



---

# **Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

## **Máster en Rehabilitación Visual**

**IOBA: Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada**

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER (TFM) TITULADO

# **Historia Natural del Glaucoma**

Presentado por Estela Fraile García

Tutor: Dr. Fernando Ussa

Tipo de TFM: Revisión Bibliográfica

En Valladolid, Mayo del 2015

## ÍNDICE

RESUMEN, ABSTRACT .....	[4]
1. INTRODUCCIÓN .....	[6]
2. JUSTIFICACIÓN .....	[7]
3. OBJETIVOS .....	[8]
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	[9]
5. RESULTADOS .....	[10]
5.1 Fisiología del glaucoma: relación estructura y función	
5.2 Principales estudios de gran evidencia científica sobre la naturaleza del glaucoma	
5.2.1 <i>“The Ocular Hypertension Treatment Study”</i>	
5.2.2 <i>“The Early Manifest Glaucoma Trial”</i>	
5.2.2.1 Historia natural del Glaucoma de Ángulo Abierto a través del seguimiento de pacientes del grupo control en <i>“The Early Manifest Glaucoma Trial”</i>	
5.2.2.2 Evolución de los pacientes tratados en <i>“The Early Manifest Glaucoma Trial”</i>	
5.2.3 <i>“Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study”</i>	
5.3 Evolución en 45 años del riesgo de alcanzar un estado de discapacidad visual o ceguera por Glaucoma de Ángulo Abierto	
5.3.1 Probabilidad acumulada en 20 años de progresar a ceguera o discapacidad visual (Periodo 1965-1980)	
5.3.2 Cambios longitudinales en 45 años de la probabilidad de progresión a ceguera o discapacidad visual según la población de Minnesota	
5.4 Principales estudios sobre el riesgo de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma en estado avanzado	
5.4.1 <i>“The Advanced Glaucoma Intervention Study”</i>	
5.4.2 Probabilidad de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma avanzado tratados en clínicas durante su esperanza de vida residual	
6. DISCUSIÓN .....	[27]
6.1 Efectividad y seguridad del tratamiento en la reducción de PIO y progresión del Glaucoma de Ángulo Abierto	
6.1.1 Pacientes HTO sin evidencia de daño glaucomatoso	
6.1.2 Pacientes en estado inicial de glaucoma recién diagnosticado con PIO elevada	
6.1.2.1 Pacientes grupo control de <i>“Early Manifest Glaucoma Trial”</i>	
6.1.2.2 Pacientes grupo tratado de <i>“Early Manifest Glaucoma Trial”</i>	
6.1.3 Pacientes en estado inicial de glaucoma recién diagnosticado con presión intraocular normal	

6.2 Riesgo de progresión en pacientes recién diagnosticados y tratados

6.2.1 Probabilidad acumulada en 20 años de progresar a ceguera o discapacidad visual

6.2.2 Cambio longitudinal en 45 años y probabilidad de progresión a ceguera o discapacidad visual

6.3 Riesgo de progresión a ceguera y discapacidad visual en pacientes con glaucoma avanzado

6.3.1 Evolución del campo visual en el glaucoma en estado avanzado con presión intraocular controlada

6.3.2 Probabilidad de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma avanzado tratados en clínicas durante su esperanza de vida residual

7. CONCLUSIONES	.....	[36]
8. BIBLIOGRAFÍA	.....	[37]

## RESUMEN

**Introducción:** El glaucoma es un conjunto de neuropatías ópticas que afectan al campo visual progresiva y asintóticamente. Es la segunda causa de ceguera en el mundo, la primera causa de ceguera irreversible y una de las principales causas de baja visión a nivel mundial. Conocer la naturaleza del glaucoma en toda su extensión, es uno de los retos de los profesionales de la salud, tanto para prevenir como para tratar la enfermedad

**Material y métodos:** Se realizan búsquedas bibliográficas a través de internet (en inglés y español) de los principales estudios que abordan la naturaleza del glaucoma. Desde la efectividad de los principales tratamientos a su influencia en el progreso de la enfermedad. Las plataformas consultadas han sido sobre todo, la base de datos “*PubMed*” y revistas científicas como “*Ophthalmology*”, “*Journal of Glaucoma*” o “*American Journal of Ophthalmology*”.

**Resultados y discusión:** A través de los principales ensayos clínicos aleatorizados, “*Ocular Hipertensión Treatment Study*” (OHTS), “*Early Manifest Glaucoma Trial*” (EMGT) o “*Collaborative Normal-Tensión Glaucoma Study*” (CNTGS), se analiza la eficacia y seguridad de los tratamientos dirigidos a reducir la presión intraocular (PIO), principal factor de riesgo modificable en estados iniciales del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Además de una PIO inicial elevada, la edad, un menor espesor central de la córnea en personas con PIO elevada, mayor desviación media (DM) o una mayor relación excavación papila, son factores de riesgo para la evolución de la enfermedad. Todos los estudios coinciden en que un tratamiento en estados iniciales es más eficaz, retrasando la progresión de la enfermedad, incluso la progresión a ceguera. Los estudios revisados muestran un mayor riesgo unilateral que bilateral de ceguera además de una menor incidencia de la enfermedad a lo largo de 45 años, explicado en parte por los avances tecnológicos de diagnóstico y tratamiento. Aun tras tratamiento, un número no despreciable de población, sigue progresando en la enfermedad. Además de los enfoques y planes de actuación para un problema de salud pública, se ha de tener en cuenta la necesidad de un proceso de rehabilitación visual posterior para poder dar una asistencia de calidad completa a estas personas.

**Conclusión:** Este trabajo pretende transmitir una idea global de la enfermedad y del manejo clínico actual del glaucoma con tendencia a basarse en la evidencia científica que proporcionan estudios como los que se han revisado. Un diagnóstico precoz junto con el tratamiento adecuado a las características de cada individuo, supone una reducción en la progresión de la enfermedad. Es una cuestión de salud pública mundial y económica, con tendencia a agravarse ante el envejecimiento poblacional al que se dirige la sociedad.

**Palabras clave:** glaucoma primario de ángulo abierto, naturaleza, riesgo progresión, ensayos clínicos aleatorizados, ceguera.

## ABSTRACT

**Introduction:** Glaucoma is a group of optical neuropathies that affect the field of vision progressively and asymptotically. It is the second leading cause of blindness worldwide, the leading cause of irreversible blindness and one of the main causes of low vision. One of the biggest challenges for health professionals is to know the nature of glaucoma as a whole in order to prevent as well as to treat the disease.

**Material and methods:** Bibliographical research have been carried out on the internet (in English and Spanish) of the main studies that tackle the nature of glaucoma. Covering from the effectiveness of the main treatments to the influence of this disease's progress. Among the consulted platforms we encounter *PubMed* database and some scientific journals such as "Ophthalmology", "Journal of Glaucoma" or "American Journal of Ophthalmology".

**Results and discussion:** Through the main randomized clinical trials such as "Ocular Hypertension Treatment Study" (OHTS), "Early Manifest Glaucoma Trial" (EMGT) or "Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study" (CNTGS), we have discussed the efficacy and safety of treatments aimed to reducing intraocular pressure (IOP), which is the main modifiable risk factor in early stages of primary open-angle glaucoma. In addition, a high baseline IOP, elderly age, central corneal thickness in persons with high IOP, high mean deviation (MD) or larger baseline vertical cup-to-disc ratios, are some of the risk factors that contribute to disease's development. The studies which were revised conclude in the fact that treatment in the early stages is effective, delaying the development of blindness. The studies reviewed show a higher tendency to a greater unilateral rather than bilateral risk of blindness and lower incidence of the disease over 45 years, partially explained by the technological advances regarding diagnosis. Nevertheless, the progress of the illness, despite its available treatment, is still affecting in a by no means insignificant number of people. In addition to the approaches and action plans for a public health problem, the necessity of a subsequent visual rehabilitation process has to be taken into account in order to offer complete high quality assistance to the patients.

**Conclusion:** This work seeks to convey an overall idea of the disease, through the trend in the current management of glaucoma, based on scientific evidence provided by these studies. An early diagnosis with appropriate treatment to the characteristics of each individual means a reduction in the progression of the disease. It is a global public health and economic matter with a tendency to get worse due to the population's aging process society is heading towards.

