejemplo, en el año 2000, en los hogares españoles ya se hacía uso de tarifas de internet (262) y desde hace algunos años, los teléfonos móviles son el dispositivo electrónico más usado por los jóvenes para acceder a internet, participando en redes sociales y hacer todo tipo de consultas (210). En cuanto a la población adulta, no solo hay una menor exposición a los dispositivos con iluminación LED, sino que el uso de los mismos es más reciente en las vidas de estas mujeres.

En las Figuras R4-19 y Figura R4-20 se muestra los valores de DOPM en función del TTE a pantallas iluminadas con LED, según la clasificación: 0 - 3 horas / día, 3 - 6 horas / día, 6 - 9 horas / día y > 9 horas / día, para la población general y para mujeres jóvenes y adultas.

Hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de los valores de DOPM entre las mujeres adultas, según que su exposición a LEDs sea menor o mayor de 3 horas al día. Quizá la DOPM solo se ve afectada por bajas exposiciones a luz LED y después de tres horas de uso, no se produce ningún efecto. Tanto en la población general, como en el grupo de mujeres jóvenes no parece haber ningún cambio en los valores de DOPM con respecto a las diferentes bandas de exposición a las pantallas LED.



FiguraR4-19: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz LED, 0: 1 - 3 h/día, 1: >3 – 6 h/día, 2: >6 - 9 h/día y 3: >9 h/día, para la población general.

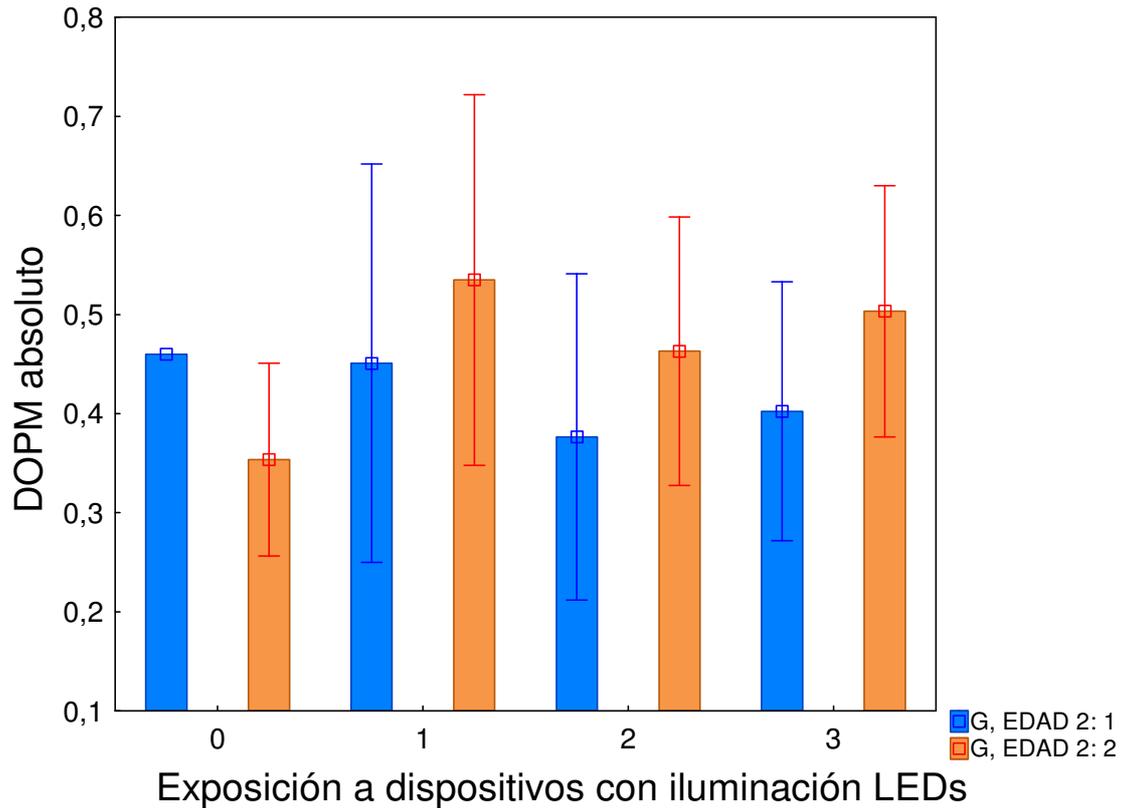


Figura R4-20: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz LED, 0: 1 - 3 h/día, 1: >3 – 6 h/día, 2: >6 - 9 h/día y 3: >9 h/día, para las dos sub-poblaciones estudiadas, 1: jóvenes, 2: adultas.

En la Figura R4-21 y muestra la influencia de la exposición a los LED en el DOPM, considerando exposiciones menores o mayores de 6 horas en la población general y por grupos de edad respectivamente. En la población general se observa un valor menor de DOPM, no estadísticamente significativo, a mayor exposición (0,43 - 0,42 DOPM estimada y 0,44 - 0,41 DOPM absoluta) (estadística básica Anexo 31).

La Figura R4-22 muestra los valores de DOPM comparando las dos subpoblaciones estudiadas, mujeres jóvenes y adultas, de acuerdo con el tiempo de exposición a dispositivos electrónicos iluminados con LEDs (Anexo 30). Los valores de DOPM son estadísticamente diferentes ($p < 0,05$) entre ambas poblaciones en una exposición mayor de 6 horas por día. En la población de mujeres adultas, se observa un mayor valor de DOPM a una mayor exposición, mientras que en la población de mujeres jóvenes, la DOPM disminuye al aumentar la exposición a los LEDs. Los datos para una exposición entre 0 - 3 horas por día se omiten, ya que las muestras que se comparan están demasiado descompensadas ($n = 2 / 20$).

En el grupo de mujeres adultas hay un valor más alto de DOPM ante una mayor exposición ($p < 0,05$). Podría deberse que un "efecto protector" de la exposición a la luz azul durante 6 horas al día contra el efecto oxidativo de la misma cuando esta exposición es menor (aunque solo ocurre en la población de mujeres adultas). En el grupo de jóvenes (Figura R4-22), se observa un valor medio de DOPM más bajo con una mayor exposición a los LED. Es posible que las usuarias jóvenes con mayor hora de uso de dispositivos con iluminación LED lo hayan hecho durante un periodo de vida mayor que las adultas con esas mismas horas de exposición actual. De ahí, que en mujeres jóvenes se produzca una disminución de los valores de DOPM ante exposiciones mayores a luz LED y en mujeres adultas no ocurra esto. Según estos resultados el efecto de la luz LED sobre la DOPM puede ser mayor considerando la exposición continuada en el tiempo que por un uso mayor o menor en número de horas / día.

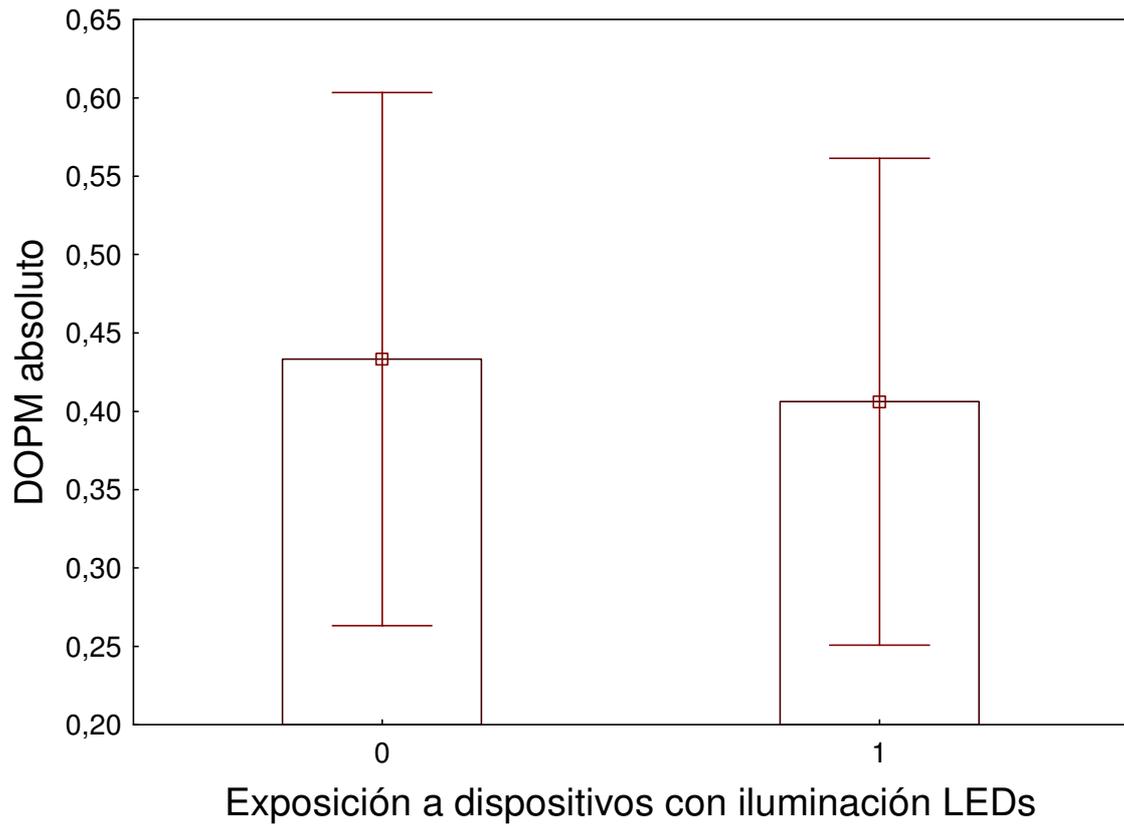
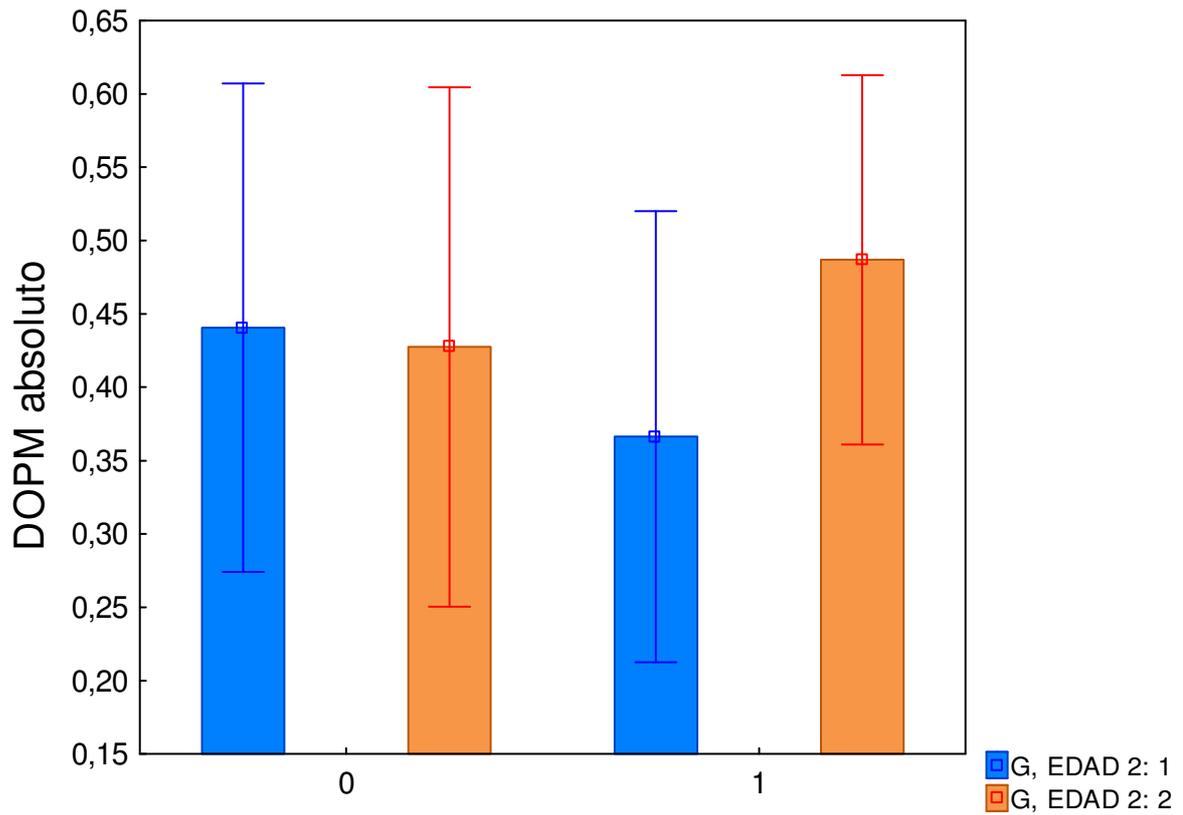


Figura R4-21: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz LED, 0: 0 - 6 h/día, 1: > 6 h/día, para la población general.



Exposición a dispositivos con iluminación LEDs

Figura R4-22: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz LED, 0: 0 - 6 h/día, 1: > 6 h/día, para las dos sub-poblaciones estudiadas, 1: jóvenes, 2: adultas.

Tiempo de exposición a LEDs y DOPM por edad y etapas hormonales.

La influencia del estado hormonal y la edad en la DOPM se ha considerado en varios artículos (75)(57)(263). En este sentido, el grupo de mujeres adultas que incluía mujeres de 41 a 73 años se dividió en dos subgrupos, como se describe en la "sección material y método III 1", considerándose mujeres menopáusicas y mujeres no menopáusicas, para verificar la influencia de este factor.

Los valores de DOPM considerando tres poblaciones: 1. mujeres jóvenes, 2. Mujeres adultas no menopáusicas y 3. Mujeres adultas menopáusicas se representan en la Figura R4-23 (estadística básica en Anexo 32). En general se observa que no hay diferencia significativa entre el TTE a las pantallas de iluminación LED en el grupo 1 o en el grupo 3, y si hay diferencia significativa ($p < 0,05$) en el grupo 2, cuando el TTE es menor o mayor de 3 horas / día. Como hemos discutido anteriormente, el efecto acumulado que la iluminación LED podría producir no parece estar asociado con la edad o las etapas hormonales en esa población. Sin embargo, si pudiera estar relacionado con el hecho de que las mujeres mayores han hecho un menor uso de la tecnología que las más jóvenes. (Las mujeres menopáusicas eran mayores que las no menopáusicas). Sin embargo, no tenemos una explicación al hecho de que el TTE a los LED produzca un efecto negativo solo con exposiciones inferiores a 3 horas / día.

En la Figura R4-23 se muestran las diferencias entre DOPM de las tres poblaciones para cada TTE a LED, cuando la exposición fue superior a 3 horas / día (estadística básica en Anexo 33). No hubo una disminución o aumento en los valores de DOPM entre mujeres menopáusicas y no menopáusicas. Se observó un menor uso de pantallas electrónicas de iluminación LED en las mujeres adultas menopáusicas (mayores que las mujeres adultas no menopáusicas), por lo que no hubo demasiados casos con TTE a LED de más de 9 horas / día, 39 mujeres jóvenes, frente a 8 adultas no menopáusicas y 4 mujeres adultas menopáusicas. Por lo tanto, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de mujeres no menopáusicas versus mujeres menopáusicas para ninguno de los parámetros estudiados (264), pero sí hubo diferencias entre el grupo más joven y los otros dos, cuando el tiempo total de exposición considerado fue mayor de 3 horas al día para pantallas LEDs.