**Key words:** primary open angle glaucoma, nature, risk progression, randomized clinical trials, blindness.

## 1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma engloba una familia de neuropatías ópticas crónicas caracterizadas por causar daño a nivel del nervio óptico, ocasionando la pérdida progresiva de campo visual (CV). La ausencia de una definición uniforme hace difícil abordar el impacto en la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el glaucoma es responsable del 10% de ciegos en el mundo.<sup>1</sup> En 2010, la OMS registra 4,5 millones de personas ciegas a causa del glaucoma y 60,5 millones de afectados por la enfermedad.<sup>2,3</sup> Es la segunda causa de ceguera en el mundo y la primera causa de ceguera irreversible.<sup>4</sup> En 2020 se prevén 80 millones de personas afectadas por la enfermedad.<sup>5</sup>

Se describen dos formas principales de glaucoma, la forma más común entre la población (44,7 millones de casos) es el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma de ángulo abierto (GAA).<sup>2</sup> Los principales factores de riesgo descritos en la literatura, son la edad y la PIO elevada.<sup>6</sup> Hoy en día, los criterios de diagnóstico no se basan tanto en este último factor de riesgo, sino también en la evaluación y seguimiento de los cambios que se producen en el nervio óptico (NO) y en las fibras nerviosas a nivel estructural y funcional.<sup>4</sup> Son varios los estudios que tratan de afinar la relación entre el daño de las fibras nerviosas y su correspondencia en el CV.<sup>7</sup> Con objetivo de un diagnóstico precoz, resulta fundamental basar dicho juicio clínico, bien en el daño estructural que se puede observar mediante fotografías de disco óptico, o bien funcionalmente y más habitual, mediante diferentes sistemas que evalúan punto a punto el CV.

Los tratamientos que se han venido desarrollando y tienen lugar hoy en día, son intervenciones farmacológicas y quirúrgicas para la disminución de la PIO. El desarrollo y los avances necesarios para comprender mejor y por supuesto, para poder hacer frente a esta patología, se ven limitados, además de por el método de evaluación, por la lenta progresión de la enfermedad, que conllevan ensayos clínicos muy grandes, largos y de grandes costes económicos.<sup>6</sup>

La población se dirige a un envejecimiento poblacional en el que las patologías oculares son inherentes. El glaucoma supone una pérdida en la calidad de vida, tanto por el propio diagnóstico y su afectación emocional como por las incapacidades que conlleva en las tareas de la vida diaria o de orientación y movilidad.

## 2. JUSTIFICACION

Entender la patología desde su inicio a nivel fisiológico, estructural y funcional, así como su progresión a un estado de discapacidad visual (DV) o ceguera, es necesario para afrontar la enfermedad desde el principio y tener un esquema de actuación de acuerdo a la patología en su conjunto. Comprender y conocer mejor la tendencia epidemiológica del glaucoma, puede suponer una optimización y distribución de los recursos para un servicio más eficaz y práctico.

El glaucoma no es una cuestión únicamente médica, si no que por su repercusión y prevalencia, es una cuestión también social. Es una enfermedad crónica y progresiva con afectación en el sistema visual, principal sistema sensorial en el que el ser humano se basa para su desarrollo, tanto motor, perceptivo como cognitivo. No es un sistema aislado, por tanto, se ha de tener en cuenta que las principales consecuencias, al tratarse de una enfermedad asociada a la edad, supongan una alteración y cambio en el día a día de los afectados. La rehabilitación visual juega un papel importante en la promoción de la autonomía y autoestima de estas personas. No es una enfermedad que afecte únicamente al individuo que la padece, si no al entorno con el que convive, física y emocionalmente.

Los resultados de los estudios revisados proporcionan una referencia para el manejo clínico actual, ya que suponen una evidencia científica de la efectividad y seguridad de los tratamientos en reducir la progresión y riesgo de ceguera en estados iniciales de la enfermedad. Sobre todo infiriendo en la necesidad de un diagnóstico precoz, donde los tratamientos son más efectivos. Al ser un proceso asintomático, suele diagnosticarse en estados ya avanzados. Por tanto, de no tener un buen acceso a servicios sanitarios que sirvan de “*screening*” para la población o ante la falta de concienciación social del problema que supone la discapacidad visual, nos encontramos ante una sociedad cada vez más envejecida y en riesgo de padecer patologías como el glaucoma, problema de salud pública tanto en el mundo más desarrollado, como en el menos desarrollado.

### **3. OBJETIVOS**

1. Transmitir un concepto global del glaucoma en base a la evidencia científica que proporcionan los principales estudios sobre el proceso natural de la enfermedad.

2. Conocer la eficacia y repercusiones del tratamiento en función del momento de actuación y estado de progresión de la enfermedad. Así como también conocer los principales factores de riesgo predictivos de una mayor progresión.

3. Conocer el riesgo de progresión a discapacidad visual o ceguera en la evolución de la enfermedad y plantear la necesidad de profundizar en el ámbito de la rehabilitación visual.

4. Inferir la necesidad de actuación para enfocar los recursos y esfuerzos en estrategias y prácticas clínicas más eficaces y abordar un problema de salud pública, incluso económicamente.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Algunas de las revistas utilizadas a través de la web son

- Ophthalmology
- British Journal Ophthalmology
- Journal of Glaucoma
- Clinical & Experimental Ophthalmology
- American Journal of Ophthalmology
- Archives of Ophthalmology
- Survey of Ophthalmology
- Investigative Ophthalmology & Visual Science
- The New England Journal of Medicine
- Eye
- Glaucoma Research Foundation

Para la búsqueda de artículos científicos el principal criterio que se sigue es que estén indexados en la base de datos “*PubMed*” ([www.ncbi.nlm.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed)).

Criterios utilizados en la selección de los artículos científicos:

- Indexados en la base de datos citada anteriormente.
- Publicados entre enero de 1966 y 2015

Términos utilizados en la búsqueda: primary open angle glaucoma, nature, risk progression, randomized clinical trials, blindness.

## 5. RESULTADOS

La afectación del sistema visual, es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial por las consecuencias y repercusiones socio-económicas que supone.<sup>8</sup> En el mundo hay aproximadamente 285 millones de personas con discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas y 246 millones presentan baja visión.<sup>1</sup> Existe una distribución geográfica de grandes diferencias socioeconómicas que se refleja en las principales causas de discapacidad visual mundial. Aunque las cataratas siguen siendo la principal causa de ceguera evitable, sobre todo en países desarrollados, existe un aumento de la esperanza de vida con numerosas consecuencias a nivel de salud pública e incluso socio-económicamente.<sup>8</sup> La discapacidad visual y ceguera, repercuten en la autonomía y desarrollo de las actividades de la vida cotidiana y en definitiva, en la satisfacción de las principales necesidades personales de acuerdo a cada persona.

La importancia de esta afección como problema sanitario radica en dos cuestiones. La primera es que el glaucoma afecta aproximadamente a un 2% de la población mayor de 40 años, prevalencia que aumenta con la edad. La segunda cuestión se debe a la progresión asintomática característica del GPAA, que conlleva un diagnóstico en estados avanzados. Es una enfermedad que a diferencia de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) por ejemplo, tiene repercusión tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo y zonas subdesarrolladas.<sup>1</sup>

### 5.1 Fisiología del glaucoma: relación estructura y función

Esta neuropatía óptica progresiva se caracteriza por los cambios morfológicos, como por ejemplo la excavación del disco óptico, que originan la muerte de células ganglionares y axones del NO. Las células ganglionares de la retina son las más largas en la neurotransmisión entre fotorreceptores y el cerebro, pasando por el NO. Progresivamente se va viendo afectado el CV y otros cambios funcionales como la percepción del color y contraste o movimiento. Este proceso se asocia con el bloqueo de la malla trabecular que drena el humor acuoso y provoca la elevación de la PIO. Los mecanismos que provocan el daño del NO radican en un aumento de la PIO, que se explica a partir de la teoría mecánica, en la que los espacios entre las láminas por las que pasan los axones del NO presionan provocando la muerte progresiva de los mismos y/o por la afectación de la circulación sistémica, provocando isquemia en los vasos que riegan los axones (teoría vascular).<sup>9,10,11</sup>

El examen del anillo neuroretiniano (ANR) es el método más eficaz en el diagnóstico precoz del GAA, ya que en él se gestan los primeros cambios antes de que se produzca la pérdida de CV, momento en el que el daño de los axones puede llegar a ser del 50%.<sup>7</sup>

## 5.2 Principales estudios de gran evidencia científica sobre la naturaleza del glaucoma

Los estudios revisados se centran en la forma más prevalente de glaucoma, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma de ángulo abierto (GAA). Son muchos los factores identificados como determinantes en el progreso de la enfermedad, sin embargo, un nivel de PIO elevado (18-21 mm Hg), es el factor de referencia por ser, a día de hoy, el único factor de riesgo significativamente modificable. Sobre este hecho se basan las principales estrategias de tratamiento, ya sea a través de fármacos, laser o quirúrgicamente.<sup>12</sup> Se trata de un factor de riesgo conocido en el desarrollo del GAA, no obstante, no todos los pacientes con hipertensión ocular (HTO) desarrollan GAA, ni todos los pacientes con GAA presentan una PIO elevada.