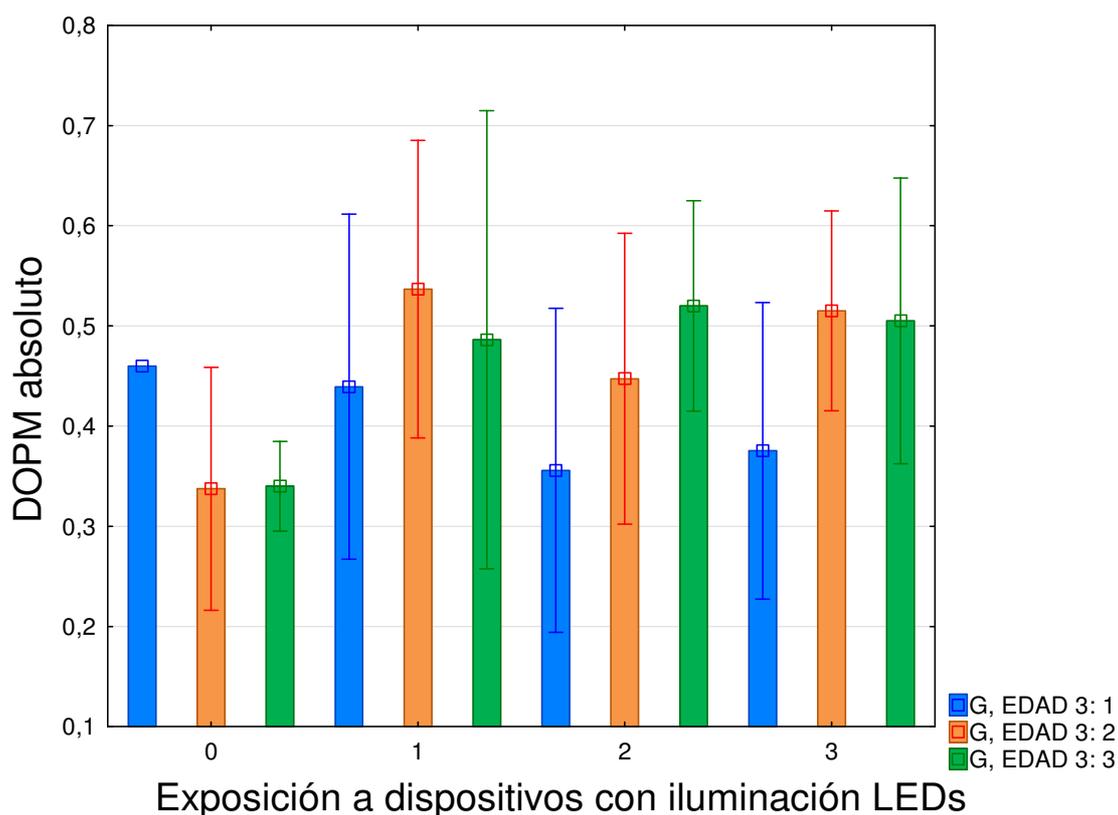


Figura R4-23: Representación de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) absoluto (valores medios \pm D.E.) en función de la exposición a luz LED, 0: 1 - 3 h/día, 1: >3 - 6 h/día, 2: >6 - 9 h/día y 3: >9 h/día, para las sub-poblaciones estudiadas: 1. mujeres jóvenes, 2. Mujeres adultas no menopáusicas y 3. Mujeres adultas menopáusicas.

IV CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se deducen las siguientes conclusiones:

1. En la medida de la DOPM mediante fotometría heterocromática de parpadeo con el instrumento MPSII, se obtiene que en el rango de edad 40 - 74 años los valores estimados y absolutos de DOPM no son significativamente diferentes, mientras que sí lo son en la población de mujeres jóvenes (19 – 34 años).

2. Desde el punto de vista metodológico, la evaluación de la DOPM se puede realizar indistintamente en el ojo izquierdo o derecho, en el de dominancia ocular motora o no, ya que no existen diferencias significativas. Igualmente la medida instrumental con MPS II se puede realizar con o sin compensación óptica (gafas o lentes de contacto) y tiene una alta repetibilidad.

3. Los valores de DOPM obtenidos con MPS II están muy relacionados con los valores de sensibilidad central mínima, siendo la población joven la que tiene mayor sensibilidad lumínica y menor umbral de excitación lumínica.

4. Características oculares como el tamaño pupilar o las ametropías tienen un efecto significativo sobre la DOPM, que varía en función de la edad. En mujeres adultas los valores de DOPM aumentan con el tamaño pupilar ($p < 0,05$) mientras que en mujeres jóvenes no se observa este efecto. La población joven hipermetrope ($> +0,75$) presenta valores de DOPM menores ($p < 0,05$) que miopes y emétopes.

5. Del estudio de varias escalas subjetivas de clasificación del color de iris y su relación con los valores CIELAB obtenidos por digitalización de imagen se deduce que las escalas que presentan una mejor discriminación entre grupos son las que tienen menos categorías. De los parámetros colorimétricos estudiados L^* , a^* , b^* son los que ofrecen una mejor discriminación entre grupos preestablecidos, especialmente en aquellas categorías en las que no hay mezclas de color. De los parámetros colorimétricos analizadas es la claridad L^* la que presenta una ligera relación inversa con la DOPM, por lo que ojos más oscuros presentan niveles significativamente más altos de DOPM.

6. En cuanto a los factores evitables o modificables estudiados, como son el IMC, el consumo de alcohol y tabaco, o la adherencia a la dieta mediterránea, no se observa un efecto significativo sobre los valores de DOPM en la población estudiada. Sin embargo el consumo de más de 3 piezas de fruta al día en la población de mujeres jóvenes da lugar a valores de DOPM significativamente más altos.

7. Del estudio de otros factores evitables como las horas de exposición a la luz solar y la realización de ejercicio físico, se deduce que tanto para la población general como para las mujeres jóvenes estos factores influyen sobre la DOPM, siendo los valores de DOPM significativamente mayores al aumentar la exposición a luz solar y la actividad física.

8. La exposición a luces tipo LED, presentes en la mayoría de los dispositivos electrónicos de las participantes en el estudio, es significativamente superior en mujeres jóvenes ($p < 0,0001$) que en mujeres adultas, y tiene una relación inversa con los valores de DOPM. Mayor tiempo de exposición a dispositivos LED disminuye significativamente el valor de DOPM de la población de jóvenes respecto a la población de mujeres adultas.

V BIBLIOGRAFÍA

1. Schultze. Zur Anatomie und Physiologie der Retina. Arch Mikrosk Anat. 1866;2:175-286.
2. Cajal S. La retine des vertebres. Cellule. 1893;9:119-255.
3. Mayer MJ, Dowling JE. The Retina: An Approachable Part of the Brain. Am J Psychol. 2006;101(4):602.
4. Buzzi F. Nuove sperienze fatte sull' occhio umano. Vol. 5, Opuscoli Scetti Sulle Scienze e Arti. 1782. 87 p.
5. Armadá F., Fonseca A., Encinas JL. GJ. Anatomía de la mácula. En: Sociedad Española de Oftalmología, editor. Patología y cirugía de la mácula. MAC LINE, S.L.; 2010. p. 27-46.
6. Arteni A-A, Fradot M, Galzerano D, Mendes-Pinto MM, Sahel J-A, Picaud S, et al. Structure and Conformation of the Carotenoids in Human Retinal Macular Pigment. PLoS One. 2015;10(8):0135779.
7. Rosa D, Marco D, Pinazo RG. Densidad óptica de pigmento macular. Rev Inf e Investig oftalmológica Lab Thea. 2013;68(1):4-15.
8. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, et al. Macular pigment and percentage of body fat. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2004;45(11):3940-50.
9. Nolan JM, Meagher K, Kashani S, Beatty S. What is meso-zeaxanthin, and where does it come from? Eye. 2013;27(8):899-905.
10. Estévez Santiago R. Biomarcadores de luteína, zeaxantina y otros carotenoides en la relación dieta y salud ocular humana. 2016.
11. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. Arch Biochem Biophys. 2001;385(1):28-40.
12. Olmedilla B. Efecto de «nuevos» nutrientes sobre la retina y la función visual. Rev Nutr Práctica. 2008;12:64-9.
13. Yu J, Johnson EJ, Shang F, Lim A, Zhou H, Cui L, et al. Measurement of Macular Pigment Optical Density in a Healthy Chinese Population Sample. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(4):6.
14. Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez CM, Kilburn MD, Menendez E, et al. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. Exp Eye Res. 1997;64(2):211-8.
15. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-

- based nutritional interventions against ocular disease. *Prog Retin Eye Res.* 2016;50:34-66.
16. WHO. Consultation on Public Health Management of Chronic Eye Diseases Report of a WHO consultation. En: World Health Organization (WHO), editor. Geneva 19; 2011. p. 5-15.
 17. Jones BW, Pfeiffer RL, Ferrell WD, Watt CB, Tucker J, Marc RE. Retinal Remodeling and Metabolic Alterations in Human AMD. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:103.
 18. García-Montalvo IA, Matías-Pérez D. Componentes nutricionales y degeneración macular relacionada con la edad. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):50-4.
 19. Bernstein PS, Delori FC, Richer S, van Kuijk FJM, Wenzel AJ. The value of measurement of macular carotenoid pigment optical densities and distributions in age-related macular degeneration and other retinal disorders. *Vision Res.* 2010;50(7):716-28.
 20. Cai X. Oxidative stress: The achilles' heel of neurodegenerative diseases of the retina. *Front Biosci.* 2012;17(1):1976.
 21. García Lozano I, López García S, Elosua de Juán I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(5):214-9.
 22. Ruiz Moreno JM, López Cabrera F, García Layana A, García Arumí J, Barquetuan Arias L. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. *Sociedad Española de Retina y Vitreo (SERV) y Angelini Farmacéutica*; 2016. p. 1-22.
 23. Ngai L-Y, Stocks N, Sparrow J, Patel R, Rumley A, Lowe G, et al. The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom. *Eye.* 2011;25:784-93.
 24. Bird a. CC, Bressler NMM, Bressler SBB, Chisholm IHH, Coscas G, Davis MDD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367-74.
 25. Korb CA, Kottler UB, Wolfram C, Hoehn R, Schulz A, Zwiener I, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a large European cohort: results from the population-based Gutenberg Health Study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(9):1403-11.
 26. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, et al. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology.*

- 1995;102(2):205-10.
27. Akuffo KO, Nolan J, Stack J, Moran R, Feeney J, Kenny RA, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1037-44.
 28. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63.
 29. Keel S, Xie J, Foreman J, Van Wijngaarden P, Taylor HR, Dirani M. Prevalence of age-related macular degeneration in Australia: The Australian National Eye Health Survey. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1242-9.
 30. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
 31. Zhang K, Zhong Q, Chen S, Guo C, Xu Y, Liu Y, et al. An epidemiological investigation of age-related macular degeneration in aged population in China: the Hainan study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1659-67.
 32. Abad L. La macula, cambios degenerativos. *La Mácula : cambios degenerativos*. Glosa; 2007. 512 p.
 33. Delyfer M-N, Buaud B, Korobelnik J-F, Rougier M-B, Schalch W, Etheve S, et al. Association of macular pigment density with plasma ω -3 fatty acids: the PIMAVOSA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1204-10.
 34. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10(1):31.
 35. Nolan JM, Kenny R, O'Regan C, Cronin H, Loughman J, Connolly EE, et al. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Ophthalmic Res*. 2010;44(2):131-9.
 36. Armad F, Universitario H, Paz L. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):931-6.
 37. Spanish Eye Epidemiological (SEE) Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):931-6.
 38. Hammond Caruso-Avery, M. BR. Macular pigment optical density in a Southwest sample. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(6):1492-7.
 39. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Macular Pigment Optical Density in Young Adults of

- South Asian Origin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2711-9.
40. Beatty, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(2):439-46.
 41. Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, Choi HW, Cheung CMG, Jonas JB, et al. Refractive errors and age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2058-65.
 42. Li Y, Wang J, Zhong X, Tian Z, Wu P, Zhao W, et al. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90897.
 43. Lavanya R, Kawasaki R, Tay WT, Cheung CMC, Mitchell P, Saw SM, et al. Hyperopic refractive error and shorter axial length are associated with age-related macular degeneration: The Singapore Malay eye study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6247-52.
 44. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:403-30.
 45. Neville C, Montgomery S, Silvestri G, McGowan A, Cardwell C, McEvoy C, et al. Dietary patterns and retinal vascular calibre in the Irish Nun Eye Study. *Ann Nutr Metab.* 2015;67:132-3.
 46. Sun H-P, Lin Y, Pan C-W. Iris color and associated pathological ocular complications: a review of epidemiologic studies. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(5):872-8.
 47. Fisher DE, Klein BEK, Wong TY, Rotter JI, Li X, Shrager S, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology.* 2016;123(6):1297-308.
 48. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106-16.
 49. Wolf-Schnurrbusch UEK, Rössli N, Weyermann E, Heldner MR, Höhne K, Wolf S. Ethnic Differences in Macular Pigment Density and Distribution. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):5.
 50. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(2):185-7.
 51. Joachim N, Mitchell P, Younan C, Burlutsky G, Cheng CY, Cheung CMG, et al. Ethnic

- variation in early age-related macular degeneration lesions between white Australians and Singaporean asians. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4421-9.
52. Ctori I, Huntjens B. The association between foveal morphology and macular pigment spatial distribution: An ethnicity study. *PLoS One.* 2017;12(1):1-13.
53. Ctori I. Ethnic differences in the spatial distribution of macular pigment and its association with foveal anatomy. City University London Division; 2016.
54. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(2):439-46.
55. Tang CY, Yip HS, Poon MY, Yau WL, Yap MKH. Macular pigment optical density in young Chinese adults. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24:586-93.
56. Iannaccone A, Mura M, Gallaher KT, Johnson EJ, Todd WA, Kenyon E, et al. Macular pigment optical density in the elderly: Findings in a large biracial midsouth population sample. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1458-65.
57. Raman R, Rajan R, Biswas S, Vaitheeswaran K, Sharma T. Macular Pigment Optical Density in a South Indian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7910-6.
58. Yu J, Johnson EJ, Shang F, Lim A, Zhou H, Cui L, et al. Measurement of Macular Pigment Optical Density in a Healthy Chinese Population Sample. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2106-11.
59. Raman R, Biswas S, Vaitheeswaran K, Sharma T. Macular pigment optical density in wet age-related macular degeneration among Indians. *Eye.* 2012;2686:1052-7.
60. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2711-9.
61. Huntjens B, Asaria TS, Dhanani S, Konstantakopoulou E, Ctori I. Macular pigment spatial profiles in South Asian and white subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1440-6.
62. Horie-Inoue K, Inoue S. Genomic aspects of age-related macular degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(2):263-75.
63. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. Vol. 84, *Clinical Genetics.* 2013. p. 160-6.
64. Black JR, Clark SJ. Age-related macular degeneration: Genome-wide association studies to translation. *Genet Med.* 2016;18(4):283-9.

65. Holliday EG, Smith A V, Cornes BK, Buitendijk GHS, Jensen RA, Sim X, et al. Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration: a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53830.
66. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3227-36.
67. Tariq A, Mahroo OA, Williams KM, Liew SHM, Beatty S, Gilbert CE, et al. The heritability of the ring-like distribution of macular pigment assessed in a twin study. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014;55(4):2214-9.
68. Yonova-Doing E, Hysi PG, Venturini C, Williams KM, Nag A, Beatty S, et al. Candidate gene study of macular response to supplemental lutein and zeaxanthin. *Exp Eye Res*. 2013;115:172-7.
69. Loane E, Nolan JM, McKay GJ, Beatty S. The association between macular pigment optical density and CFH, ARMS2, C2/BF, and C3 genotype. *Exp Eye Res*. 2011;93(5):592-8.
70. Cheung CMG, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med*. 2014;276(2):140-53.
71. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM. Age-related Macular Degeneration Is Associated with Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):404-9.
72. Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(3):459-66.
73. Davies NP, Morland AB. Color matching in diabetes: Optical density of the crystalline lens and macular pigments. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):281-9.
74. Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ, Qin J, Wang XD, Castaneda C, et al. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1555-62.
75. Scanlon G. Macular Pigment : Practical Implications for Optometric Practice in Preventative Health Care and Visual Performance Enhancement. Masters Thesis. Dublin Institute of Technology; 2011.
76. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas*. 2016;83:19-26.

77. Broekmans WMR, Berendschot TTJR, Klöpping-Ketelaars I a a, De Vries AJ, Goldbohm RA, Tijburg LBM, et al. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):595-603.
78. Rudnicka AR, Kapetanakis V V, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: Systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):85-93.e3.
79. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, et al. Risk Factors for Age-Related Maculopathy. *J Ophthalmol.* 2009;2009:1-39.
80. Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S, Sutan C, Delcourt C, Lacroux A, et al. Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: The POLA study. *Ann Epidemiol.* 2004;14(3):202-8.
81. Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, Panzica G. Gonadal hormones and retinal disorders: A review. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers; 2018. p. 66.
82. Kook Baek S, Hoon Lee Y. Female Hormone Factors Associated with Age-related Macular Degeneration in Menopausal Korean Women: KNHANES V. *Korean Ophthalmol Soc.* 2017;5858(99):1066-73.
83. Guymer Chong, E. W. RH. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 2006;184(9):455-8.
84. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Jie Jin Wang, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: The visual impairment project. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1455-62.
85. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(6):750-8.
86. Kirby ML, Beatty S, Loane E, Akkali MC, Connolly EE, Stack J, et al. A central dip in the macular pigment spatial profile is associated with age and smoking. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6722-8.
87. Rim TH, Cheng C-Y, Kim DW, Kim SS, Wong TY. A nationwide cohort study of cigarette smoking and risk of neovascular age-related macular degeneration in East Asian men. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(10):1367-73.
88. Abel Jr R. Degeneración macular asociada a la edad. En: *Medicina integrativa.* Elsevier; 2009. p. 896-905.

89. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye*. 2014;28(7):838-46.
90. Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A, Yuce A. Effects of cigarette smoking on choroidal and retinal thickness and ocular pulse amplitude. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34(3):217-21.
91. Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, Çelebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res*. 2014;39(5):504-11.
92. Sýzmaz S, Küçükerdönmez C, Pýnarcý EY, Karalezli A, Canan H, Yýlmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(5):601-4.
93. Woodell A, Rohrer B. A mechanistic review of cigarette smoke and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:301-7.
94. Maugeri G, D'Amico AG, Rasà DM, La Cognata V, Saccone S, Federico C, et al. Nicotine promotes blood retinal barrier damage in a model of human diabetic macular edema. *Toxicol Vitro*. 2017;44:182-9.
95. Raman R, Pal S, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural–urban India, Sankara Nethralaya Rural–Urban Age-related Macular degeneration study, Report No. 1. *Eye*. 2016;30:688-97.
96. Yu SS, Tang X, Ho Y-S, Chang RC-C, Chiu K. Links between the Brain and Retina: The Effects of Cigarette Smoking-Induced Age-Related Changes in Alzheimer's Disease and Macular Degeneration. *Front Neurol*. 2016;7:119.
97. Wu R. Smoking, Socioeconomic Factors, and Age-Related Cataract. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(8):1029.
98. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA*. 1996;276(14):1147-51.
99. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*. 1996;276(14):1141-6.
100. Delcourt C, Diaz J-L, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(8):1031.
101. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, SanGiovanni JP, Davis MD, et al. Ten-

- Year Follow-up of Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(3):272.
102. Myers CE, Klein BEK, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: The beaver dam eye study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1949-55.
 103. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM. Age-related macular degeneration and smoking: The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1193-6.
 104. Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M, Uyama M, Fujiwara NK, Ohno Y. Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(10):901-4.
 105. Smith W. Smoking and Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(12):1518.
 106. Abell RG, Hewitt AW, Andric M, Allen PL, Verma N. The use of heterochromatic flicker photometry to determine macular pigment optical density in a healthy Australian population. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(3).
 107. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. SENILE MACULAR DEGENERATION: A CASE-CONTROL STUDY. *Am J Epidemiol.* 1983;118(2):213-27.
 108. Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2224-32.
 109. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison R a, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye.* 2005;19(9):935-44.
 110. Pearson TA. Alcohol and Heart Disease. *Circulation.* 1996;94(11):3023-5.
 111. Chong EWT, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol Consumption and the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):707-715.e2.
 112. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(7):589-98.
 113. Saiz PA, Gonzalez MP, Jimenez L, Delgado Y, Liboreiro MJ, Granda B, et al. Consumo de alcohol, tabaco y otras drogas y rasgos de personalidad en jóvenes de enseñanza secundaria. *Adicciones.* 1999;11(3):209-20.

114. Far AC. El abuso de alcohol de los jóvenes en España. *Adicciones*. 2007;19(3):217-24.
115. Ruiz-Juan F, Ruiz-Risueño J. Variables predictoras de consumo de alcohol entre adolescentes españoles. *An Psicol*. 2011;27(2):350-9.
116. Ruiz-Juan F, de la Cruz-Sánchez E, García-Montes ME. Motivos para la práctica deportiva y su relación con el consumo de alcohol y tabaco en jóvenes españoles. *Salud Publica Mex*. 2009;51(6):496-504.
117. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol Res*. 2016;38(1):7-15.
118. Bloomfield KIM, Grittner U, Kramer S, Gmel G. Social Inequalities in Alcohol Consumption and Alcohol-Related Problems in the Study Countries of the Eu Concerted Action ' Gender , Culture and Alcohol Problems : a Multi-National Study '. *Soc Sci Med*. 2006;41(October):26-36.
119. Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol*. 2007;42(5):465-73.
120. Farke W, Anderson P. El consumo concentrado de alcohol en Europa. *Adicciones*. 2007;19(4):333-40.
121. Barquet LA. Epidemiología, etiopatogenia y factores de riesgo de la DMAE. *JANO*. 2003;LXIV(1468):308-10.
122. Adams MKM, Chong EW, Williamson E, Aung KZ, Makeyeva GA, Giles GG, et al. 20/20-Alcohol and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):289-98.
123. Cho E, Hankinson SE, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Speizer FE, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(5):681-8.
124. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, Alcohol Intake, Estrogen Use, and Age-related Macular Degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):79-87.
125. García-Montalvo IA, Matías-Pérez D. Componentes nutricionales y degeneración macular relacionada con la edad. *Nutr HospNutr Hosp*. 2015;3232(1):50-4.
126. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:439-46.
127. Reddy P, Gao X, Barnes R, Fairchild C, Boci K, Waycaster C, et al. The economic impact of blue-light filtering intraocular lenses on age-related macular degeneration

- associated with cataract surgery: a third-party payer's perspective. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(7):1311-8.
128. Hammond BR, Johnson BA, George ER. Oxidative photodegradation of ocular tissues: beneficial effects of filtering and exogenous antioxidants. *Exp Eye Res.* 2014;129:135-50.
129. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis.* 2016;22(August 2015):61-72.
130. Wu J, Seregard S, Algvere P V. Photochemical Damage of the Retina. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(5):461-81.
131. van Bommel WJM, van den Beld GJ. La iluminación en el trabajo: Efectos visuales y biológicos (traducción). Philips Lighting. 2004. 18 p.
132. Villegas-Pérez M. LIGHT EXPOSURE, LIPOFUSCIN AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION VILLEGAS-PÉREZ. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80(10):3-5.
133. Walsh K. UV radiation and the Eye. THE VISION CARE INSTITUTE. 2009. p. 7.
134. Roberts JE. Ultraviolet Radiation as a Risk Factor for Cataract and Macular Degeneration. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2011;37(4):246-9.
135. Wenzel AJ, Fuld K, Stringham JM. Light exposure and macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(1):306-9.
136. Carneiro Â, Andrade JP. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1-13.
137. Stenholm S, Head J, Aalto V, Kivimäki M, Kawachi I, Zins M, et al. Body mass index as a predictor of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: A multicohort study. *Int J Obes.* 2017;41(5):769-75.
138. Moeini H a, Masoudpour H, Ghanbari H. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:964-6.
139. Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):774.
140. Gopinath B, Liew G, Flood VM, Joachim N, Burlutsky G, Mitchell P. Combined influence of poor health behaviours on the prevalence and 15-year incidence of age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017;7(1):4359.
141. Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2. *Curr Opin Ophthalmol.*

- 2014;25(3):186-90.
142. Salgado LV, Vargas Hernández C. Medición de la absorbancia óptica de soluciones acuosas mediante la instrumentación virtual y el control. *Sci Tech Año XIX*. 2014;19(1):49-53.
 143. Walton HD. *Análisis Químico Instrumental Moderno*. Reverte; 2005. 389 p.
 144. Olsen ED. *Métodos ópticos de análisis*. Reverté; 1990. 678 p.
 145. Moreland JD. D, Robson AG. c, Kulikowski JJ. Macular pigment assessment using a colour monitor. *Color Res Appl*. 2001;26(SUPPL.):S261-3.
 146. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(3):315-47.
 147. Leung IY-F. Macular pigment: new clinical methods of detection and the role of carotenoids in age-related macular degeneration. *Optometry*. 2008;79:266-72.
 148. Bernstein PS, Delori FC, Richer S, van Kuijk FJM, Wenzel AJ. The value of measurement of macular carotenoid pigment optical densities and distributions in age-related macular degeneration and other retinal disorders. *Vision Res*. 2010;50(7):716-28.
 149. Brown PK, Wald G. Visual pigments in human and monkey retinas. *Nature*. 1963;200(4901):37-43.
 150. Bone RA, Sparrock JMB. Comparison of macular pigment densities in human eyes. *Vision Res*. 1971;11(10):1057-64.
 151. Stabell U, Stabell B. Variation in density of macular pigmentation and in short-wave cone sensitivity with eccentricity. *J Opt Soc Am*. 2008;70(6):706.
 152. Pease PL, Adams AJ, Nuccio E. Optical density of human macular pigment. *Vision Res*. 1987;27(5):705-10.
 153. Moreland JD, Robson AG, Soto Leon N, Kulikowski JJ. Macular pigment and the colour-specificity of visual evoked potentials. *Proceedings of the International Colour Vision Society*. *Vis Res*. 1998;38(21):3241-5.
 154. Moreland JD. D, Robson AG. c, Kulikowski JJ. Macular pigment assessment using a colour monitor. *Color Res Appl*. 2001;26:S261-3.
 155. Moreland JD. Macular pigment assessment by motion photometry. *Arch Biochem Biophys*. 2004;430(2):143-8.
 156. Beatty S, Koh H, Phil M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(2):115-34.

157. Snodderly DM, Mares J a., Wooten BR, Oxtan L, Gruber M, Ficek T. Macular Pigment Measurement by Heterochromatic Flicker Photometry in Older Subjects: The Carotenoids and Age-Related Eye Disease Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):531-8.
158. Pérez Vega C. *Visión, luz y color*. Vol. Chapter 3. 2006.
159. Canovas R, Cypel M, Farah ME, Belfort R. Pigmentos maculares. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72(6):839-44.
160. Obana A. Macular pigment and age-related macular degeneration. Vol. 64, *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology*. 2010. p. 409-15.
161. Huchzermeyer C, Schlomberg J, Welge-Lüssen U, Berendschot TTJM, Pokorny J, Kremers J. Macular pigment optical density measured by heterochromatic modulation photometry. *PLoS One*. 2014;9(10):e110521.
162. de Kinkelder R, van der Veen RLP, Verbaak FD, Faber DJ, van Leeuwen TG, Berendschot TTJM. Macular pigment optical density measurements: evaluation of a device using heterochromatic flicker photometry. *Eye (Lond)*. 2011;25(1):105-12.
163. Bone RA, Brener B, Gibert JC. Macular pigment, photopigments, and melanin: Distributions in young subjects determined by four-wavelength reflectometry. *Vision Res*. 2007;47(26):3259-68.
164. Avilés MAR. La acreditación de los comités de ética de la investigación Accreditation of Independent Ethics Committees. *Gac Sanit*. 2017;31(1):53-6.
165. Isaac DLC, de Ávila MP, Cialdini AP. Comparison of the original Amsler grid with the preferential hyperacuity perimeter for detecting choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):771-6.
166. Van Der Veen RLP, Berendschot TTJM, Hendrikse F, Carden D, Makridaki M, Murray IJ. A new desktop instrument for measuring macular pigment optical density based on a novel technique for setting flicker thresholds. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:127-37.
167. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Improving the repeatability of heterochromatic flicker photometry for measurement of macular pigment optical density. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(3):871-80.
168. Murray I. Measuring Macular Pigment. *Optician*. 2013;32-4.
169. Gierhart IDL, Barber CG, Mo US, Stuart M, Us FL. Macular pigment measurement device with data quality indexing feature. Patent : 8,876,293 B2. 2014;2(12).
170. Leon-sarmiento FE, Prada DG, Gutiérrez C. Pupila, pupilometría y pupilografía. *Acta*

- Neurol Colomb. 2008;24(4):188-97.
171. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud Volumen 1. Décima revisión. Washington; 2003.
 172. Rodríguez-Pulido FJ. Aplicación de técnicas de imagen para la evaluación de la madurez fenólica de semillas de uva. Sevilla; 2013.
 173. Berns RS. Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology. 3rd ed. Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology. Wiley; 2019. 247 p.
 174. Carleton Stevens Coon. The Races Of Europe. The Macmillan Company New York. 1939. 243-245 p.
 175. Mackey DA, Wilkinson CH, Kearns LS, Hewitt AW. Classification of iris colour: review and refinement of a classification schema. Clin Experiment Ophthalmol. 2011;39(5):462-71.
 176. Simionescu O, Grigore M, Furtunescu F, Minca D, Chitu V, Costache M. A Novel Iris Colour Classification Scale. Ann Res Rev Biol. 2014;4(15):2525-34.
 177. World Health Organization (WHO). Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva N°311. 2012.
 178. Miguel Angel Martínez-González , Ana García-Arellano, Estefanía Toledo, Jordi Salas-Salvadó, Pilar Buil-Cosiales, Dolores Corella, Maria Isabel Covas, Helmut Schröder, Fernando Arós, Enrique Gómez-Gracia, Miquel Fiol, Valentina Ruiz-Gutiérrez JL. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. PLoS ONE 7(8) e43134 <https://doi.org/10.1371/journal.pone0043134>. 2012;
 179. Montoya-Márquez JA. Tutorial para el análisis exploratorio de datos univariados con el programa informático Statistica v.8. Cienc y Mar. 2014;(54):67-74.
 180. Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Casanoves F, Di Rienzo JA, Robledo CW. Manual del Usuario de Infostat. 2008;
 181. Norman GR, Streiner DL. Bioestadística. Mosby/Doyma Libros; 1996. 260 p.
 182. Hair JF. Multivariate Data Analysis. Exploratory Data Analysis in Business and Economics. 2013. 231-313 p.
 183. Davison P, Akkali M, Loughman J, Scanlon G, Nolan J, Beatty S. Macular pigment: its associations with color discrimination and matching. Optom Vis Sci. 2011;88(7):816-22.

184. Obana A, Gohto Y, Moriyama T, Seto T, Sasano H, Okazaki S. Reliability of a commercially available heterochromatic flicker photometer, the MPS2, for measuring the macular pigment optical density of a Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;(0123456789):1-8.
185. Ozawa Y, Shigeno Y, Nagai N, Suzuki M, Kurihara T, Minami S, et al. Absolute and estimated values of macular pigment optical density in young and aged Asian participants with or without age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):1-6.
186. Miguel Porras Povedano y Aurora Llanos Méndez. Fotometría intermitente heterocromática para la detección del riesgo de degeneración macular asociada a la edad. Informe de síntesis de tecnología emergente. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. p. 56.
187. Najjar RP, Chiquet C, Teikari P, Cornut PL, Claustrat B, Denis P, et al. Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: Compensatory mechanisms? *PLoS One.* 2014;9(1):e85837.
188. Davey PG, Alvarez SD, Lee JY. Macular pigment optical density: Repeatability, intereye correlation, and effect of ocular dominance. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1671-8.
189. Rogério dos Santos Alves; Alex Soares de Souza et al. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Igarss* 2014. 2014;(1):1-5.
190. Abell RG, Hewitt AW, Andric M, Allen PL, Verma N. The use of heterochromatic flicker photometry to determine macular pigment optical density in a healthy Australian population. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(3):417-21.
191. Harper DGC. Some comments on the repeatability of measurements. *Ringigr Migr.* 1994;15(2):84-90.
192. Bartlett H, Stainer L, Singh S, Eperjesi F, Howells O. Clinical evaluation of the MPS 9000 Macular Pigment Screener. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(6):753-6.
193. Elizalde A LL. Repetibilidad y reproducibilidad de las medidas del espesor y curvatura corneal obtenidas mediante el Oculus Pentacam. *Cienc Tecnol para la Salud Vis y Ocul.* 2014;12(1):11.
194. Khan J. Age-Related Macular Degeneration - Etiology, Diagnosis and Management - A Glance at the Future. Lo Giudice G, editor. *Age-Related Macular Degeneration - Etiology, Diagnosis and Management - A Glance at the Future.* InTech; 2013.
195. Taylor WR, Chen JW, Meltzer H, Gennarelli TA, Kelbch C, Knowlton S, et al.

- Quantitative pupillometry, a new technology: normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. *J Neurosurg.* 2003;98(1):205-13.
196. Beatty J, Lucero-Wagoner B. The pupillary system. En: *Handbook of psychophysiology* (2nd ed). 2000. p. 142-62.
197. Adams R, Victor M RA. *Principles of neurology, fifth edition. Companion handbook.* McGraw-Hill, Health Professions Division; 1994. 517 p.
198. Casado I, M^a M, Froján X, M^a P, Olivares E, Miguel C, et al. Clinical implications of the use of pupil size as an index of psychological activity: A brief review. *Clínica y Salud.* 2013;24(2):95-101.
199. Dabbs JM. Testosterone and Pupillary Response to Auditory Sexual Stimuli. *Physiol Behav.* 1997;62(4):909-12.
200. Kim M, Barrett AM, Heilman KM. Lateral Asymmetries of Pupillary Responses. *Cortex.* 1998;34(5):753-62.
201. Elementos de la percepción ocular [Internet]. [citado 19 de julio de 2018]. Disponible en: <http://www6.uniovi.es/vision/intro/node13.html>
202. Galvis V, Tello A, Blanco O, Laiton AN, Duenas MR, Hidalgo PA. The ametropias: updated review for non-ophthalmologists physicians. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2017;74(2):150-61.
203. Scripsema NK, Hu D-N, Rosen RB. Lutein, Zeaxanthin, and meso-Zeaxanthin in the Clinical Management of Eye Disease. *J Ophthalmol.* 2015;2015:865179.
204. Lucas RJ, Peirson SN, Berson DM, Brown TM, Cooper HM, Czeisler CA, et al. Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends Neurosci.* 2014;37(1):1-9.
205. McDougal DH, Gamlin PD. The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex. *Vision Res.* 2010;50(1):72-87.
206. Winn B, Whitaker D, Elliott DB, Phillips NJ. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(3):1132-7.
207. Chua SYL, Ikram MK, Tan CS, Lee YS, Ni Y, Shirong C, et al. Relative contribution of risk factors for early-onset myopia in young Asian children. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):8101-7.
208. You QS, Wu LJ, Duan JL, Luo YX, Liu LJ, Li X, et al. Factors Associated with Myopia in School Children in China: The Beijing Childhood Eye Study. Baird P, editor. *PLoS One.* 2012;7(12):e52668.

209. Li SM, Li H, Li SY, Liu LR, Kang MT, Wang YP, et al. Time outdoors and myopia progression over 2 years in Chinese children: The anyang childhood eye study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4734-40.
210. Ditrendia. Informe ditrendia Mobile en España y en el Mundo 2017 - DITRENDIA. 2017;84.
211. Pan CW, Klein BEK, Cotch MF, Shrager S, Klein R, Folsom A, et al. Racial variations in the prevalence of refractive errors in the United States: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):1129-1138.e1.
212. Pan CW, Zheng YF, Anuar AR, Chew M, Gazzard G, Aung T, et al. Prevalence of refractive errors in a multiethnic Asian population: The singapore epidemiology of eye disease study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2590-8.
213. Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5579-83.
214. García-Lázaro S. Prevalencia refractiva en una población mediterránea española. *Gac Óptica.* 2010;(448):34-8.
215. Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1993;100(7):1009-13.
216. Carreras Matas B. Consideraciones sobre la senilidad y la biomorfosis del cristalino. Secretaría. Granada; 1980. 26 p.
217. Mapp AP, Ono H, Barbeito R. What does the dominant eye dominate? A brief and somewhat contentious review. *Percept Psychophys.* 2003;65(2):310-7.
218. Bourassa DC, McManus IC, Bryden MP. Handedness and eye-dominance: A meta-analysis of their relationship. *Laterality.* 1996;1(1):5-34.
219. Jiwnani G, Nisheeth S. Multi-modal Biometric Authentication using Fingerprint and Iris: a Review. *Int J Comput Sci Commun Networks.* 2011;5(2):115-9.
220. Diaz YM, Saornil MA, Almaraz A, Muñoz-Moreno MF, Garcia C, Sanz R. Iris color: Validation of a new classification and distribution in a Spanish population-based sample. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(4):686-9.
221. Mackey DA, Wilkinson CH, Kearns LS, Hewitt AW. Classification of iris colour: Review and refinement of a classification schema. Vol. 39, *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2011. p. 462-71.

222. Melgosa M, Rivas MJ, Gómez L, Hita E. Towards a colorimetric characterization of the human iris. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2000;20(3):252-60.
223. Vilaseca M, Mercadal R, Pujol J, Arjona M, de Lasarte M, Huertas R, et al. Characterization of the human iris spectral reflectance with a multispectral imaging system. *Appl Opt.* 2008;47(30):5622.
224. Real academia de la lengua española. *Diccionario de la lengua española.* 2018.
225. Carter EC, Schanda JD, Hirschler R, Jost S, Luo MR, Melgosa M, et al. CIE 015:2018 Colorimetry, 4th Edition. Vienna; 2018 oct.
226. Jose P, Alonso V. TALLER sobre EL COLOR y su MEDICIÓN.
227. Wang M, Xiao K, Wuergler S, Cheung V, Luo MR. Measuring human skin colour. *Final Progr Proc - IS T/SID Color Imaging Conf.* 2015;23rd(1 of 1):230-3.
228. Delcourt C, Souied E, Sanchez A, Bandello F. Development and validation of a risk score for age-related macular degeneration: The STARS questionnaire. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(14):6399-407.
229. Nolan JM, Stringham JM, Beatty S, Snodderly DM. Spatial profile of macular pigment and its relationship to foveal architecture. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):2134-42.
230. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, et al. Macular Pigment and Percentage of Body Fat. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2004;45(11):3940.
231. Kaplan LA, Lau JM, Stein EA. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. *Clin Physiol Biochem.* 1990;8(1):1-10.
232. Jaisankar D, Swaminathan G, Roy R, Kulothungan V, Sharma T, Raman R. Association of obesity and age-related macular degeneration in Indian population. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(7):976-83.
233. Colman GJ, Dave DM. Physical Activity and Health. *J Econ Lit.* 2013;12(1):1-30.
234. Loane E, Nolan JM, McKay GJ, Beatty S. The association between macular pigment optical density and CFH, ARMS2, C2/BF, and C3 genotype. *Exp Eye Res.* 2011;93(5):592-8.
235. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges : an approach for developing guidelines based on body mass index 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:694-701.
236. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and

- from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. *Obes Rev.* 2002;3(3):141-6.
237. Britton G, Liaaen-Jensen S (Synnøve), Pfander H (Hanspeter). *Carotenoids Volume 5: Nutrition and Health*. Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, editores. Birkhäuser; 2009.
238. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016;69(6):579-87.
239. Hammond J, Ciulla TA, Snodderly DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):47-50.
240. Abdel-Aal E-S, Akhtar H, Zaheer K, Ali R. Dietary Sources of Lutein and Zeaxanthin Carotenoids and Their Role in Eye Health. *Nutrients*. 2013;5(4):1169-85.
241. Broekmans WMR, Berendschot TTJM, Klöpping-Ketelaars IAA, de Vries AJ, Goldbohm RA, Tijburg LBM, et al. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):595-603.
242. Granada F, Olmedilla B, Blanco I, Rojas-Hidalgo E. Major fruit and vegetable contributors to the main serum carotenoids in the Spanish diet. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(4):246-50.
243. Olmedilla-Alonso B, Beltrán-De-Miguel B, Estévez-Santiago R, Cuadrado-Vives C. Markers of lutein and zeaxanthin status in two age groups of men and women: Dietary intake, serum concentrations, lipid profile and macular pigment optical density. *Nutr J*. 2014;13(1):1-11.
244. Ribaya-Mercado J, Blumberg JB. Función preventiva de luteína y zeaxantina [Internet]. 2004 [citado 28 de noviembre de 2018]. p. 23. Disponible en: <https://www.ncagr.gov/fooddrug/espanol/documents/LuteinayZeaxantina.pdf>
245. Olmedilla-Alonso B, Beltrán-De-Miguel B, Estévez-Santiago R, Cuadrado-Vives C. Markers of lutein and zeaxanthin status in two age groups of men and women: Dietary intake, serum concentrations, lipid profile and macular pigment optical density. *Nutr J*. 2014;13(1).
246. Estévez-Santiago R, Olmedilla-Alonso B, Beltrán-de-Miguel B, Cuadrado-Vives C. Lutein and zeaxanthin supplied by red/orange foods and fruits are more closely associated with macular pigment optical density than those from green vegetables in Spanish subjects. *Nutr Res*. 2016;36(11):1210-21.

247. Peter Anderson and Ben Baumberg. ALCOHOL IN EUROPE A PUBLIC HEALTH PERSPECTIVE.
248. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R. Smoking, Alcohol Intake, Estrogen Use, and Age-related Macular Degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):79-87.
249. Winn B, Whitaker D, Elliott DB, Phillips NJ. Factors Affecting Light-Adapted Pupil Size in Normal Human Subjects. 2018;35(3):1132-7.
250. Chalam K V, Khetpal V, Rusovici R, Balaiya S. A review: Role of ultraviolet radiation in age-related macular degeneration. Vol. 37, *Eye and Contact Lens.* 2011. p. 225-32.
251. Halbert JA, Silagy CA, Finucane PM, Withers RT, Hamdorf PA. Physical activity and cardiovascular risk factors: effect of advice from an exercise specialist in Australian general practice. *Med J Aust.* 2000;173(2):84-7.
252. World Health Organization. Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la Salud. WHO Library Cataloguing-in-Publication. 2010. 1-58 p.
253. Gopinath B, Liew G, Flood VM, Joachim N, Burlutsky G, Mitchell P. Combined influence of poor health behaviours on the prevalence and 15-year incidence of age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2017;7(1):4359.
254. Nolan JM, Feeney J, Kenny RA, Cronin H, O'Regan C, Savva GM, et al. Education is positively associated with macular pigment: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7855-61.
255. Mora J, Gélves Ó, Castro J, Roa D, Flórez S, Urbina JM. Diodos orgánicos emisores de luz (oleds) y sus bases tecnológicas [Organic Light Emitting Diodes (OLEDs) and their technological bases]. *Sci Tech.* 2011;(49):199-206.
256. Agarwal S, Goel D, Sharma A. Evaluation of the Factors which Contribute to the Ocular Complaints in Computer Users. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(2):331-5.
257. Carreras Matas B. Consideraciones sobre la senilidad y la biomorfosis del cristalino. Publicaciones de la Universidad de Granada; 1980.
258. Howells O, Eperjesi F, Bartlett H. Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2711-9.
259. Wolf-Schnurrbusch UEK, Rööslí N, Weyermann E, Heldner MR, Höhne K, Wolf S. Ethnic differences in macular pigment density and distribution. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3783-7.
260. Loughman J, Akkali MC, Beatty S, Scanlon G, Davison PA, O'Dwyer V, et al. The

- relationship between macular pigment and visual performance. *Vision Res.* 2010;50(13):1249-56.
261. Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, et al. Sunlight Exposure, Antioxidants, and Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(10):1396.
262. Raúl Rivero. Evolución de Internet en España [Internet]. [citado 24 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/imasd/docs/cursos/masterperiodismo/2002/rivero-master02-espana.html>
263. Suarez-berumen K, Davey P. Macular Pigments Optical Density : A Review of Techniques of Measurements and Factors Influencing their Levels. *JSM Ophthalmol.* 2014;2(3):1022.
264. Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S, Sutan C, Delcourt C, Lacroux A, et al. Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: The POLA study. *Ann Epidemiol.* 2004;14(3):202-8.
265. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.

VI ANEXOS

VII 1 Anexos material y método

Anexo 1

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Según lo establecido en el art. 8.2 de la Ley Básica 41/2002 Reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, el consentimiento escrito será necesario en los procedimientos de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos que se le apliquen al paciente y que vayan a ser utilizados en un proyecto docente y de investigación y que dicha actividad en ningún caso podrá comportar riesgo adicional para su salud.

1. Información sobre el estudio

Este estudio tiene como objetivo evaluar los factores de riesgo relacionados con la Degeneración Macular. Para ello se recogerán datos de consumo alimentario mediante cuestionario dietético y datos de hábitos de exposición a dispositivos electrónicos con fuentes de iluminación LED. Se valorará la densidad óptica de pigmentos macular mediante un campímetro MPS II. Esta técnica de uso en clínica no comporta riesgo para el paciente.

Los datos obtenidos serán custodiados siguiendo lo recogido en la Ley Básica 41/2002.

3 Consentimiento informado

Yo, D/D^a _____ con DNI _____

1. Manifiesto que decido libremente participar en esta investigación sobre pigmento macular.
2. Que la naturaleza y propósito de este estudio han sido explicados satisfactoriamente por el investigador y lo he discutido con él.
3. Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento.
4. Doy mi consentimiento de participación libre y voluntariamente.

Fdo.

Anexo 2

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD
 Dirección General de Investigación y Gestión del Conocimiento
 Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica en Andalucía

COMITÉ COORDINADOR DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ANDALUCÍA

D^a Soledad Márquez Calderón, secretaria del Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

CERTIFICA

Que este comité ha valorado el estudio de investigación titulado *Densidad de pigmento macular en una población sana: relación con factores de riesgo modificables y no modificables*, con código *DENPIGMA*, cuya investigadora principal (doctoranda) es D^a Marta García Romera y cuya directora de tesis es D^a Isabel Vicario Romero, por el procedimiento establecido por este comité en su reunión de 21 de junio de 2016 para los estudios de baja carga ética.

Y considera que:

El estudio no presenta problemas de aspecto ético, tratándose de una investigación que no realiza ninguna intervención con medicamentos o productos sanitarios en personas ni incluye el uso de información confidencial ni de muestras biológicas.

Según la información aportada en el manuscrito, el estudio no contraviene la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Por ello, el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, tras la valoración del citado documento, emite informe FAVORABLE desde el punto de vista ético.

Lo que firmo en Sevilla, a 28 de junio de 2017

Fdo. Soledad Márquez Calderón

1

Código Seguro De Verificación:	6vjds7jQha69tvcUCCQuSg==	Fecha	28/06/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Soledad Marquez Calderon		
Url De Verificación	https://wa058.juntadeandalucia.es/verifirma/coda/6vjds7jQha69tvcUCCQuSg=	Página	1/1



Anexo 3:

CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN A LUZ UV Y LEDS

- 1.- ¿Eres usuario de gafas de sol? (homologadas) nunca, siempre, los meses de verano (mayo y septiembre).
- 2.- Indica el número de horas que has pasado diariamente en la calle, al sol, en los últimos 4 meses.
- 3.- ¿Cuántas horas pasas viendo la televisión al día? Indica la marca y el modelo de tu tv.
- 4.- ¿Cuántas horas usas tu tablet al día? Indica marca y modelo de tu Tablet.
- 5.- ¿Cuántas horas pasas mirando la pantalla de tu portátil al día? Indica el modelo y la marca de tu portátil.
- 6.- ¿Cuántas horas pasas mirando tu ordenador de pantalla plana al día? Indica marca y modelo de la pantalla plana del ordenador que usas.
- 7.- ¿Cuántas horas al día pasas mirando tu móvil? Indica marca y modelo de tu móvil.
- 8.- ¿Cuántas horas al día dedicas a leer libros electrónicos? Indica la marca y el modelo del dispositivo que usas para leer libros electrónicos.
- 9.- Si eres consumidor de video-juegos, usas consolas psp, ps vita o similar? Indica cuantas horas diarias les dedicas. Indica marca y modelo de los dispositivos (o sus pantallas planas) que usas como soporte de video-juegos, consolas o similar.
- 10.- En tus dispositivos electrónicos de pantalla plana, ¿usas algún filtro de radiación de luz azul?

Anexo 4:

Cuestionario de hábitos de vida:

Nombre y apellidos

DNI:

Correo electrónico

Fecha de nacimiento

¿Eres diabético/a? ¿Cuántos años hace que lo diagnosticaron?

¿Tienes hipertensión arterial? ¿Cuántos años hace que lo diagnosticaron?

¿Tienes niveles altos de colesterol de forma habitual? ¿Cuántos años hace que lo diagnosticaron?

¿Tienes antecedentes familiares de degeneración macular?

Indica brevemente si presentas algún tipo de patología ocular

¿Cuál es la actividad principal que desarrolla a lo largo del día?

Indique el número de horas que dedica diariamente a esa actividad principal

¿Realiza algún deporte? ¿Qué deporte? Horas semanales que le dedica

Indique el número de horas que duerme al día

Tiempo empleado en el desayuno

Tiempo empleado en el almuerzo

Tiempo empleado en la cena

Exposición luz UV:

¿Eres usuario de gafas de sol? (homologadas) nunca, siempre, los meses de verano (mayo y septiembre)

Indica el número de horas que has pasado diariamente en la calle, al sol, en los últimos 4 meses.

Dietas

¿Sigue o ha seguido recientemente alguna dieta?

¿Ha variado últimamente sus hábitos alimenticios como consecuencia de algún problema médico o similar? No, para perder peso, por diabetes, por hipertensión, otras.