Para abordar el esquema natural en la progresión del GAA, conocer el riesgo real de desarrollar ceguera o baja visión y conocer los factores implicados o las circunstancias que favorecen o no su progresión, en primer lugar se revisan estudios que tienen por objetivo evaluar la medida en que los tratamientos dirigidos a reducir la PIO afectan a la progresión del GAA recién diagnosticado. Las evidencias más fuertes para evaluar los efectos del tratamiento provienen de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), indicados para responder y encontrar mejores formas de prevenir, detectar, diagnosticar o tratar una enfermedad, incluso comparar tratamientos nuevos con los ya existentes. Son estudios con una gran fuerza científica, “*Gold Standard*” para investigar a través de comparaciones entre grupos homogéneos que difieren en la intervención que reciben.<sup>6,13</sup>

Dos de las investigaciones de referencia sobre la efectividad de los tratamientos utilizados en la práctica clínica del glaucoma son, “*The Ocular Hypertension Treatment Study*” (OHTS), que comenzó en los Estados Unidos en 1994, y “*The Early Manifest Glaucoma Trial*” (EMGT), con inicio en Suecia en 1992. Son estudios aleatorizados que por sus características son evidencia científica para abordar esta cuestión.<sup>14</sup>

### 5.2.1 “*The Ocular Hypertension Treatment Study*”

“*The Ocular Hypertension Treatment Study*” es un ensayo clínico aleatorizado, con objetivo de determinar la seguridad y eficacia de un tratamiento médico tópico hipotensor para retrasar o prevenir la aparición de GPAA.<sup>15</sup>

Un total de 1.636 participantes sin evidencia de daño glaucomatoso, de 55 años de edad media, y con un nivel de PIO entre 24 mm Hg y 32 mm Hg en un ojo y entre 21 mm Hg y 32 mm Hg en el otro ojo (PIO media= 24,9 mm Hg) se distribuyen aleatoriamente en un grupo tratado con un fármaco hipotensor tópico disponible comercialmente o en un grupo control sin tratar. El objetivo consiste en reducir la PIO en un 20% o más y alcanzar una PIO de 24 mm Hg o menos en el

grupo tratado con dicho fármaco.<sup>15</sup> Ambos ojos debían cumplir los criterios establecidos para ser incluidos en el estudio.

Se incluyen al menos 400 pacientes de raza africana americana. El glaucoma es la principal causa de ceguera en la población proveniente del Oeste de África.<sup>16,17,18</sup> La población africana americana registra tasas de 1,2% en edades comprendidas entre los 40 y 49 años y hasta 11,3% en esta misma población de edad superior a 80 años.<sup>16,19</sup>

El seguimiento se lleva a cabo cada 6 meses durante mínimo 5 años. Se establecen diferencias entre participantes africanos americanos y el resto, con 72 y 78 meses de seguimiento respectivamente.<sup>20</sup>

El grupo tratado experimenta una reducción media de 22,5% ± 9,9% durante todo el seguimiento. Para el grupo control, es de un 4,0% ± 11,6%.<sup>15</sup> Como se muestra en la imagen 1, en el grupo tratado, 36 de los 817 pacientes aleatorizados desarrollan GAA en comparación con los 89 de los 819 participantes del grupo control. A los 60 meses, la probabilidad acumulada de desarrollar GAA es del 4,4% en el grupo tratado en comparación con el 9,5% en el grupo control.

Al final del estudio, la probabilidad acumulada de desarrollar GAA es significativamente menor en el grupo tratado en comparación con el grupo control (HR=0,40; IC=95%: 0,27-0,59; Mantel-Haenszel long-rank test  $p < 0,0001$ ).<sup>15</sup> El criterio final establecido para considerar el desarrollo de GAA es presentar alteraciones en CV y ANR reproducibles.

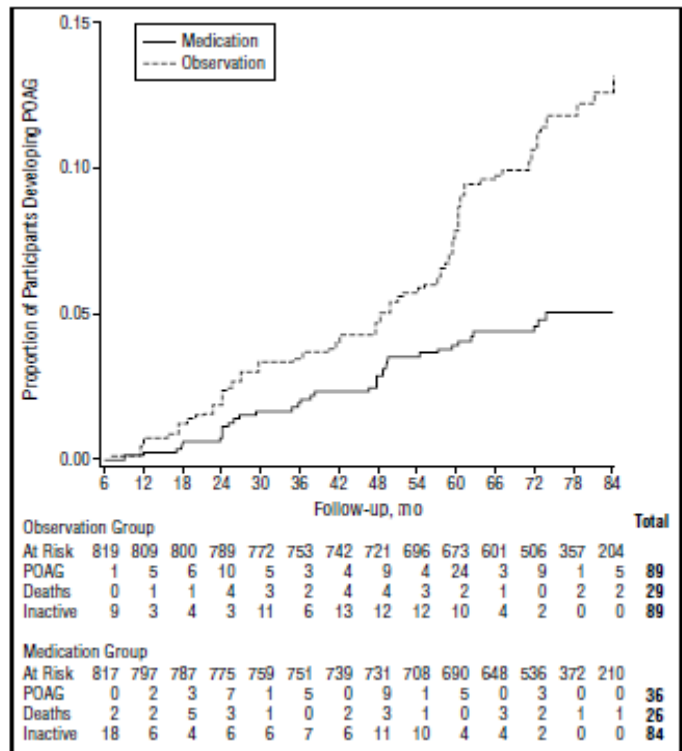


Imagen 1. Probabilidad acumulada de desarrollar GAA por cada grupo aleatorizado. Modelo Keplan Mier.

Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun; 120(6):701-13; discussion 829-30

Un total de 218 participantes (137 del grupo control y 81 pacientes del grupo tratado) desarrollan un CV anormal reproducible o ANR deteriorado reproducible por GAA, además de otros daños, siendo menor la probabilidad de desarrollar anomalías reproducibles por cualquier causa en el grupo tratado que en el grupo control (HR=0,58; IC=95%:0,44-0,76;  $p=0,00008$ ).

Los resultados muestran un efecto menos protector del tratamiento entre la población africana americana (HR=0,54; IC=95%:0,28-1,03) en comparación con el resto de los pacientes (HR=0,34; IC=95%:0,21-0,56) para p= 0,26. De los 203 pacientes africanos americanos tratados, 14 (6,9%) desarrollan GAA y 26 de los 205 pacientes africanos en el grupo control (12,7%), en comparación con los 22 de los 614 restantes del grupo tratado (3,6%) y 63 de los 614 restantes del grupo control (10,2%). Estos presentan una evolución vertical de la excavación-papila y mayor adelgazamiento en la córnea central.<sup>15</sup>

En base a identificar las características iniciales que puedan suponer fuertes predictores de desarrollar o no GAA, se llevan a cabo análisis uni y multivariantes. Factores referentes a la raza, género y cardiopatologías tras análisis multivariante, no son predictores estadísticamente significativos de desarrollar GAA con valores de p, en torno a 0,50 o 0,90.<sup>20</sup>

Una edad más avanzada en el momento del diagnóstico, la evolución vertical de la relación excavación-papila, un mayor patrón de desviación estándar y PIO elevada, son fuertes predictores de la progresión a glaucoma en pacientes HTO, siendo, según este estudio, el espesor corneal central, el mayor predictor de la progresión a GAA.

El espesor corneal central se describe como fuerte predictor del desarrollo de GAA, incluso tras el ajuste de los otros factores descritos. Para espesores de 555 µm o menos, se describe un riesgo 3 veces mayor para desarrollar GAA en comparación con aquellos que presentan un espesor mayor de 588 µm. Se conoce la influencia del espesor en la toma de medidas de PIO, es decir, córneas más gruesas pueden dar resultados de PIO más elevados y viceversa. Varios estudios indican que el espesor es mayor en pacientes HTO que aquellos con tensión normal o aquellos con GAA.<sup>21,22</sup> Se justifica así su mayor determinación en este caso, no descartando la posible influencia de otros factores. Imagen 2.