Si toma algún suplemento de vitaminas o minerales, indique cual.

Indique la frecuencia con que toma esos suplementos: Más de 6 meses/año. Entre 6 y 3 meses/año. Menos de 3 meses/año.

¿Cómo considera su ingesta de leche y productos lácteos? alta (2-3 productos/ día) suficiente (1 día) insuficiente (<1 día)

¿Qué tipo de lácteos consume habitualmente? Entera, semidesnatada, desnatada.

¿Cómo considera su ingesta de frutas? alta (2-3 d) suficiente (1 d) insuficiente (<1d)

¿Consume bebidas alcohólicas? ¿De qué tipo? Cerveza / vino, alta graduación, ambas. ¿Con qué frecuencia?

¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

Anexo 5:

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA (265)

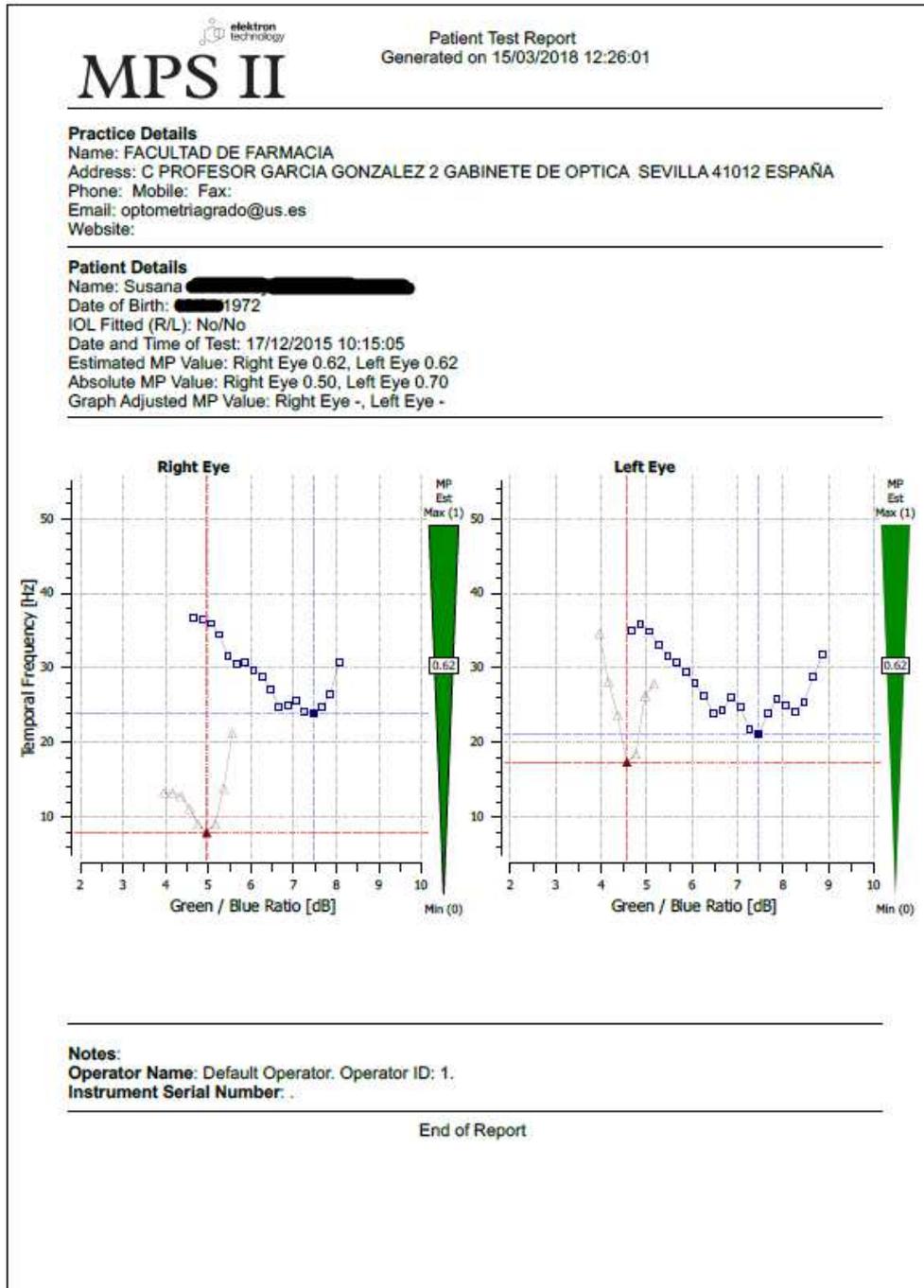
- 1.- ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? **Sí= 1 punto**
- 2.- Consume 4 o más cucharadas de aceite de oliva en total al día (incluido el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? **4 o más cucharadas = 1 punto**
- 3.- ¿Consume 2 o más raciones de verdura y hortalizas al día? (guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración 1 ración= 200g. **2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto.**
- 4.- ¿Consume 3 o más piezas de fruta (incluyendo zumo natural) al día? **3 o más al día = 1 punto**
- 5.- ¿Consume menos de 1 ración de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos al día? (ración 100-150g). **Menos de 1 al día = 1 punto**
- 6.- ¿Consume menos de 1 ración de mantequilla, margarina o nata al día? (porción individual 12g). **Menos de 1 al día = 1 punto**
- 7.- ¿Consume menos de 1 bebida carbonatada y/o azucarada (refrescos, colas, tónicas, bitter) al día)? **Menos de 1 al día = 1 punto**
- 8.- ¿Bebe usted vino? ¿Consume 7 o más vasos a la semana a la semana? **7 o más vasos a la semana = 1 punto**
- 9.- ¿Consume 3 o más raciones de legumbres a la semana? (1 plato o ración de 150g) **3 o más a la semana = 1 punto**
- 10.- ¿Consume 3 o más raciones de pescado-mariscos a la semana? (1 plato, pieza o ración: 100-150 g de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco). **3 o más a la semana = 1 punto**
- 11.- ¿Consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles menos de 2 veces a la semana? **Menos de dos a la semana = 1 punto**
- 12.- ¿Consume frutos secos 3 o más veces a la semana? (ración 30 g). **3 o más a la semana = 1 punto**
- 13.- ¿Consume usted preferente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100-150 g) **Si = 1 punto**
- 14.- ¿Consume 2 o más veces a la semana los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? **2 o más a la semana = 1 punto.**

La valoración de la encuesta nutricional de los 14 puntos para el estudio a la adherencia a la dieta mediterránea se hace considerando la clasificación recomendada por la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad): Puntuación: < 9 baja adherencia y ≥ 9 buena adherencia

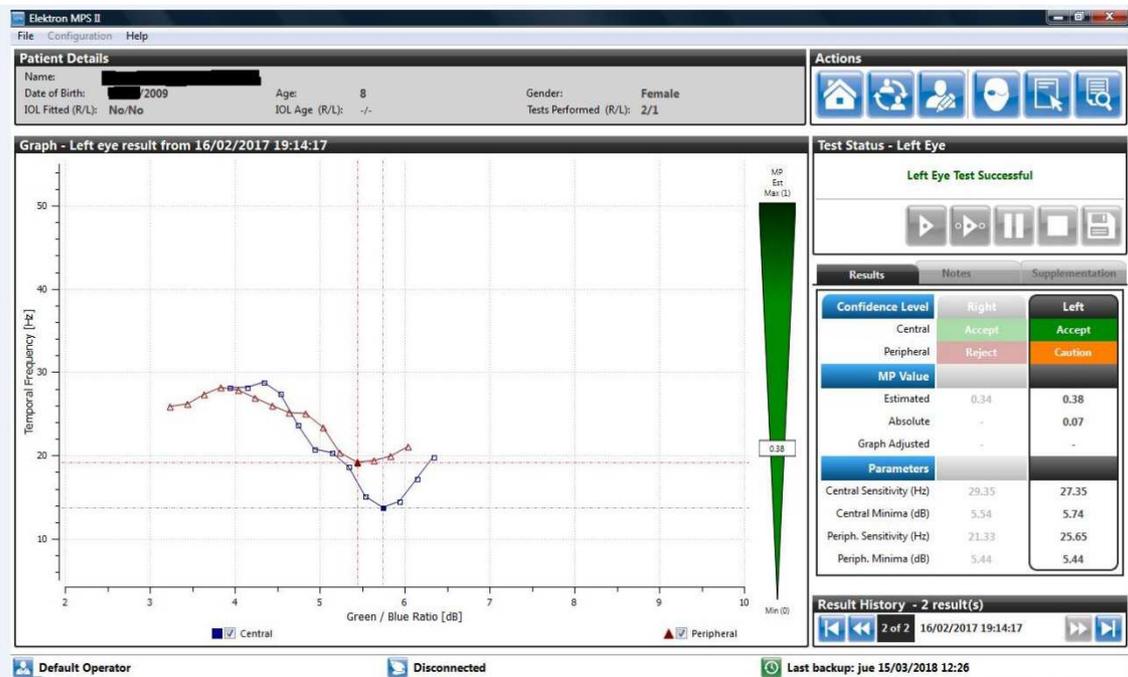
Fuente:

Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. (2012) A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. PLoS ONE 7(8): e43134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043134> (178)

Anexo 6:



Anexo 7:



VII 2 Anexos Capítulo 3

Anexo 8: Estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Carleton Coon (174).

Categorías	1 (n=10)				3 (n= 35)				4 (n= 38)				5 (n= 53)				6 (n= 81)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máy	Media	D.E.	Mín	Máy	Media	D.E.	Mín	Máy	Media	D.E.	Mín	Máy	Media	D.E.	Mín	Máy
a^*	1,82 ^a	0,8	0,55	3,28	5,34 ^b	2,5	1,46	12,45	11,94 ^c	2,5	5,89	15,52	14,22 ^d	1,7	9,32	17,31	15,28 ^d	1,8	9,20	20,76
b^*	3,84 ^a	2,0	1,33	7,27	11,03 ^b	4,4	2,73	19,18	19,34 ^c	2,3	13,22	24,20	20,77 ^c	2,9	13,73	26,23	18,55 ^c	3,5	6,58	25,29
L^*	50,60 ^a	7,0	34,42	59,07	43,27 ^b	6,6	27,39	54,02	33,85 ^c	6,5	21,25	47,84	32,23 ^c	7,0	17,38	48,47	25,14 ^d	6,9	7,74	54,92
C_{ab}^*	4,52 ^a	1,9	2,09	8,04	12,40 ^b	4,9	3,74	22,91	22,86 ^c	3,1	15,23	28,61	25,29 ^c	3,0	17,41	30,79	24,13 ^c	3,7	11,45	32,75
hab	59,18 ^a	12,8	29,79	73,55	63,00 ^b	6,2	39,38	73,09	58,73 ^{ac}	4,0	53,03	68,71	55,40 ^c	3,6	44,73	61,94	49,77 ^d	3,7	34,20	57,75
MCDM	5,69 ^a	0,9	4,22	7,20	7,28 ^b	1,1	4,84	9,50	6,90 ^b	1,3	4,14	10,11	6,03 ^a	1,1	4,27	9,21	4,76 ^d	1,0	2,65	7,03

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Tuckey, análisis de la varianza entre categorías (n= número de ojos analizados).

Anexo 9: Estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala de clasificación del color de iris según Mackey et al.(175)

Categorías	1 (n= 16)				2 (n= 9)				3 (n= 26)				5 (n= 4)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
a*	2,55 ^a	1,5	0,55	6,81	4,62 ^{ab}	1,4	3,32	7,21	6,78 ^b	2,9	1,46	13,17	9,30 ^c	1,8	7,38	11,14
b*	5,49 ^a	4,1	1,33	17,16	8,95 ^a	3,3	5,82	14,80	14,25 ^b	4,5	2,73	22,76	17,10 ^{bcd}	3,2	13,22	20,77
L*	50,56 ^a	5,8	34,42	59,07	40,70 ^{bc}	7,6	27,39	49,88	42,93 ^b	4,3	32,97	50,41	36,52 ^{bcd}	5,3	29,80	42,16
C*ab	6,29 ^a	4,2	2,09	18,52	10,20 ^a	3,1	7,12	16,45	15,91 ^b	5,2	3,74	26,44	19,56 ^{bc}	3,6	15,23	23,69
hab	60,33 ^{ab}	10,7	29,79	73,55	61,37 ^{ab}	4,0	54,89	64,83	64,35 ^b	6,1	39,38	73,09	61,60 ^{ab}	1,5	60,04	63,61
MCDM	6,28 ^{abc}	1,1	4,22	8,43	7,30 ^{cd}	0,9	6,18	8,90	7,75 ^d	1,3	4,84	10,11	6,57 ^{abc}	0,6	5,74	7,02

6 (n=25)				7 (n=25)				8 (n=62)				9 (n=50)			
Media	D.E.	Mín	Máx												
12,94 ^d	1,9	8,96	16,66	14,44 ^d	1,3	11,73	16,94	14,99 ^d	1,7	9,32	18,14	14,81 ^d	2,0	9,20	20,76
20,63 ^{cd}	2,8	16,82	26,23	20,70 ^d	2,3	15,21	24,29	20,54 ^{cd}	2,3	13,73	25,37	16,96 ^{bc}	3,5	6,58	25,29
33,84 ^{cd}	6,0	21,25	45,22	29,73 ^{de}	6,1	17,28	38,93	30,17 ^{de}	5,7	17,38	48,47	23,0 ^e	7,5	7,74	54,92
24,47 ^d	3,3	19,15	30,55	25,34 ^d	2,5	19,32	29,54	25,53 ^d	2,6	17,41	30,79	22,60 ^{cd}	3,8	11,45	32,75
58,09 ^{bc}	2,7	53,03	62,37	54,96 ^c	2,7	48,65	58,84	53,71 ^c	3,0	46,49	61,94	48,05 ^d	3,5	34,20	52,98
7,02 ^{bcd}	1,0	5,17	9,21	6,01 ^{ab}	1,0	4,27	7,78	5,43 ^{ae}	0,9	3,70	7,20	4,46 ^e	1,0	2,65	7,06

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Tuckey, análisis de la varianza entre categorías (n= número de ojos analizados).

Anexo 10: Estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la escala descriptiva de la clasificación del color de iris según Simionescu et al. (176).

Categorías	110 (n= 16)				111 (n= 9)				120 (n=8)				121 (n=7)				220 (n= 15)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
a*	2,70	1,3	0,55	5,12	4,00	1,7	1,57	6,81	4,32	2,1	1,46	6,92	6,19	1,4	3,67	7,56	10,02	2,7	5,89	14,89
b*	5,82	3,3	1,33	12,60	8,68	5,1	3,31	17,16	9,75	3,8	2,73	13,50	13,04	2,7	7,66	14,97	18,09	2,8	13,22	22,76
L*	49,90	6,1	34,42	59,07	46,22	5,7	35,01	52,89	42,08	5,1	32,97	48,41	43,01	4,5	36,87	49,42	36,17	5,7	27,39	47,84
C*ab	6,62	3,3	2,09	13,67	9,73	5,2	3,86	18,52	10,83	4,1	3,74	14,73	14,53	3,0	8,62	16,78	20,80	3,7	15,23	26,44
hab	60,79	10,7	29,79	73,55	62,51	6,4	52,45	70,00	63,23	10,3	39,38	73,09	64,63	1,2	63,30	66,51	61,64	3,5	54,96	68,71
MCDM	6,02	0,9	4,22	7,61	6,86	1,1	4,84	8,43	7,17	0,9	6,22	8,90	8,40	0,8	7,24	9,50	7,67	1,1	5,32	9,42

221 (n= 6)				230 (n=2)				320 (n=54)				321 (n=6)				330 (n=16)			
Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
9,86	1,3	8,08	11,14	12,91	0,3	12,71	13,10	14,08	2,1	9,32	17,31	14,29	1,4	13,06	16,94	15,04	0,9	13,11	16,59
18,68	1,7	16,22	20,77	18,23	1,2	17,39	19,07	21,00	2,3	15,21	25,37	21,85	1,8	19,34	24,11	21,13	2,4	16,40	26,23
40,69	2,6	38,28	45,26	24,33	4,4	21,25	27,41	32,77	5,3	18,14	45,53	33,98	7,6	26,03	48,47	30,09	7,3	17,28	45,22
21,23	2,1	18,23	23,69	22,46	0,8	21,88	23,05	25,38	2,8	19,32	30,79	26,19	2,1	23,44	29,54	26,06	2,1	21,78	30,55
62,56	1,1	60,73	63,71	54,76	2,4	53,03	56,49	56,20	2,6	50,81	61,94	56,82	1,8	54,88	59,05	54,22	3,4	48,65	61,77
8,08	1,3	6,53	10,11	6,30	0,8	5,73	6,87	6,13	0,9	4,55	9,21	6,18	0,9	5,02	7,41	6,31	1,2	4,27	8,57

420 (n= 9)				430 (n=44)				431 (n=3)				530 (n=22)			
Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
16,34	1,2	14,61	18,14	15,30	1,7	10,44	20,76	15,67	1,1	14,70	16,82	13,83	2,0	9,20	16,31
21,60	1,3	19,05	23,37	18,56	2,3	13,73	25,29	20,26	2,8	17,40	23,00	14,86	3,6	6,58	20,27
29,02	4,0	21,79	36,02	26,24	6,6	17,38	54,92	25,83	7,6	18,36	33,60	18,89	4,8	7,74	26,47
27,14	1,6	24,30	29,62	24,13	2,8	17,41	32,75	25,69	2,8	22,85	28,56	20,40	3,9	11,45	25,88
52,77	1,7	50,73	56,54	50,18	1,9	44,73	54,49	51,91	2,2	49,43	53,82	45,97	4,1	34,20	51,56
4,55	0,4	4,01	5,31	4,95	0,8	3,20	7,06	5,55	0,3	5,22	5,76	3,84	0,7	2,65	5,21

Anexo 11: Estadística descriptiva para las coordenadas CIELAB respecto a cada categoría de la clasificación del color de iris según Simionescu et al. (176).