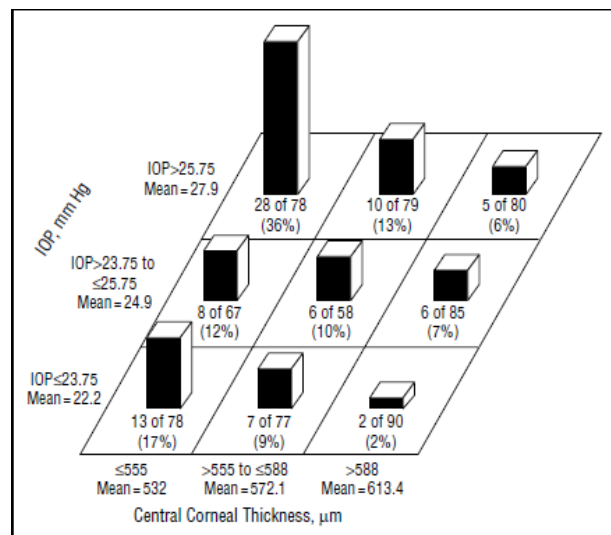


Imagen 2. Porcentaje participantes grupo control que desarrollaron GAA agrupados en función de la PIO inicial y espesor corneal central.

Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun; 120(6):714-20; discussion 829-30

La población africana presenta en este estudio un espesor de 23,5 µm menos en comparación con otros pacientes.<sup>20</sup> El adelgazamiento central de la córnea se describe como un fuerte predictor del desarrollo de GAA, inversamente relacionado con el nivel de PIO. El 36% de los pacientes del grupo control con un

adelgazamiento corneal  $\leq 555 \mu\text{m}$  y PIO inicial  $> 25,75 \text{ mm Hg}$ , desarrollan GAA durante los 5 años.<sup>15</sup>

En cuanto a la seguridad de los fármacos, no se evidencia un mayor riesgo en el grupo tratado por nuevas condiciones médicas, empeoramiento de las ya existentes u hospitalización y mortalidad. Sí se describen posibles efectos adversos en el ámbito psiquiátrico y genitourinario así como cirugías de cataratas en el grupo tratado sin tener certeza sobre si son efectos adversos reales o consecuencia de las continuas comparaciones entre grupos aleatorizados.<sup>20</sup>

### 5.2.2 “The Early Manifest Glaucoma Trial”

“The Early Manifest Glaucoma Trial” es un estudio multicéntrico, en una población sueca de 68 años de edad media con un diagnóstico reciente de GAA en sus primeras manifestaciones, nunca antes tratado. El principal objetivo de este estudio consiste en analizar si los tratamientos dirigidos a reducir la PIO en estos pacientes, reducen el riesgo de progresión de la enfermedad, además de identificar factores de progresión en estados iniciales.<sup>13</sup>

Se basa en la comparación de la progresión y evolución entre dos grupos, siendo uno de ellos un grupo control (129 tratados vs. 126 controles). Inicialmente, la PIO media del total es de 20,6 mm Hg y una DM de -4dB. El tratamiento llevado a cabo consiste, de forma aleatoria en, “Betaxolo” tópico o una única sesión de trabeculoplastia de laser argón (360°). El seguimiento se lleva a cabo a través de medidas basadas en PIO, imagen de disco óptico y CV, cada 3 meses durante al menos 4 años.

Los resultados obtenidos en este estudio indican que en el grupo tratado, la PIO media se reduce de 20,6 mm Hg a 15,5 mm Hg, es decir, una reducción del 25% que se mantiene durante todo el estudio. Se describe una progresión significativamente menor en el grupo tratado, donde progresan el 45% (58/129) de los pacientes vs. el 62% (78/126) del grupo control para un valor de  $p=0,007$ . (HR= 0,60). Imagen 3. Del total de pacientes, 136 progresaron a glaucoma (53%) y 119 pacientes de 255, no lo hizo (47%) en base a criterios establecidos que definen el concepto de progresión. El tiempo medio de progresión fue de 48 meses en el grupo control frente a los 66 meses en el grupo tratado.<sup>12,13</sup>

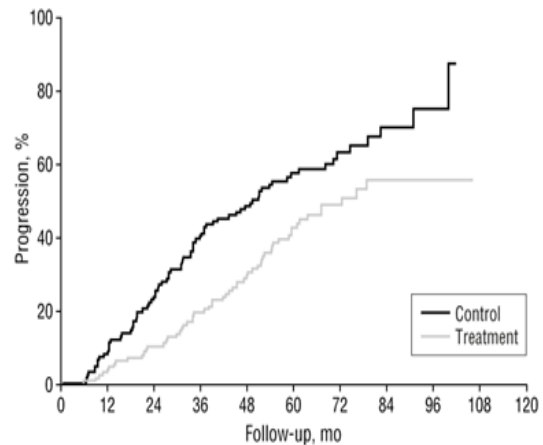


Imagen 3. Progresión a lo largo del tiempo en pacientes durante el tiempo de estudio. La probabilidad acumulada de pacientes con progresión es mayor en el grupo control que en el grupo tratado ( $p= 0,007$ )

Warder D, MD, Campbell RJ, MD, MSc, FRCS(C).  
Glaucoma: Clinical Trials in Glaucoma Therapy

A través de un análisis multivariante, se describe un riesgo de progresión mayor en pacientes que presentan inicialmente un nivel de PIO por encima de la media de referencia (HR= 1,70), presencia de exfoliación (HR= 2,31) o ambos ojos con criterios aptos de inclusión en condiciones iniciales (HR= 1,93). También aquellos con un promedio inicial de DM (HR= 1,55) y de edad (HR= 1,43) por encima de la media de referencia, -4dB y 68 años, respectivamente. El desarrollo durante el seguimiento de hemorragias, es fuertemente relacionado con la progresión, suponiendo incluso un riesgo del 2% por cada punto perceptual. Estos resultados describen un riesgo mayor en base a valores continuos.

Los pacientes asignados con tratamiento al azar, describen una reducción sustancial de PIO en la primera visita del seguimiento (a los 3 meses). En concreto, 5,1 mm de Hg de reducción promedio, es decir, del 25% desde el inicio, no experimentándose cambios en el grupo control. Tras esta primera visita, el cambio se mantiene para ambos grupos con diferencias promedio de menos de 1 mm de Hg entre la PIO de la primera visita y el momento de progresión para quienes progresan o fin del seguimiento para quienes no lo hacen.

Mediante análisis multivariante, se analiza y evalúa la asociación entre la progresión en EMGT y cambios longitudinales de PIO tras tratamiento y ajuste de otras variables. Los resultados describen en primer lugar, una progresión inversamente relacionada con la magnitud del cambio de PIO inicial desde la primera visita de seguimiento, siendo un fuerte predictor. Es decir, por cada mm de Hg que se reduce la PIO de inicio, disminuye el riesgo de progresión un 10%. El último cambio experimentado de PIO en el seguimiento, no supone ningún cambio significativo siendo un valor esperado tras evolución de pequeños cambios en las últimas visitas.

La magnitud de la reducción inicial de PIO alcanzada tras tratamiento es un fuerte predictor de la progresión. EMGT es un estudio que proporciona evidencia científica sólida sobre la efectividad del tratamiento para reducir la progresión del GAA, necesario para justificar el valor de la detección temprana y tratamiento, por tanto con implicaciones clínicas y de salud pública.<sup>13</sup>

#### **5.2.2.1. Historia natural del Glaucoma de Ángulo Abierto a través del seguimiento de pacientes del grupo control en “*The Early Manifest Glaucoma Trial*”**

Es un estudio de cohorte de los pacientes aleatorizados del grupo control de EMGT, que ofrece datos de la progresión natural del CV dañado en el glaucoma. Mediante un análisis prospectivo de las manifestaciones de esta enfermedad más comunes, se estudia si la tasa de progresión natural difiere entre grupos de pacientes con diferentes diagnósticos de glaucoma.

En base a los mismos criterios de EMGT, se aborda el daño o defecto de CV que confirme progresión durante 6 años de seguimiento a 118 pacientes,

desde los diferentes grupos de manifestación de glaucoma más comunes en la práctica clínica diaria.

- GPAA con PIO elevada (“*High tensión glaucoma*”, HTG): 46 pacientes.
- GPAA de tensión normal, (“*Normal tensión glaucoma*”, NTG): 57 pacientes.
- Pseudoexfoliativo (“*Pseudoexfoliation glaucoma*”, PEXG): 15 pacientes

Un total de 80 pacientes de los 118 estudiados (68%), progresan. En la tabla 1 se recogen los datos de cada grupo de diagnóstico.

Grupos diagnóstico	Nº total de pacientes	Nº pacientes progresaron	Expresado en %
PIO elevada	46	34	74%
PIO normal	57	32	56%
Pseudoexfoliativo	15	14	93%
p=0,01			

Tabla 1. Datos sobre el número de pacientes de cada grupo de diagnóstico y número de pacientes que progresan en la enfermedad.

Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Dec; 116(12):2271-6

Los datos que se muestran en la tabla 2, representan las tasas de progresión media para cada grupo. Como se aprecia, varían según edad.

	N	No pseudoexfoliativo			Pseudoexfoliativo			
		Total	PIO < 21 mm Hg		PIO ≥ 21 mm Hg			
		Desviación media estándar Media (min-máx) Rango intercuartílico	n	Desviación media estándar Media (min-máx) Rango intercuartílico	n	Desviación media estándar Media (min-máx) Rango intercuartílico	n	
<b>Total</b>	118	-1,08 ± 2,07 -0,40 (-11,33-1,83) 1,05	57	-0,36±0,94 -0,22(-4,87-1,83) 0,65	46	-1,31±1,93 -0,46(-8,74-0,22) 1,61	15	-3,13±3,69 -1,13(-11,33- -0,06) 6,13
<b>Edad</b>								
< 68	53	-0,60±1,69 -0,15(-9,22-1,83) 0,58	24	0,004±0,57 0,66(-1,25-1,83) 0,56	25	-0,87±1,51 -0,30(-5,33-0,22) 0,51	4	-2,68±4,37 -0,69(-9,22- -0,12) 4,74
≥ 68	65	-1,48±2,28 -0,57(-11,33-0,97) 1,46	33	-0,64±1,05 -0,41(-4,87-0,97) 0,58	21	-1,84±2,27 -1,24(-8,74-0,08) 2,20	11	-3,30±3,64 -1,66(-11,33- -0,06) 5,87

Tabla 2. Tasa de progresión para cada grupo de diagnóstico y según edad.

Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009 Dec; 116(12):2271-6



Otro aspecto que se aborda en este estudio es el tiempo de progresión, presentándose una media de 42,8 meses para el grupo total, existiendo una diferencia significativa entre los grupos de diagnóstico. La progresión es considerablemente más rápida en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo y mayor en aquellos que presentaban PIO elevada que los de PIO normal, como se muestra en las imágenes 4 y 5.<sup>23</sup>

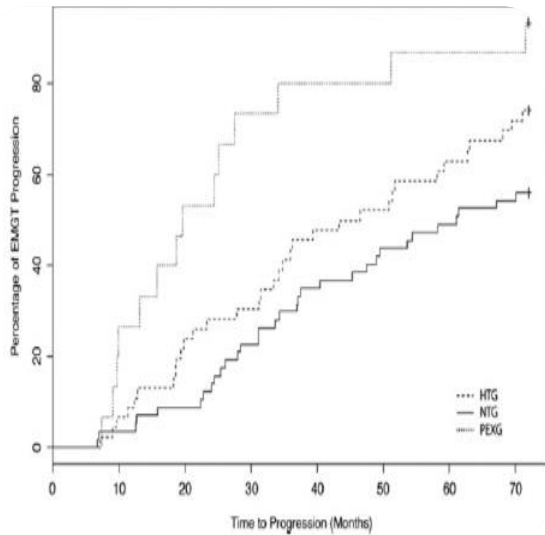


Imagen 4. Tasa de progresión del daño en CV en pacientes con PEXG, HTG, NTG.<sup>23</sup>

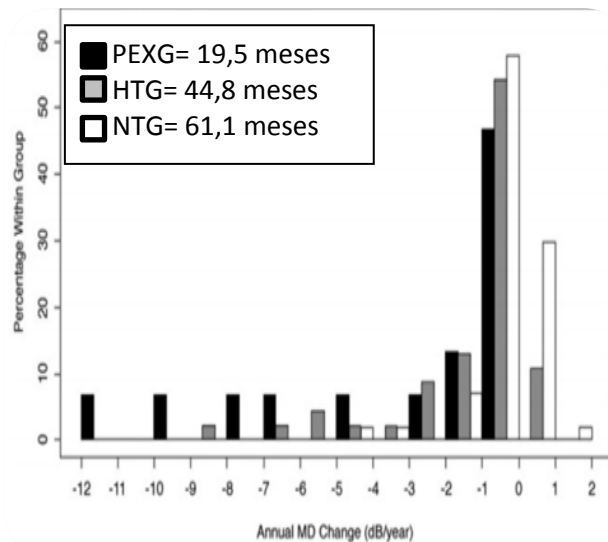


Imagen 5. Tasa de progresión del daño en CV expresado como cambio anual en valores de MD.<sup>23</sup>

Imagen 4 y 5. Hejil A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2009 Dec; 116(12):2271-6

Por tanto, un diagnóstico de glaucoma pseudoexfoliativo es un fuerte predictor del riesgo de progresión, independiente de la PIO.<sup>13</sup> En pacientes con PIO elevada, la edad es un factor de riesgo.<sup>13,20</sup>

### 5.2.2.2 Evolución de los pacientes tratados en “*The Early Manifest Glaucoma Trial*”

En el seguimiento posterior (de 7 a 11 años) de los pacientes de EMGT con tratamiento, se evidencia la gran influencia de este sobre la enfermedad. A través de los resultados de este ensayo clínico, como consecuencia de un seguimiento de larga duración se observa que la progresión de glaucoma es un proceso multifactorial, donde además de los factores ya descritos (PIO, pseudoexfoliación, bilateralidad, edad, DM, y hemorragias) indicadores de la gravedad de la enfermedad, hay otros predictores de la progresión de ésta.

Puede decirse que la relación entre presión de perfusión sistólica, presión sanguínea sistólica e historial cardiovascular, sugiere un factor vascular en pacientes de PIO elevada y baja.

Se describe una interacción significativa entre el espesor corneal central y la PIO, indicando diferentes efectos del éste en niveles de PIO elevada en

comparación con niveles bajos. Los resultados describen que un adelgazamiento en la parte central de la córnea en pacientes con PIO elevada, es un fuerte predictor de la progresión de la enfermedad. Se ha de tener en cuenta que puede estar indicando errores de medición aumentando el riesgo de glaucoma en estos pacientes. Aquellos con menor histéresis corneal presentan peores campos visuales. Los resultados clínicos obtenidos muestran la importancia de la evolución de los niveles de PIO en la progresión independientemente de la PIO inicial.<sup>24</sup>

### **5.2.3 “Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study”**

“Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study” (CNTGS) es el ensayo clínico llevado a cabo en 1998, para evaluar la eficacia de tratamientos que reducen la PIO, en este caso, en pacientes con tensión normal.<sup>25</sup> Un total de 145 ojos de 145 pacientes de una edad media de 66 años, que presentan daños o alteraciones, evidencia de la progresión de la enfermedad, bien en base a la presencia de hemorragias en disco óptico o defectos en CV. El criterio de inclusión establecido está en presentar una PIO media sin tratamiento no superior a 20 mm Hg ni tampoco medidas superiores a 24 mm Hg y no más de una medida mayor de 23 mm Hg.

En el grupo tratado aleatorizadamente, un total de 61 personas, son tratadas con una intervención quirúrgica para mantener una reducción del 30% respecto de la PIO inicio a lo largo de todo el estudio. El seguimiento se lleva a cabo cada 3 meses en los primeros 6 meses.<sup>12</sup>

Durante el seguimiento, la PIO no varía respecto de los 16 mm Hg del grupo control, sin embargo en el grupo tratado, la PIO disminuye a una media de 10,6 mm Hg (una reducción del 37%). Este estudio describe que los pacientes tratados con tensión normal, alcanzan una reducción de PIO del 30%, retrasando la progresión de la enfermedad durante 7,5 años. También es importante tener en cuenta que algunos pacientes del grupo control tampoco progresan.<sup>25,26</sup>

## **5.3. Evolución en 45 años del riesgo de alcanzar un estado de discapacidad visual o ceguera por Glaucoma de Ángulo Abierto**

### **5.3.1 Probabilidad acumulada en 20 años de progresar a ceguera o discapacidad visual (Periodo 1965-1980)**

El estudio retrospectivo llevado a cabo en la población de Minnesota, resulta una evidencia científica para abordar el riesgo de progresión a ceguera en uno o en dos ojos en pacientes recién diagnosticados de GAA y tratados.<sup>27</sup> El propósito está en determinar la probabilidad de que pacientes con un diagnóstico reciente de GAA o HTO, tras inicio de terapia farmacológica o médica, progresen a ceguera. Una estimación de la probabilidad podría ayudar a determinar si está

justificada la terapia agresiva en esta enfermedad para el riesgo de progresión que se espera en la enfermedad.

Un aspecto fuerte de este estudio es la base de datos utilizada, “*Rochester Epidemiology Project*” (REP), muy útil para realizar estudios de base poblacional permitiendo observar la historia natural de la enfermedad.

De los 295 pacientes identificados como nuevos diagnósticos de glaucoma durante un periodo de 15 años, 114 (39%) son clasificados como glaucoma clásico, 177 (60%) como pacientes HTO tratados y 4 pacientes (1%) como glaucoma sin confirmar.

En las imágenes 6 y 7 se representan las probabilidades acumuladas de progresar a ceguera en ambos ojos y en al menos uno respectivamente según el modelo de análisis utilizado, Kaplan-Meier. Ambas progresiones son representadas en la imagen 8.

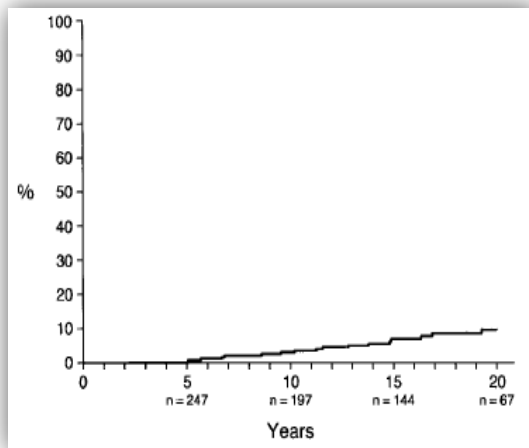


Imagen 6. Probabilidad acumulada de progresar a ceguera en ambos ojos. Modelo Kaplan-

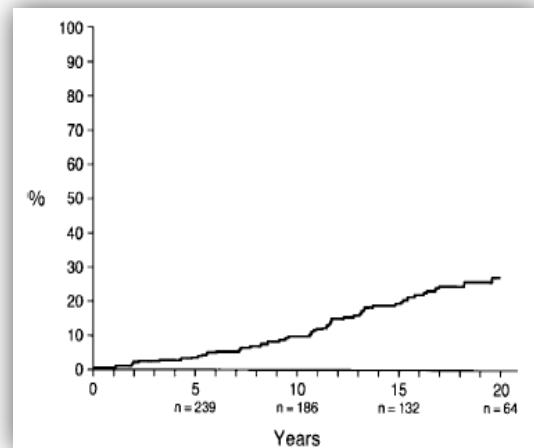


Imagen 7. Probabilidad acumulada de progresar a ceguera en al menos un ojo. Modelo Kaplan-

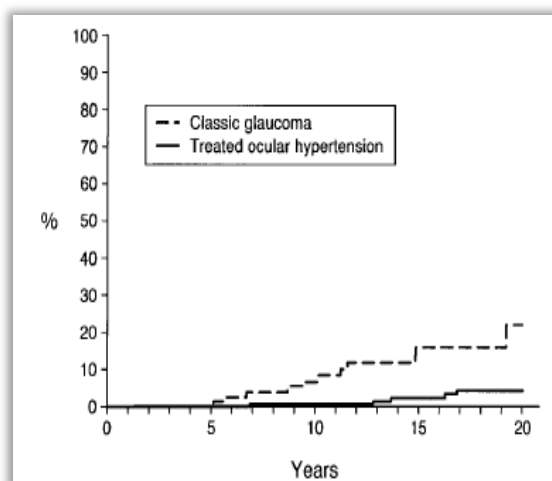


Imagen 8. Probabilidad acumulada de progresar a ceguera por modelo Kaplan-Meier para glaucoma clásico y HTO tratado en ambos ojos.<sup>27</sup>

Imagen 6, 7 y 8. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1998 Nov; 105(11):2099-104.

En este estudio también se examinan como posibles factores de riesgo la edad y el género. Mientras este último no se describe como un factor de riesgo significativo, la edad avanzada está fuertemente relacionada con la progresión del glaucoma a ceguera tanto unilateral como bilateralmente.

Se evalúa el riesgo de progresión a ceguera por pérdida de AV central en ambos ojos por separado, es decir, pacientes HTO tratados o glaucoma clásico, durante 20 años de seguimiento. Los resultados se muestran en la tabla 3 según criterio de AV y CV por separado o total de acuerdo a cada grupo. Se encuentra que aquellos considerados HTO tienen menor riesgo de progresión. La probabilidad acumulada en 20 años de progresar a ceguera tanto para criterios de AV y CV es menor unilateralmente en todos los grupos de diagnóstico.

En 20 años	Ceguera según criterio de AV y CV (%)			Ceguera según criterio de AV (%)		Ceguera según criterio de CV (%)	
	N	En ambos ojos	En al menos un ojo	En ambos ojos	En al menos un ojo	En ambos ojos	En al menos un ojo
<b>Total Glaucoma</b>	<b>295</b>	9	27	5	11	8	23
<b>HTO tratados</b>	<b>191</b>	4	14	2	5	4	11
<b>Glaucoma clásico</b>	<b>100</b>	22	54	16	27	16	50

Total Glaucoma= HTO tratados + glaucoma clásico + glaucoma no confirmado

Tabla 3. Resultados riesgo de progresión en 20 años

Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1998 Nov; 105(11):2099-104

El riesgo de progresar a ceguera por GAA pese a tratamiento es considerable, siendo mayor cuanto mayor son los daños a nivel de disco óptico en el momento de diagnóstico.<sup>27</sup>

### 5.3.2 Cambios longitudinales en 45 años de la probabilidad de progresión a ceguera o discapacidad visual según la población de Minnesota

Las características de la base de datos "REP" utilizada en la región de Minnesota permitieron profundizar en el estudio con el propósito de determinar la incidencia de la población de ceguera relacionadas con GAA y la probabilidad de progresión a ceguera para pacientes con GAA recién diagnosticados y evaluar así cambios longitudinales en un período de tiempo de 45 años.<sup>4</sup> Se extiende a todos los diagnosticados con GAA entre 1965 y 2000 mayores de 40 años, habiéndose revisado todos los historiales y evoluciones hasta el 31 de diciembre de 2009.

El criterio es el descrito por "American Academy of Ophthalmology"<sup>28</sup>, en el que sujetos con GAA son aquellos que presentasen al menos una de estas características:

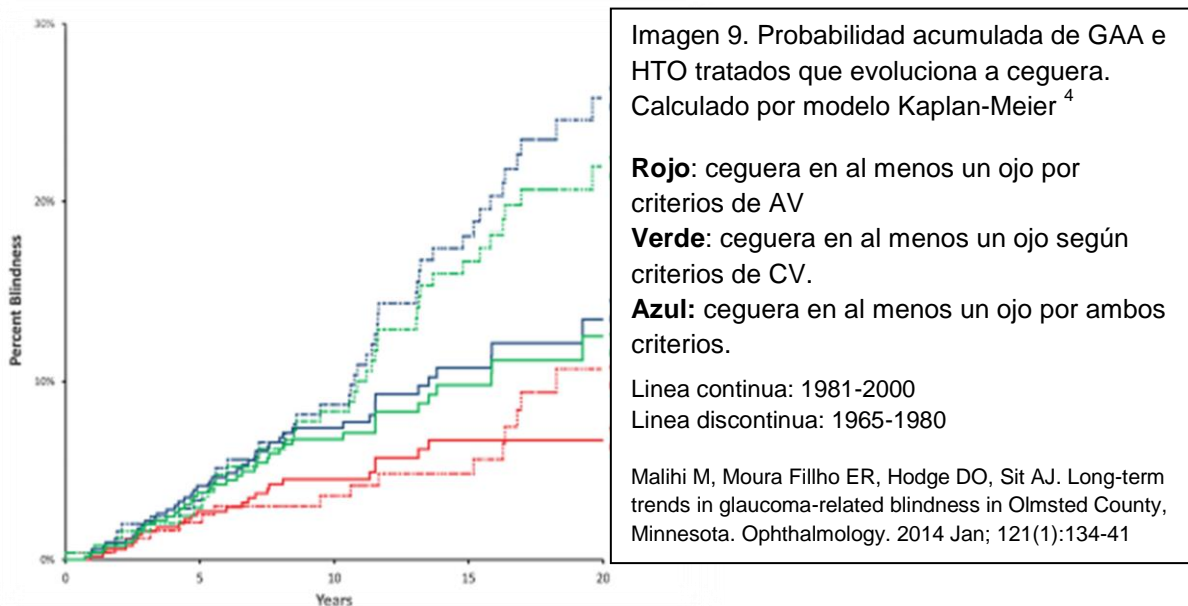
- Daño del nervio óptico: adelgazamiento difuso, estrechamiento focal o muescas en ANR del disco óptico documentados, progresión de la excavación del disco óptico, anormalidades difusas o localizadas de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, hemorragias o asimetrías del disco óptico.
- Campo visual dañado: regla ISNT, defecto arqueado, o depresión paracentral.