Zona central.

Categorías	1 (n= 25)				2 (n=105)				3 (n= 87)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
<i>a</i> *	3,2 ^a	1,52	0,55	6,81	12,19 ^b	3,91	1,46	18,14	14,84 ^c	1,8	9,20	20,76
<i>b</i> *	6,8 ^a	4,15	1,33	17,16	19,16 ^b	4,2	2,73	25,37	18,15 ^b	3,4	6,58	26,23
<i>L</i> *	48,6 ^a	6,10	34,42	59,07	34,85 ^b	6,5	18,14	49,42	25,03 ^c	7,3	7,74	54,92
C*ab	7,7 ^a	4,27	2,09	18,52	22,85 ^b	5,5	3,74	30,79	23,55 ^b	3,6	11,45	32,75
hab	61,4 ^a	9,25	29,79	73,55	58,18 ^b	5,0	39,38	73,09	50,02 ^c	4,0	34,20	61,77
MCDM	6,3 ^a	1,04	4,22	8,43	6,56 ^a	1,4	4,01	10,11	4,97 ^b	1,2	2,65	8,57

Zona periférica.

Categorías	1 (n= 40)				2 (n= 23)				3 (n= 76)				4 (n= 56)				5 (n= 22)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
<i>a</i> *	3,93 ^a	1,9	0,55	7,56	10,23 ^b	2,4	5,89	14,89	14,30 ^{cd}	1,7	9,32	17,31	15,49 ^d	1,6	10,44	20,76	13,83 ^c	2,0	9,20	16,31
<i>b</i> *	8,51 ^a	4,5	1,33	17,16	18,25 ^b	2,4	13,22	22,76	21,09 ^c	2,3	15,21	26,23	19,14 ^{bc}	2,5	13,73	25,29	14,86 ^d	3,6	6,58	20,27
<i>L</i> *	46,30 ^a	6,3	32,97	59,07	36,32 ^b	6,4	21,25	47,84	32,30 ^c	6,0	17,28	48,47	26,67 ^d	6,3	17,38	54,92	18,89 ^e	4,8	7,74	26,47
C*ab	9,55 ^a	4,7	2,09	18,52	21,06 ^b	3,2	15,23	26,44	25,59 ^c	2,6	19,32	30,79	24,69 ^c	2,8	17,41	32,75	20,40 ^b	3,9	11,45	25,88
hab	62,34 ^a	8,6	29,79	73,55	61,28 ^a	3,6	53,03	68,71	55,83 ^b	2,8	48,65	61,94	50,69 ^c	2,1	44,73	56,54	45,97 ^d	4,1	34,20	51,56
MCDM	6,86 ^a	1,2	4,22	9,50	7,66 ^b	1,2	5,32	10,11	6,17 ^c	1,1	4,27	9,21	4,92 ^d	0,8	3,20	7,06	3,84 ^e	0,7	2,65	5,21

Según la presencia o no de manchas.

Categorías	0 (n= 186)				1 (n= 31)			
Variable	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx
<i>a</i> *	12,79 ^a	4,34	0,55	20,76	8,75 ^b	4,6	1,57	16,94
<i>b</i> *	17,68 ^a	5,3	1,33	26,23	15,27 ^b	6,1	3,31	24,11
<i>L</i> *	31,23 ^a	9,8	7,74	59,07	40,08 ^b	8,3	18,36	52,89
C*ab	22,00 ^a	6,5	2,09	32,75	17,77 ^b	7,5	3,86	29,54
hab	54,35 ^a	6,7	29,79	73,55	60,87 ^b	5,3	49,43	70,00
MCDM	5,68 ^a	1,4	2,65	9,42	7,19 ^b	1,4	4,84	10,11

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Tuckey, análisis de la varianza entre categorías (n= número de ojos analizados).

VII 3 Anexos Capítulo 4

Anexo 12: Valores estadísticos de la densidad óptica de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la escala de clasificación del color de iris de Carleton Coon (174).

Carleton	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
Ojos claros	1	10	0,41	0,14	0,24	0,67	0,39	0,29	0,53
Mezcla de azul con gris o verde o mezcla de verde con gris	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Presencia de mezclas de color por debajo del 50%	3	35	0,42	0,11	0,19	0,67	0,43	0,34	0,50
Presencia de mezclas de color con igual proporción	4	38	0,47	0,18	0,19	0,91	0,43	0,34	0,58
Ojos oscuros con algún otro color	5	53	0,39	0,12	0,10	0,67	0,43	0,29	0,48
Ojos marrones	6	81	0,44	0,16	0,05	0,86	0,43	0,34	0,55
Ojos claros	1	10	0,37 ^{ab}	0,13	0,22	0,60	0,34 ^{ab}	0,26	0,46
Mezcla de azul con gris o verde o mezcla de verde con gris	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Presencia de mezclas de color por debajo del 50%	3	25	0,36 ^a	0,12	0,12	0,60	0,36 ^a	0,31	0,46
Presencia de mezclas de color con igual proporción	4	38	0,44 ^b	0,17	0,02	0,84	0,46 ^b	0,31	0,55
Ojos oscuros con algún otro color	5	52	0,37 ^{ab}	0,13	0,12	0,74	0,39 ^{ab}	0,31	0,46
Ojos marrones	6	74	0,44 ^b	0,16	0,07	0,89	0,46 ^b	0,31	0,55

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 13: Valores estadísticos de la densidad óptica de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la clasificación de Mackey et al. (175).

Mackey	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	
Azul claro	1	16	0,41	0,16	0,19	0,67	0,39	0,29	0,53	
Azul oscuro	2	9	0,39	0,04	0,34	0,43	0,38	0,36	0,43	
Azul con anillo pupilar marrón	3	26	0,46	0,14	0,19	0,86	0,47	0,34	0,53	
Verde uniforme	4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Verde con anillo pupilar marrón	5	4	0,43	0,14	0,24	0,53	0,47	0,24	0,53	
Color central marrón y periférico verde	6	ESTIMADO	25	0,41	0,13	0,19	0,62	0,38	0,34	0,53
Marrón con algo de verde en la periferia	7	25	0,42	0,13	0,19	0,86	0,43	0,34	0,48	
Marrón claro	8	62	0,40	0,16	0,05	0,91	0,43	0,29	0,48	
Marrón oscuro	9	50	0,48	0,16	0,10	0,86	0,47	0,38	0,58	
Azul claro	1	14	0,35 ^a	0,13	0,17	0,60	0,31 ^a	0,26	0,46	
Azul oscuro	2	8	0,34 ^a	0,11	0,12	0,46	0,36 ^a	0,31	0,36	
Azul con anillo pupilar marrón	3	19	0,41 ^{ab}	0,14	0,22	0,60	0,41 ^{ab}	0,31	0,55	
Verde uniforme	4	-	-	-	-	-	-	-	-	
Verde con anillo pupilar marrón	5	ABSOLUTO	4	0,47 ^{ab}	0,14	0,31	0,66	0,46 ^{ab}	0,31	0,46
Color central marrón y periférico verde	6	25	0,38 ^a	0,14	0,02	0,70	0,36 ^a	0,31	0,46	
Marrón con algo de verde en la periferia	7	25	0,41 ^{ab}	0,15	0,12	0,74	0,41 ^{ab}	0,31	0,50	
Marrón claro	8	55	0,38 ^a	0,16	0,07	0,84	0,36 ^a	0,26	0,50	
Marrón oscuro	9	49	0,48 ^b	0,15	0,17	0,89	0,46 ^b	0,36	0,60	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 14: Valores estadísticos de la densidad óptica de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la clasificación de Simionescu et al. (176).

Zona periférica:

Color Iris Periférico	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
Azul / Gris	1	40	0,42	0,12	0,19	0,67	0,43	0,34	0,50
Verde	2	23	0,44	0,15	0,19	0,86	0,43	0,34	0,53
Mezcla de verde, marrón y amarillo	3	76	0,40	0,13	0,14	0,86	0,43	0,29	0,48
Marrón claro	4	56	0,44	0,18	0,05	0,91	0,43	0,34	0,58
Marrón Oscuro	5	22	0,50	0,17	0,24	0,86	0,51	0,38	0,58
Azul / Gris	1	30	0,37 ^a	0,13	0,12	0,60	0,36 ^a	0,26	0,46
Verde	2	23	0,40 ^{ab}	0,15	0,02	0,66	0,41 ^{ab}	0,31	0,55
Mezcla de verde, marrón y amarillo	3	73	0,38 ^a	0,14	0,07	0,74	0,41 ^a	0,31	0,46
Marrón claro	4	51	0,45 ^b	0,17	0,17	0,89	0,41 ^b	0,31	0,55
Marrón Oscuro	5	22	0,47 ^b	0,14	0,22	0,70	0,48 ^b	0,41	0,60

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Zona central:

Color Iris Central	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
Azul / Gris		25	0,43	0,13	0,19	0,67	0,43	0,34	0,53
Marrón claro	ESTIMADO	105	0,41	0,14	0,19	0,86	0,41	0,29	0,48
Marrón oscuro		87	0,46	0,17	0,05	0,91	0,43	0,34	0,58
Azul / Gris		18	0,36 ^a	0,12	0,17	0,60	0,36 ^a	0,26	0,46
Marrón claro	ABSOLUTO	101	0,38 ^a	0,15	0,02	0,74	0,36 ^a	0,31	0,46
Marrón oscuro		80	0,46 ^b	0,15	0,17	0,89	0,46 ^b	0,31	0,55

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 15: Valores estadísticos de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la nueva escala de clasificación del color de iris a partir de la modificación de la de Carleton Coon (174).

		DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
Ojos claros	1		10	0,41	0,14	0,24	0,67	0,39	0,29	0,53
Mezcla de color	2	ESTIMADO	125	0,43	0,15	0,10	0,91	0,43	0,34	0,53
Ojos marrones	3		82	0,43	0,16	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
Ojos claros	1	ABSOLUTO	10	0,37	0,13	0,22	0,60	0,34	0,26	0,46
Mezcla de color	2		114	0,40	0,15	0,02	0,84	0,41	0,31	0,50
Ojos marrones	3		75	0,43	0,16	0,07	0,89	0,46	0,31	0,55

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 16: Valores estadísticos de la densidad óptica de pigmento macular (DOPM) (estimados y absolutos) en función del color de iris, según la nueva escala de clasificación del color de iris a partir de la modificación de la de Mackey et al. (175).

	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
Azul claro	1	18	0,41	0,15	0,19	0,67	0,34	0,29	0,53
Azul oscuro, azul con anillo pupilar marrón y verde uniforme	2	33	0,45	0,13	0,19	0,86	0,43	0,38	0,48
Verde con anillo pupilar marrón	3	4	0,43	0,14	0,24	0,53	0,47	0,24	0,53
Marrón con periférico verde y marrón claro	4	112	0,41	0,15	0,05	0,91	0,43	0,29	0,48
Ojos marrones o negros	5	50	0,48	0,16	0,10	0,86	0,47	0,38	0,58
Azul claro	1	16	0,33 ^a	0,13	0,12	0,60	0,31	0,26	0,41
Azul oscuro, azul con anillo pupilar marrón y verde uniforme	2	25	0,40 ^{ab}	0,13	0,22	0,60	0,36	0,31	0,50
Verde con anillo pupilar marrón	3	4	0,47 ^{ab}	0,14	0,31	0,66	0,46	0,31	0,46
Marrón con periférico verde y marrón claro	4	105	0,39 ^a	0,15	0,02	0,84	0,41	0,31	0,50
Ojos marrones o negros	5	49	0,48 ^b	0,15	0,17	0,89	0,46	0,36	0,60

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 17: Valores estadísticos para la DOPM en función del valor del IMC para las poblaciones estudiadas, general, 1 jóvenes, 2 adultas. (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	IMC	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3		
General	Bajo peso		16	0,40	0,13	0,19	0,58	0,38	0,29	0,48		
	Peso normal		162	0,42	0,15	0,10	0,91	0,40	0,29	0,53		
	Pre-obesidad		68	0,41	0,14	0,10	0,72	0,43	0,29	0,48		
	Obesidad		12	0,44	0,18	0,10	0,67	0,43	0,34	0,53		
	Clase I		Estimado	8	0,45	0,32	0,05	0,86	0,53	0,05	0,62	
	Obesidad											
	Clase II											
	Obesidad											
	Clase III		Absoluto	2	0,24	0,07	0,19	0,29	0,24	0,19	0,29	
	Obesidad											
	1		Bajo peso		16	0,37	0,16	0,12	0,60	0,39	0,22	0,50
			Peso normal		153	0,40	0,16	0,02	0,89	0,41	0,26	0,50
			Pre-obesidad		59	0,42	0,14	0,07	0,74	0,41	0,31	0,50
			Obesidad		10	0,42	0,21	0,02	0,74	0,44	0,26	0,55
Clase I		Absoluto	6		0,55	0,18	0,36	0,79	0,53	0,36	0,70	
Obesidad												
Clase II												
Obesidad												
Clase III		Absoluto	2		0,24	0,10	0,17	0,31	0,24	0,17	0,31	
Obesidad												
2		Bajo peso			10	0,35 ^{ab}	0,14	0,19	0,58	0,32 ^{ab}	0,29	0,38
		Peso normal			106	0,39 ^{abc}	0,15	0,10	0,86	0,38 ^{abc}	0,29	0,48
		Pre-obesidad			22	0,40 ^{abc}	0,14	0,14	0,62	0,43 ^{abc}	0,24	0,53
		Obesidad			4	0,37 ^{abc}	0,27	0,10	0,67	0,36 ^{abc}	0,10	0,53
	Clase I	Estimado		6	0,48 ^c	0,07	0,38	0,58	0,48 ^c	0,43	0,53	
	Bajo peso											
	Peso normal											
	Pre-obesidad											
	Obesidad	Absoluto		8	0,47 ^{bc}	0,13	0,34	0,67	0,43 ^{bc}	0,36	0,48	
	Clase I											
	Obesidad	Absoluto		8	0,45 ^{abc}	0,32	0,05	0,86	0,53 ^{abc}	0,05	0,62	
	Clase II											
	Obesidad	Absoluto		2	0,24 ^a	0,07	0,19	0,29	0,24 ^a	0,19	0,29	
	Clase III											
1	Bajo peso		10	0,30 ^a	0,16	0,12	0,60	0,27 ^a	0,17	0,36		
	Peso normal		104	0,37 ^a	0,15	0,02	0,74	0,36 ^a	0,26	0,46		
	Pre-obesidad		20	0,39 ^{ab}	0,13	0,12	0,60	0,39 ^{ab}	0,31	0,50		
	Obesidad		4	0,42 ^{ab}	0,31	0,02	0,74	0,46 ^{ab}	0,02	0,55		
	Clase I		Absoluto	6	0,48 ^b	0,05	0,41	0,55	0,48 ^b	0,46	0,50	
	Bajo peso											
	Peso normal											
	Pre-obesidad											
	Obesidad		Absoluto	49	0,45 ^{ab}	0,17	0,17	0,89	0,46 ^{ab}	0,31	0,55	
	Clase II											
	Obesidad		Absoluto	39	0,43 ^{ab}	0,14	0,07	0,74	0,41 ^{ab}	0,36	0,55	
	Clase I											
	Obesidad		Absoluto	6	0,42 ^{ab}	0,15	0,22	0,60	0,44 ^{ab}	0,26	0,55	
	Clase I											
Obesidad	Absoluto	6	0,55 ^b	0,18	0,36	0,79	0,53 ^b	0,36	0,70			
Clase II												
Obesidad	Absoluto	2	0,24 ^a	0,10	0,17	0,31	0,24 ^a	0,17	0,31			
Clase III												

Valores de medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 18: Valores estadísticos de la densidad de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) en función de la adherencia a la dieta mediterránea (ADM), con valoración <9 baja, ≥9 buena, para las poblaciones estudiadas, general, 1 jóvenes, 2 adultas, (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	ADM	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
General	Baja	Estimado	127	0,41	0,15	0,10	0,91	0,38	0,29	0,50
		Absoluto	124	0,40	0,16	0,02	0,84	0,41	0,26	0,50
	Alta	Estimado	143	0,43	0,16	0,05	0,86	0,43	0,29	0,53
		Absoluto	126	0,40	0,16	0,02	0,89	0,41	0,31	0,50
1	Baja	Estimado	75	0,38	0,14	0,10	0,72	0,38	0,29	0,48
		Absoluto	73	0,37	0,15	0,02	0,74	0,36	0,26	0,50
	Alta	Estimado	73	0,40	0,15	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48
		Absoluto	72	0,37	0,15	0,02	0,74	0,36	0,26	0,46
2	Baja	Estimado	52	0,44	0,15	0,19	0,91	0,43	0,34	0,53
		Absoluto	51	0,45	0,17	0,07	0,84	0,46	0,36	0,55
	Alta	Estimado	70	0,45	0,17	0,05	0,86	0,43	0,34	0,58
		Absoluto	54	0,45	0,16	0,17	0,89	0,44	0,31	0,60

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando valores medios de DOPM con baja y alta adherencia a la dieta mediterránea.

Anexo 19: Valores estadísticos de la densidad de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) en función del consumo diario de verduras y hortalizas (V&H), para las poblaciones estudiadas, general, 1 jóvenes, 2 adultas (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	Consumo diario V&H	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3
General	No	Estimado	116	0,41	0,16	0,10	0,91	0,38	0,29	0,48
	Si		156	0,43	0,15	0,05	0,86	0,43	0,31	0,53
	No	Absoluto	113	0,39	0,16	0,02	0,84	0,36	0,26	0,50
	Si		139	0,42	0,15	0,02	0,89	0,41	0,31	0,50
1	No	Estimado	78	0,38 ^a	0,14	0,10	0,86	0,37 ^a	0,29	0,43
	Si		70	0,41 ^{ab}	0,15	0,10	0,86	0,41 ^{ab}	0,29	0,53
2	No		38	0,47 ^b	0,18	0,10	0,91	0,46 ^b	0,34	0,62
	Si		86	0,44 ^b	0,16	0,05	0,86	0,43 ^b	0,34	0,53
1	No	Absoluto	77	0,36 ^a	0,15	0,02	0,70	0,36 ^a	0,26	0,46
	Si		68	0,38 ^{ab}	0,15	0,02	0,74	0,41 ^{ab}	0,26	0,50
2	No		36	0,45 ^b	0,18	0,07	0,84	0,46 ^b	0,31	0,55
	Si		71	0,45 ^b	0,15	0,17	0,89	0,46 ^b	0,36	0,55

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando valores medios de DOPM en función del consumo diario de verduras y hortalizas.

Anexo 20: Valores estadísticos de la densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del consumo diario de fruta (F), para las poblaciones estudiadas, jóvenes (1) y adultas (2). (n expresa el número de ojos estudiados).

Poblaciones	Consumo de Fruta	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
General	No	Estimado	179	0,41	0,16	0,10	0,91	0,38	0,29	0,53
	Si		93	0,43	0,15	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
	No	Absoluto	172	0,39	0,16	0,02	0,84	0,36	0,31	0,50
	Si		80	0,43	0,15	0,12	0,89	0,46	0,31	0,50
1	No	Estimado	115	0,37 ^a	0,14	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,48
1	Si		33	0,45 ^b	0,14	0,24	0,86	0,43 ^b	0,34	0,53
2	No		64	0,48 ^b	0,16	0,10	0,91	0,48 ^b	0,38	0,58
2	Si		60	0,42 ^{ab}	0,16	0,05	0,77	0,43 ^{ab}	0,29	0,53
1	No	Absoluto	112	0,36 ^a	0,15	0,02	0,74	0,36 ^a	0,26	0,46
1	Si		33	0,43 ^b	0,13	0,12	0,74	0,46 ^b	0,36	0,50
2	No		60	0,46 ^b	0,15	0,07	0,84	0,46 ^b	0,36	0,55
2	Si		47	0,43 ^b	0,17	0,17	0,89	0,41 ^b	0,26	0,55

Medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 21: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimado y absoluto) en función de la ingesta diaria de fruta, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes (1) y adultas (2), donde; insuficiente (<1 pieza / día) =0, suficiente (1 pieza / día) =1 y alta (2 - 3 piezas / día) =2. (n expresa el número de ojos estudiados).

Población	Ingesta Fruta	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
General	0		62	0,43 ^a	0,17	0,02	0,84	0,41 ^a	0,31	0,55
	1	Absoluto	118	0,37 ^b	0,15	0,02	0,74	0,36 ^b	0,26	0,46
	2		66	0,43 ^a	0,15	0,07	0,89	0,44 ^a	0,36	0,50
	0	Estimado	65	0,44 ^a	0,18	0,10	0,91	0,43 ^a	0,34	0,58
	1		122	0,39 ^b	0,15	0,05	0,86	0,38 ^b	0,29	0,48
	2		81	0,44 ^a	0,15	0,10	0,86	0,43 ^a	0,34	0,53
1	0	Absoluto	46	0,39 ^{ab}	0,16	0,02	0,74	0,36 ^{ab}	0,31	0,55
	1		75	0,34 ^a	0,14	0,02	0,74	0,31 ^a	0,22	0,46
	2		17	0,45 ^b	0,12	0,12	0,60	0,46 ^b	0,41	0,55
	0	Estimado	47	0,40 ^{ab}	0,16	0,10	0,72	0,38 ^{ab}	0,29	0,53
	1		76	0,36 ^a	0,14	0,12	0,86	0,34 ^a	0,29	0,43
	2		19	0,46 ^b	0,12	0,29	0,72	0,43 ^b	0,36	0,58
2	0	Absoluto	16	0,55 ^a	0,14	0,31	0,84	0,55 ^a	0,41	0,60
	1		43	0,43 ^b	0,15	0,17	0,74	0,41 ^b	0,31	0,55
	2		49	0,43 ^b	0,16	0,07	0,89	0,41 ^b	0,36	0,50
	0	Estimado	18	0,56 ^a	0,17	0,34	0,91	0,55 ^a	0,43	0,67
	1		46	0,43 ^b	0,15	0,05	0,70	0,43 ^b	0,34	0,53
	2		62	0,43 ^b	0,16	0,10	0,86	0,43 ^b	0,34	0,53

Medias y medianas con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 22: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función de la presencia de hábito tabáquico, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes (1), adultas (2). (n expresa número de ojos estudiados).

Población	Fuma	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3	
General	No	Absoluto	235	0,41	0,16	0,02	0,89	0,41	0,31	0,50	
	Si		11	0,36	0,12	0,22	0,60	0,31	0,26	0,41	
	No	Estimado	256	0,42	0,16	0,05	0,91	0,43	0,29	0,53	
	SI		12	0,38	0,12	0,24	0,67	0,34	0,29	0,38	
	1	NO	Absoluto	132	0,37	0,15	0,02	0,74	0,36	0,26	0,46
		SI		6	0,31	0,05	0,22	0,36	0,31	0,31	0,36
NO		Estimado	136	0,39	0,15	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48	
SI			6	0,33	0,03	0,29	0,38	0,34	0,29	0,34	
2	NO	Absoluto	103	0,45	0,16	0,07	0,89	0,46	0,36	0,55	
	SI		5	0,42	0,16	0,26	0,60	0,41	0,26	0,55	
	NO	Estimado	120	0,45	0,16	0,05	0,91	0,43	0,34	0,58	
	SI		6	0,44	0,15	0,24	0,67	0,43	0,34	0,50	

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 23: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del consumo de bebidas alcohólicas, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n representa el número de ojos analizado).

Población	Tipo de bebida	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
General	No bebe	Estimado	110	0,42	0,17	0,10	0,91	0,43	0,29	0,53
	Vino/Cerveza		86	0,43	0,15	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
	Licores		24	0,38	0,10	0,19	0,62	0,34	0,29	0,43
	Ambas		48	0,41	0,17	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48
	No bebe	Absoluto	98	0,40	0,17	0,02	0,84	0,41	0,31	0,50
	Vino/Cerveza		77	0,43	0,15	0,07	0,89	0,41	0,31	0,50
	Licores		24	0,34	0,13	0,12	0,55	0,31	0,22	0,46
	Ambas		47	0,40	0,16	0,02	0,74	0,36	0,31	0,50
1	No bebe	Estimado	54	0,38	0,16	0,10	0,72	0,38	0,24	0,48
	Vino/Cerveza		18	0,42	0,11	0,24	0,58	0,43	0,34	0,53
	Licores		24	0,38	0,10	0,19	0,62	0,34	0,29	0,43
	Ambas		46	0,39	0,16	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48
	No bebe	Absoluto	51	0,37	0,17	0,02	0,74	0,36	0,22	0,50
	Vino/Cerveza		18	0,38	0,12	0,22	0,66	0,34	0,31	0,46
	Licores		24	0,34	0,13	0,12	0,55	0,31	0,22	0,46
	Ambas		45	0,39	0,15	0,02	0,74	0,36	0,31	0,46
2	No bebe	Estimado	56	0,45	0,16	0,10	0,91	0,43	0,34	0,53
	Vino/Cerveza		68	0,44	0,16	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53
	Ambas		2	0,70	0,04	0,67	0,72	0,70	0,67	0,72
	No bebe	Absoluto	47	0,44	0,16	0,17	0,84	0,46	0,31	0,55
	Vino/Cerveza		59	0,44	0,15	0,07	0,89	0,41	0,36	0,55
	Ambas		2	0,68	0,04	0,65	0,70	0,68	0,65	0,70

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 24: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función de la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2. (n expresa el número de ojos estudiados).

Poblaciones	Frecuencia de consumo	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	
General	2 ó más/día	Estimado	112	0,41	0,17	0,05	0,91	0,40	0,29	0,53	
	>7días		24	0,42	0,10	0,19	0,58	0,43	0,36	0,48	
	1 cada dos días		34	0,44	0,17	0,19	0,86	0,43	0,31	0,58	
	Fines de Semana		67	0,42	0,16	0,10	0,86	0,38	0,29	0,53	
	>7días		31	0,41	0,11	0,29	0,86	0,38	0,34	0,48	
	2 ó más/día		Absoluto	98	0,40	0,17	0,02	0,84	0,41	0,31	0,50
	>7días			24	0,43	0,10	0,26	0,60	0,41	0,36	0,50
	1 cada dos días			29	0,40	0,17	0,07	0,74	0,36	0,26	0,50
	Fines de Semana			66	0,41	0,17	0,02	0,89	0,41	0,31	0,50
	>7días			29	0,38	0,13	0,17	0,70	0,36	0,26	0,46
2 ó más/día	Estimado	54		0,38	0,16	0,10	0,72	0,38	0,24	0,48	
1 cada dos días		12		0,38	0,16	0,24	0,70	0,33	0,24	0,43	
Fines de Semana		51		0,40	0,14	0,10	0,86	0,38	0,29	0,48	
>7días		25		0,40	0,12	0,29	0,86	0,38	0,34	0,43	
2 ó más/día		Absoluto		51	0,37	0,17	0,02	0,74	0,36	0,22	0,50
1 cada dos días			12	0,37	0,14	0,22	0,70	0,34	0,26	0,41	
Fines de Semana			50	0,38	0,15	0,02	0,74	0,41	0,31	0,46	
>7días			25	0,36	0,13	0,17	0,70	0,31	0,26	0,46	
2 ó más/día			Estimado	58	0,43	0,18	0,05	0,91	0,43	0,29	0,53
1/día				24	0,42	0,10	0,19	0,58	0,43	0,36	0,48
1 cada dos días	22			0,48	0,16	0,19	0,86	0,48	0,38	0,58	
Fines de Semana	16			0,50	0,19	0,19	0,72	0,55	0,34	0,67	
>7días	6			0,43	0,07	0,34	0,53	0,43	0,38	0,48	
2 ó más/día	Absoluto			47	0,43	0,16	0,17	0,84	0,41	0,31	0,55
>7días		24		0,43	0,10	0,26	0,60	0,41	0,36	0,50	
1 cada dos días		17		0,43	0,19	0,07	0,74	0,41	0,36	0,60	
Fines de Semana		16		0,52	0,19	0,22	0,89	0,53	0,26	0,65	
>7días		4		0,47	0,06	0,41	0,55	0,46	0,41	0,46	

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 25: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular DOPM (estimada y absoluta) del uso de filtro UV en gafas de sol homologadas, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n= número de ojos).

Población	Uso gafa de sol	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	
General	Meses de verano	Estimado	36	0,37	0,15	0,10	0,86	0,38	0,29	0,43	
			27	0,47	0,14	0,24	0,86	0,48	0,38	0,53	
			88	0,44	0,17	0,05	0,86	0,43	0,34	0,53	
	Nunca	Absoluto	35	0,37	0,16	0,02	0,70	0,41	0,22	0,46	
			23	0,44	0,11	0,22	0,70	0,46	0,36	0,55	
			83	0,44	0,17	0,12	0,89	0,46	0,31	0,55	
	1	Meses de verano	Estimado	26	0,37	0,16	0,10	0,86	0,34	0,29	0,48
				13	0,47	0,13	0,29	0,70	0,43	0,38	0,58
				50	0,42	0,16	0,12	0,86	0,38	0,29	0,53
Nunca		Absoluto	26	0,34	0,18	0,02	0,70	0,36	0,22	0,46	
			12	0,45	0,11	0,31	0,70	0,44	0,36	0,50	
			49	0,39	0,16	0,12	0,74	0,36	0,31	0,55	
2		Meses de verano	Estimado	10	0,39	0,12	0,10	0,58	0,41	0,38	0,43
				14	0,47	0,15	0,24	0,86	0,48	0,38	0,53
				38	0,47	0,18	0,05	0,72	0,48	0,38	0,62
	Nunca	Absoluto	9	0,43	0,08	0,26	0,50	0,41	0,41	0,50	
			11	0,43	0,11	0,22	0,60	0,46	0,36	0,55	
			34	0,51	0,15	0,17	0,89	0,50	0,41	0,60	

Valores de media y mediana no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 26: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del tiempo diario de exposición a luz solar (UV), expresado en horas / día, (1 hora 30 minutos (1') – 2 horas 30 minutos (2')). Para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n expresa número de ojos estudiados).

Población	Exposición luz solar	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3	
General	≤1	Estimado	42	0,38 ^a	0,16	0,10	0,72	0,38 ^a	0,24	0,48	
	1'-2'		62	0,42 ^{ab}	0,13	0,19	0,86	0,38 ^{ab}	0,34	0,48	
	≥3		63	0,46 ^b	0,18	0,05	0,86	0,43 ^b	0,34	0,58	
	≤1	Absoluto	40	0,39	0,18	0,02	0,89	0,36	0,26	0,50	
	1'-2'		57	0,41	0,14	0,12	0,74	0,41	0,36	0,50	
	≥3		60	0,43	0,16	0,12	0,74	0,46	0,31	0,55	
	1	≤1	Estimado	16	0,29 ^a	0,12	0,10	0,48	0,29 ^a	0,19	0,34
		1'-2'		32	0,40 ^b	0,14	0,19	0,86	0,38 ^b	0,29	0,48
		≥3		47	0,45 ^b	0,16	0,14	0,86	0,43 ^b	0,34	0,53
≤1		Absoluto	16	0,27 ^a	0,13	0,02	0,55	0,29 ^a	0,19	0,36	
1'-2'			31	0,39 ^b	0,14	0,12	0,74	0,41 ^b	0,31	0,46	
≥3			46	0,42 ^b	0,17	0,12	0,74	0,46 ^b	0,26	0,55	
2	≤1	Estimado	26	0,43	0,16	0,10	0,72	0,43	0,34	0,53	
	1'-2'		30	0,45	0,12	0,24	0,72	0,45	0,38	0,50	
	≥3		16	0,49	0,23	0,05	0,86	0,53	0,34	0,67	
	≤1	Absoluto	24	0,48	0,15	0,17	0,89	0,48	0,36	0,50	
	1'-2'		26	0,44	0,14	0,17	0,74	0,41	0,36	0,50	
	≥3		14	0,49	0,13	0,22	0,70	0,53	0,41	0,60	

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis, comparando tiempo de exposición a luz solar para cada población.