Se pretende identificar la progresión a ceguera de estos pacientes definida como AV 20/200 o restricción de CV a 20° o menos.

El criterio para definir a un paciente como HTO, se basa en pacientes sin evidencia de daño glaucomatoso estructural y funcional en el momento de diagnóstico y que estén siendo tratados con fármacos hipotensores. Para salvar el posible sesgo al combinar datos de ambos periodos, se diferencia entre glaucomatosos e HTO tratados. Todos los sujetos con un nuevo diagnóstico de GAA, sospechosos de glaucoma e HTO del periodo de 1981-2000 son revisados para verificar el diagnóstico o tratar la HTO.

Utilizando un análisis de Kaplan-Meier, se estima la probabilidad acumulada en 10, 15 y 20 años de progresar a ceguera en al menos un ojo relacionada con el GAA y la incidencia de ceguera por GAA en al menos un ojo anual, en 10, 15 y 20 años desde el momento de diagnóstico calculada en base a datos del censo de EE.UU. Así se compararon tasas del periodo descrito de 1965 a 1980, con las del periodo de 1981 a 2000 mediante análisis del rango logarítmico y modelos de regresión de Poisson.

La probabilidad acumulada en 20 años en al menos un ojo de presentar ceguera por GAA en base a criterios de AV y CV establecidos, se estima en este estudio que es del 25,8% (IC= 95%; 18,5-32,5%) para el primer periodo y del 13,5% (IC=95%: 8,8-17,9%) para los casos diagnosticados durante 1981-2000, siendo  $p=0,01$ . Imagen 9.



Durante el periodo de 1981-2000, 563 nuevos casos de GAA son diagnosticados. Se reduce la incidencia anual de ceguera en al menos un ojo en la población en 10 años desde el momento de diagnóstico, de 8,7 por cada 100.000 personas (IC=95%: 5,9-11.5%) para los diagnosticados de 1965 a 1980, a 5,5 por cada 100.000 personas (IC del 95%: 3.9–7.2%) para los diagnosticados de 1981-2000 ( $p=0,02$ ). En base a un análisis independiente del momento de aparición de ceguera, se describe también una reducción de la incidencia anual de glaucoma que progresa a ceguera en al menos un ojo según criterios de AV o CV. Para el periodo de 1965-1980, la incidencia es de 16,6 (12,6-20,5) por cada 100.000 habitantes mayores de 40 años. Para el periodo de 1981-2000 es de 7,1 (5,2-9,0) por 100.000 habitantes mayores de 40 años, siendo el valor de  $p=0,001$ .

Analizando la probabilidad por separado para AV o CV, tan solo se encuentran diferencias significativas para estimaciones de progresión en 20 años bajo criterios de CV. Para el periodo de 1965-1980, la probabilidad estimada de desarrollar ceguera es de 22,0% (IC=95%:15,1-28,1%) y de 12,5% (IC=95%:8,0-16,9%) para el periodo de 1981-2000 para un valor de  $p=0,03$ .

Bilateralmente, para el periodo de 1965-1980, la probabilidad acumulada en 20 años de desarrollar ceguera en base a criterios de AV y CV, es del 9,0% (IC=95%:4,2-13,5%) y para los diagnosticados en el periodo de 1981-2000 es del 4,3 % (IC=95%:1,9-6,6%), por tanto sin diferencias estadísticamente significativas siendo  $p=0,33$ .

Por tanto este estudio muestra cambios longitudinales en 45 años de la progresión del glaucoma en una población de mismas características demográficas. El estudio concluye que por un lado, una mayor edad en el momento de diagnóstico, supone un mayor riesgo de progresión de ceguera ( $p<0,001$ ). Y por otro lado, describe que la probabilidad de desarrollar ceguera en 20 años, incluso desde el diagnóstico, y la incidencia de ceguera en la población por GAA en al menos un ojo, ha disminuido en un periodo de 45 años, desde 1965 a 2009, existiendo todavía una proporción significativa de pacientes que progresan a ceguera a pesar de los avances de diagnóstico y terapéuticos.

#### **5.4. Principales estudios sobre el riesgo de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma en estado avanzado**

Hasta ahora todos los estudios descritos evidencian la importancia y necesidad de un diagnóstico precoz del glaucoma para un menor riesgo de progresión a ceguera o baja visión. Como ya se ha descrito, los tratamientos para glaucoma actúan sobre el único factor de riesgo modificable conocido, la PIO, con el objetivo, en definitiva, de evitar la amenaza de ceguera y garantizar la función visual del paciente y la calidad de vida.

Una vez diagnosticado el glaucoma, los pacientes son tratados de por vida y monitorizados para detectar cualquier cambio o empeoramiento y en

consecuencia adecuar el tratamiento. Por tanto supone un gran coste a los servicios sanitarios. Hasta ahora, únicamente mediante la perimetría del CV puede monitorizarse el cambio funcional en pacientes y determinar el éxito o no del tratamiento en la prevención de una futura discapacidad visual.

En este contexto, la información sobre la tasa de velocidad de la pérdida de CV durante el periodo de seguimiento, es un dato clínicamente muy útil. Las investigaciones más recientes hacen hincapié en la importancia clínica de la evaluación del CV a lo largo del tiempo como prueba indispensable para establecer estimaciones razonables de las tasas de progresión. Una vez que se ha establecido la tasa de pérdida de CV, el siguiente paso natural es considerar la probabilidad de que un paciente presente discapacidad visual dentro de su tiempo de vida esperado.<sup>29</sup>

#### 5.4.1 “The Advanced Glaucoma Intervention Study”

“The Advanced Glaucoma Intervention Study” (AGIS), es un ensayo clínico aleatorizado con objetivo de determinar la relación existente entre el descenso de la PIO tras cirugía y el deterioro del CV en glaucoma avanzados.<sup>14</sup>

Un ensayo clínico multicéntrico, de 789 ojos de 591 pacientes de edad comprendidas entre 35 y 80 años de edad, presenta GAA en tal estado que no puede ser controlado únicamente por medicamentos, es decir, en terapia médica máxima tolerada. Los ojos son asignados aleatoriamente a una de las dos secuencias de cirugía de glaucoma establecidas con el fin de reducir la PIO a un valor menor de 18 mm Hg.

1. Trabeculoplastia láser argón – trabeculectomía - trabeculectomía (ATT).
2. Trabeculectomía - trabeculoplastia láser argón – trabeculectomía (TAT).

Se incluyen ambos ojos del paciente sólo si son elegibles simultáneamente. El proceso se basa en asignar un ojo a la secuencia ATT o TAT y el otro ojo a la secuencia contraria. El seguimiento consta de visitas a los 3 y 6 meses después del inicio en estudio y posteriormente cada 6 meses al menos durante 4 años.

El planteamiento llevado a cabo se resume en la imagen 10, donde se diferencian los dos tipos de estudios desarrollados.

Predictive Analysis	Associative Analysis	
IOP averaged over the first three 6-month visits	IOP group	Percent of visits with IOP less than 18 mm Hg
<14 mm Hg	A	100
14–17.5 mm Hg	B	75 to <100
>17.5 mm Hg	C	50 to <75
	D	0 to <50

Imagen 10. Datos sobre los tipos de estudio llevado a cabo en AGIS.<sup>14</sup>

The AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention: 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):429-40

El estudio predictivo describe si la PIO durante el seguimiento inicial es un factor pronóstico del cambio posterior en el CV respecto de la situación basal. En él, un total de 738 pacientes son distribuidos en función de la PIO media que presentan en los primeros 18 meses de seguimiento. Los resultados son comparados como se muestra en la imagen 11, donde se aprecian las considerables diferencias en la tasa de progresión del CV dependiendo de la PIO inicial.

Incluyendo todas las visitas en el análisis predictivo, se estima un aumento, es decir, empeoramiento del CV (IC 95%= 0,37, 1,62) para el grupo PIO>17,5 mm Hg en relación con el grupo PIO< 14 mm Hg. Para 84 meses, el aumento se duplica, siendo de casi dos unidades en el defecto de CV en el ojo con PIO elevada.