Anexo 27: Valores estadísticos de densidad de pigmento macular DOPM (estimados y absolutos) en función del tiempo de actividad física (Act. Fis) expresado en horas/semanales, para las poblaciones estudiadas, general, jóvenes: 1 y adultas: 2 (n hace referencia al número de ojos estudiados).

Población	Act. Fis	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
General	No realiza	Estimado	107	0,38 ^a	0,16	0,05	0,72	0,36 ^a	0,29	0,48
	<2h/s		26	0,40 ^{ab}	0,14	0,19	0,72	0,38 ^{ab}	0,29	0,48
	3-6h/s		91	0,43 ^b	0,14	0,10	0,91	0,43 ^b	0,34	0,50
	≥7h/s		44	0,50 ^c	0,16	0,19	0,86	0,53 ^c	0,38	0,58
	No realiza	Absoluto	102	0,38 ^a	0,16	0,02	0,74	0,36 ^a	0,26	0,50
	<2h/s		24	0,43 ^{ab}	0,17	0,02	0,89	0,44 ^{ab}	0,36	0,50
	3-6h/s		80	0,41 ^{ab}	0,16	0,07	0,84	0,41 ^{ab}	0,31	0,50
	≥7h/s		40	0,45 ^b	0,14	0,17	0,74	0,46 ^b	0,36	0,55
1	No realiza	Estimado	77	0,36 ^a	0,15	0,10	0,72	0,34 ^a	0,29	0,43
	<2h/s		8	0,40 ^{ab}	0,15	0,19	0,62	0,38 ^{ab}	0,29	0,43
	3-6h/s		37	0,39 ^a	0,09	0,24	0,53	0,38 ^a	0,34	0,43
	≥7h/s		20	0,51 ^b	0,17	0,19	0,86	0,51 ^b	0,38	0,58
	No realiza	Absoluto	76	0,35	0,16	0,02	0,74	0,36	0,22	0,46
	<2h/s		8	0,37	0,16	0,02	0,55	0,41	0,31	0,46
	3-6h/s		34	0,35	0,12	0,12	0,66	0,36	0,26	0,46
	≥7h/s		20	0,46	0,16	0,17	0,74	0,44	0,31	0,55
2	No realiza	Estimado	30	0,42	0,18	0,05	0,72	0,41	0,34	0,53
	<2h/s		18	0,40	0,14	0,19	0,72	0,41	0,29	0,48
	3-6h/s		54	0,46	0,16	0,10	0,91	0,43	0,34	0,58
	≥7h/s		24	0,49	0,15	0,19	0,86	0,53	0,38	0,58
	No realiza	Absoluto	26	0,44	0,14	0,17	0,70	0,44	0,31	0,55
	<2h/s		16	0,45	0,18	0,17	0,89	0,46	0,36	0,50
	3-6h/s		46	0,45	0,18	0,07	0,84	0,41	0,31	0,55
	≥7h/s		20	0,45	0,12	0,17	0,60	0,46	0,36	0,55

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis

Anexo 28: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular (DOPM), estimada y absoluta comparando las dos poblaciones estudiadas, jóvenes (1) y adultas (2).

(n= número de ojos).

Población	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máy	Mediana	Q1	Q3
1	Estimado	95	0,40 ^a	0,16	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,53
2		72	0,45 ^b	0,16	0,05	0,86	0,45 ^b	0,34	0,53
1	Absoluto	93	0,38 ^a	0,16	0,02	0,74	0,36 ^a	0,26	0,50
2		64	0,47 ^b	0,16	0,17	0,89	0,46 ^b	0,36	0,55

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 29: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular (DOPM), estimados y absolutos, en función del tiempo total de exposición (TTE) a pantallas con iluminación LED. Estudiando la diferencia entre los distintos grupos de exposición para cada población estudiada, general, jóvenes (1) y adultas (2). (n= número de ojos).

Población	TTE (horas/ día)	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Asimetría
General	<3	Estimado	22	0,35	0,16	0,05	0,62	0,38	-0,29
	3-6		32	0,48	0,17	0,19	0,86	0,53	0,08
	6-9		62	0,43	0,17	0,10	0,86	0,41	0,44
	>9		51	0,42	0,13	0,19	0,72	0,38	0,26
	<3	Absoluto	18	0,40	0,12	0,17	0,55	0,39	-0,29
	3-6		31	0,46	0,19	0,17	0,89	0,46	0,20
	6-9		57	0,40	0,16	0,02	0,70	0,41	1,3E-03
	>9		51	0,41	0,15	0,02	0,74	0,41	-0,36
1	<3	Estimado	2	0,60	0,03	0,58	0,62	0,60	sd
	3-6		20	0,45	0,17	0,19	0,86	0,46	0,56
	6-9		34	0,37	0,17	0,10	0,86	0,38	0,83
	>9		39	0,40	0,14	0,19	0,72	0,38	0,58
	<3	Absoluto	2	0,51	0,06	0,46	0,55	0,51	sd
	3-6		19	0,44	0,18	0,17	0,74	0,46	0,11
	6-9		33	0,35	0,16	0,02	0,70	0,36	0,35
	>9		39	0,38	0,15	0,02	0,60	0,36	-0,39
2	<3	Estimado	20	0,32 ^a	0,15	0,05	0,58	0,36 ^a	-0,45
	3-6		12	0,54 ^b	0,15	0,24	0,72	0,60 ^b	-0,77
	6-9		28	0,49 ^b	0,15	0,24	0,86	0,48 ^b	0,32
	>9		12	0,48 ^b	0,08	0,34	0,58	0,48 ^b	-0,34
	<3	Absoluto	16	0,38	0,12	0,17	0,55	0,36	-0,12
	3-6		12	0,51	0,20	0,17	0,89	0,50	0,27
	6-9		24	0,47	0,13	0,22	0,70	0,46	-0,10
	>9		12	0,51	0,11	0,36	0,74	0,50	1,15

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 30: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular (DOPM), estimada y absoluta, en función del tiempo total de exposición (TTE) a pantallas con iluminación LED, estudiando la diferencia entre las dos sub-poblaciones estudiadas, jóvenes (1) y adultas (2). (n= número de ojos).

TTE (hora/día)	Población	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
<3	1		2	0,60 ^a	0,03	0,58	0,62	0,60 ^a	0,58	0,62
	2	Estimado	20	0,32 ^b	0,15	0,05	0,58	0,36 ^b	0,24	0,43
	1		2	0,51	0,06	0,46	0,55	0,51	0,46	0,55
	2	Absoluto	16	0,38	0,12	0,17	0,55	0,36	0,31	0,50
3-6	1		20	0,45	0,17	0,19	0,86	0,46	0,29	0,53
	2	Estimado	12	0,54	0,15	0,24	0,72	0,60	0,38	0,62
	1		19	0,44	0,18	0,17	0,74	0,46	0,31	0,55
	2	Absoluto	12	0,51	0,20	0,17	0,89	0,50	0,36	0,60
6-9	1		34	0,37 ^a	0,17	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,43
	2	Estimado	28	0,49 ^b	0,15	0,24	0,86	0,48 ^b	0,38	0,53
	1		33	0,35 ^a	0,16	0,02	0,70	0,36 ^a	0,22	0,46
	2	Absoluto	24	0,47 ^b	0,13	0,22	0,70	0,46 ^b	0,36	0,60
>9	1		39	0,40 ^a	0,14	0,19	0,72	0,38 ^a	0,29	0,48
	2	Estimado	12	0,48 ^b	0,08	0,34	0,58	0,48 ^b	0,38	0,53
	1		39	0,38 ^a	0,15	0,02	0,60	0,36 ^a	0,31	0,50
	2	Absoluto	12	0,51 ^b	0,11	0,36	0,74	0,50 ^b	0,46	0,50

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 31: Valores estadísticos para la densidad de pigmento macular (DOPM), estimada y absoluta, en función del tiempo total de exposición (TTE) a pantallas con iluminación LED. Estudiando la diferencia de DOPM entre las poblaciones estudiadas, general, jóvenes (1) y adultas (2), según el tiempo de exposición. (n= número de ojos).

Población	TTE (horas/día)	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx
General	0-6	Estimado	54	0,43	0,18	0,05	0,86
	>6		113	0,42	0,15	0,10	0,86
	0-6	Absoluto	49	0,44	0,17	0,17	0,89
	>6		108	0,41	0,16	0,02	0,74
1	0-6	Estimado	22	0,46	0,17	0,19	0,86
	>6		73	0,39	0,15	0,10	0,86
	0-6	Absoluto	21	0,44	0,17	0,17	0,74
	>6		72	0,37	0,15	0,02	0,70
2	0-6	Estimado	32	0,40 ^a	0,18	0,05	0,72
	>6		40	0,49 ^b	0,14	0,24	0,86
	0-6	Absoluto	28	0,44	0,17	0,17	0,89
	>6		36	0,49	0,13	0,22	0,74

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 32: Valores estadísticos del estudio de la densidad de pigmento macular (DOPM), estimada y absoluta, en función del tiempo total de exposición (TTE) a pantallas con iluminación LED, considerando tres grupos de población, 1 mujeres jóvenes, 2 mujeres adultas no menopáusicas y 3 mujeres adultas menopáusicas (n=número de ojos estudiados).

Población	TTE (horas / día)	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
1	<3		2	0,60	0,03	0,58	0,62	0,60	0,58	0,62
	3-6	Estimado	20	0,45	0,17	0,19	0,86	0,46	0,29	0,53
	6-9		34	0,37	0,17	0,10	0,86	0,38	0,29	0,43
	>9		39	0,40	0,14	0,19	0,72	0,38	0,29	0,48
	<3		2	0,51	0,06	0,46	0,55	0,51	0,46	0,55
	3-6	Absoluto	19	0,44	0,18	0,17	0,74	0,46	0,31	0,55
	6-9		33	0,35	0,16	0,02	0,70	0,36	0,22	0,46
	>9		39	0,38	0,15	0,02	0,60	0,36	0,31	0,50
2	<3		12	0,30 ^a	0,15	0,05	0,53	0,34 ^a	0,19	0,43
	3-6	Estimado	4	0,65 ^b	0,03	0,62	0,67	0,65 ^b	0,62	0,67
	6-9		16	0,49 ^b	0,18	0,24	0,86	0,47 ^b	0,34	0,62
	>9		8	0,46 ^b	0,08	0,34	0,58	0,48 ^b	0,38	0,48
	<3		10	0,39	0,14	0,17	0,55	0,41	0,26	0,50
	3-6	Absoluto	4	0,55	0,13	0,41	0,70	0,55	0,41	0,60
	6-9		15	0,45	0,15	0,22	0,70	0,46	0,36	0,60
	>9		8	0,52	0,10	0,41	0,74	0,50	0,46	0,50
3	<3		8	0,35	0,14	0,10	0,58	0,38	0,24	0,43
	3-6	Estimado	8	0,48	0,16	0,24	0,72	0,48	0,34	0,58
	6-9		12	0,49	0,12	0,24	0,70	0,48	0,43	0,53
	>9		4	0,52	0,09	0,38	0,58	0,56	0,38	0,58
	<3		6	0,37	0,08	0,31	0,50	0,34	0,31	0,41
	3-6	Absoluto	8	0,49	0,23	0,17	0,89	0,46	0,31	0,55
	6-9		9	0,52	0,11	0,36	0,70	0,50	0,46	0,60
	>9		4	0,51	0,14	0,36	0,70	0,48	0,36	0,50

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$).
Prueba de Kruskal Wallis.

Anexo 33: Valores estadísticos del estudio de densidad de pigmento macular (DOPM), estimados y absolutos, en función del tiempo total de exposición (TTE) a pantallas con iluminación LED, estudiando la diferencia entre la población joven (1) y las poblaciones adultas: (2) mujeres no menopáusicas, (3) mujeres menopáusicas (n=número de ojos estudiados).

TTE (horas / día)	Población	DOPM	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Q1	Q3
<3	1		2	0,60	0,03	0,58	0,62	0,60	0,58	0,62
	2	Estimados	12	0,30	0,15	0,05	0,53	0,34	0,19	0,43
	3		8	0,35	0,14	0,10	0,58	0,38	0,24	0,43
	1	Absolutos	2	0,51	0,06	0,46	0,55	0,51	0,46	0,55
	2		10	0,39	0,14	0,17	0,55	0,41	0,26	0,50
	3		6	0,37	0,08	0,31	0,50	0,34	0,31	0,41
3-6	1	Estimados	20	0,45 ^a	0,17	0,19	0,86	0,46 ^a	0,29	0,53
	2		4	0,65 ^b	0,03	0,62	0,67	0,65 ^b	0,62	0,67
	3		8	0,48 ^{ab}	0,16	0,24	0,72	0,48 ^{ab}	0,34	0,58
	1	Absolutos	19	0,44	0,18	0,17	0,74	0,46	0,31	0,55
	2		4	0,55	0,13	0,41	0,70	0,55	0,41	0,60
	3		8	0,49	0,23	0,17	0,89	0,46	0,31	0,55
6-9	1	Estimados	34	0,37 ^a	0,17	0,10	0,86	0,38 ^a	0,29	0,43
	2		16	0,49 ^b	0,18	0,24	0,86	0,47 ^b	0,34	0,62
	3		12	0,49 ^b	0,12	0,24	0,70	0,48 ^b	0,43	0,53
	1	Absolutos	33	0,35 ^a	0,16	0,02	0,70	0,36 ^a	0,22	0,46
	2		15	0,45 ^{ab}	0,15	0,22	0,70	0,46 ^{ab}	0,36	0,60
	3		9	0,52 ^b	0,11	0,36	0,70	0,50 ^b	0,46	0,60
>9	1	Estimados	39	0,40	0,14	0,19	0,72	0,38	0,29	0,48
	2		8	0,46	0,08	0,34	0,58	0,48	0,38	0,48
	3		4	0,52	0,09	0,38	0,58	0,56	0,38	0,58
	1	Absolutos	39	0,38 ^a	0,15	0,02	0,60	0,36 ^a	0,31	0,50
	2		8	0,52 ^b	0,10	0,41	0,74	0,50 ^b	0,46	0,50
	3		4	0,51 ^{ab}	0,14	0,36	0,70	0,48 ^{ab}	0,36	0,50

Medias y medianas con el mismo superíndice no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Prueba de Kruskal Wallis.

VII GLOSARIO

- a***: Coordenada cromática
ANOVA: Análisis de la Varianza
AV: Agudeza visual
b*: Coordenada cromática
C*_{ab}: Croma
CCFL: Cold Cathode Fluorescent Lamp
CIE: Commission Internationale de l'Éclairage
CRT: Cathode Ray Tube
CV: Coeficiente de variación
D.E.: Desviación estándar
DM: Degeneración macular
DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
DOPM: Densidad óptica del pigmento macular
FHP: Fotometría heterocromática de parpadeo
h_{ab}: Ángulo de tono
HFP: (en inglés) Heterochromatic Flicker Photometry
IMC: Índice de masa corporal
L*: Claridad
L: Luteína
LEDs: Diodos emisores de luz
M&M: Material y método
MAE: Maculopatía asociada a la edad
Máx: Máximo
MCDM: Media de las diferencias de color con respecto al color medio (Mean Colour Difference from the Mean)
Media: Media aritmética
Mín: Mínimo
MPS II: Macular Pigment Screener II
MZ: Meso-zeaxantina
OD: Ojo derecho
OI: Ojo izquierdo
OMS: Organización Mundial de la Salud
p: Significación estadística
PM: Pigmento macular
R²: Coeficiente de determinación
RLO: Radicales libres de oxígeno
SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
TTE: Tiempo total de exposición
UV: Ultravioleta
Z: zeaxantina
ρ: Correlación de Spearman