El segundo análisis, asociativo, describe de los 586 ojos divididos en 4 grupos en función de los porcentajes de visitas durante los 6 primeros años de seguimiento en los que al menos un ojo presente PIO menor de 18 mm Hg, para también comparar después la progresión de los CV. Para el grupo A, es decir, con un 100% de visitas en las que la PIO es menor de 18 mm Hg, (PIO media de 12,3 mm Hg), no se describen cambios en la progresión del CV. Incluyendo todas las visitas en el análisis asociativo, se predice un aumento en el defecto de CV para grupos de PIO elevada (B, C y D) en comparación con el grupo A, pero estadísticamente significativa para el grupo C (p=0,15). Siendo de nuevo más evidente el deterioro del CV en un análisis en 84 meses.

La mayoría de los ojos con PIO promedio de las 3 visitas cada 6 meses menor de 14 mm Hg, pertenecen a la secuencia TAT, mientras que los ojos con PIO de 14 a 17,5 mm Hg o superior, pertenecen a la secuencia ATT. Para la raza negra, se obtienen mejores resultados con la intervención ATT.

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio es que aquellos ojos con PIO menor, experimentan en promedio, menor deterioro del CV durante el seguimiento. Este hecho se acentúa en el análisis asociativo para ojos con PIO inferior a 18 mm Hg durante todas las visitas en los 6 años (grupo A). La PIO promedio es de 12,3 mm Hg durante 6 años, con un cambio respecto datos base en el defecto de CV que oscila entre - 0,26 a los 2 años y - 0,46 en 4 años. Siendo el cambio promedio cercano a 0, una proporción del grupo A experimenta pérdida

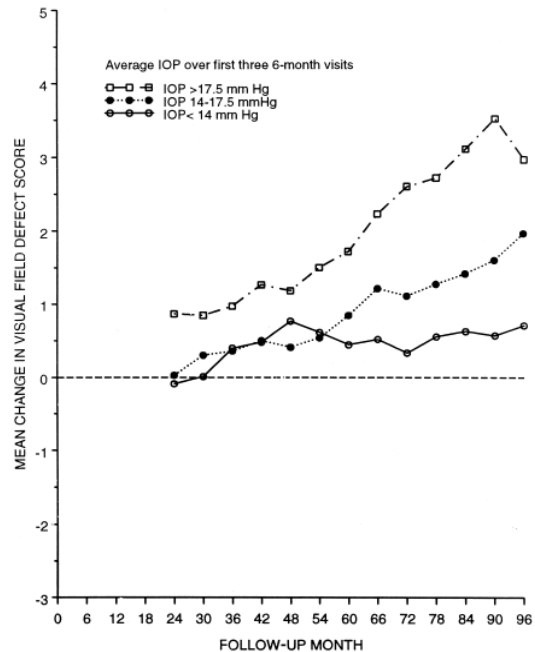


Imagen 11. Tasa de progresión a ceguera en función de niveles de PIO iniciales.<sup>14</sup>

The AGIS Inventors: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):429-40



de CV a pesar de presentar un nivel de PIO en lo que se considera un nivel seguro.

Observando las tasas de pérdida de CV, casi 2/3 de los pacientes se mantienen estables, un resultado razonable siendo pacientes de glaucoma avanzado.<sup>14</sup> Aunque es evidente que mantener la PIO inferior a 18 mm Hg, no garantiza la preservación del CV, este ensayo clínico es uno de los primeros estudios que describe que presiones bajas desde el inicio, con escasas fluctuaciones y mantenidas en el tiempo, se asocian con mejor progresión del CV en glaucoma avanzados.<sup>30</sup>

Este estudio concluye que la PIO inicial es un predictor positivo pero débil de la PIO post-intervención, según la baja correlación entre PIO durante los primeros 18 meses y PIO en condiciones iniciales.<sup>12</sup>

#### 5.4.2 Probabilidad de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma avanzado tratados en clínicas durante su esperanza de vida residual

El objetivo de este estudio es evaluar la proporción de pacientes de glaucoma avanzado tratados en clínicas que progresan a una discapacidad visual dentro del tiempo de vida esperado. En base a una muestra de 3.790 pacientes del Reino Unido en diferentes centros entre 1989 y 2012, se calcula la tasa de pérdida para cada ojo mediante una regresión lineal de DM en el tiempo. Se calcula en base a datos de vida residual, con los siguientes criterios: discapacidad visual (DM = -14 dB o peor) o ceguera legal (DM= -22 dB) en ambos ojos.

Es importante utilizar la esperanza de vida residual para tener en cuenta la edad del paciente en lugar de usar estadísticas de edad de la población, ya que la probabilidad de morir a una edad determinada no permanece constante a través de todas las edades. Los datos de esperanza de vida media, basada en género y edad, pertenecen de la oficina de estadística Nacional de Reino Unido.

En la tabla 4 se recogen valores de progresión a discapacidad visual o ceguera en dB.

DV al momento de morir	% No DV (IC=95%)	% DV (IC=95%)	% Ceguera (IC=95%)
Pacientes AO en seguimiento N=3359	84,4 (83,2-85,6)	10,4 (9,4-11,4)	5,2 (4,5-6,0)
Total paciente en el mejor de los casos N=3790	84,9 (83,7-86,1)	10,0 (9,0-11,0)	5,1(4,3-5,8)
Total pacientes en el peor de los casos N=3790	81,5 ((0,2-82,8)	11,5 (10,4-12,5)	7,1 (6,2-7,9)

Tabla 4. Valores estimados de progresión a ceguera o baja visión en dB.<sup>29</sup>

Saunders LJ, Russell RA, Kirwan JF, McNaught AI, Crabb DP. Examining visual field loss in patients in glaucoma clinics during their predicted remaining lifetime. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Jan 7; 55(1):102-9

En el peor de los casos, para el total de muestra del estudio, se registran porcentajes de progresión de un 7,1% y 11, 5% respectivamente. Si se considera solo a los pacientes con seguimiento en ambos ojos, 159 de 175 pacientes (90,9% IC=86,6-95,1%) que alcanzan ceguera legal presentan una DM peor de -6 dB en por lo menos un ojo al inicio del estudio.

La inmensa mayoría de los ojos progresa a un ritmo entre  $\pm 0,5$  dB por año (74-95% binomial: 73-75%). Una pequeña proporción de ojos de pacientes progresa a un ritmo peor de - 1 dB (7,5% IC=6,9-8,2%) y tan solo el 3% (IC=2,7-3,4%) progresa más rápido que - 1,5 dB. En torno al 60% (IC=52,0-66,4%) de los pacientes que progresan a ceguera legal, tienen al menos un ojo con DM inicialmente con un valor peor de -14 dB.

El principal resultado de este estudio es que la mayoría de los pacientes de glaucoma bajo cuidados clínicos, no están en grave peligro de sufrir discapacidad visual significativa en sus vidas. Este informe indica que la gran mayoría de los pacientes que siguen en las clínicas del glaucoma en el Reino Unido tiene CV estables. Sin embargo, hay gran variabilidad en las tasas de pérdida de CV y también en los niveles de daño de CV en su inicio. Los pacientes que están en peligro de un deterioro progresivo significativo de CV en su vida, generalmente presentan daños más severos de CV.<sup>29</sup>

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Efectividad y seguridad del tratamiento en la reducción de PIO y progresión del Glaucoma de Ángulo Abierto

#### 6.1.1 Pacientes HTO sin evidencia de daño glaucomatoso

OHTS es el mayor ensayo clínico aleatorizado con datos sobre la seguridad y eficacia de fármacos hipotensores para prevenir el desarrollo del GAA en pacientes HTO. Resulta complicado comparar la incidencia del desarrollo de GAA encontrado en otras publicaciones, ya que los criterios de OHTS son muy específicos y en general incluyen pacientes voluntarios y sanos.<sup>15</sup>

El 9,5 % de los pacientes no tratados en un periodo de 5 años desarrolla GAA, en comparación con un 4,4 % de pacientes en el grupo tratado. Se describe un tratamiento efectivo en pacientes de PIO elevada aislada, es decir, CV y papila normal siempre y cuando no estén en riesgo moderado o alto de desarrollar la enfermedad. Una medida absoluta es el número de pacientes que es necesario tratar ("*Number Needed to Treat*" (NNT)) para prevenir el desarrollo, en este caso, de GAA. Es una medida clínica útil de las consecuencias de un tratamiento. Según OHTS, se requieren 20 pacientes para prevenir a un paciente de desarrollar de forma temprana GAA.<sup>13</sup>

Uno de los puntos fuertes de este estudio es el hecho de que se incluyan medidas cuantitativas tanto del CV como fotografías para poder comparar la evolución del ANR y el CV. Se requieren numerosas medidas del CV para evaluar la progresión y poder establecerlo como fuerte predictor del desarrollo de GAA, que en la práctica clínica resulta complicado.<sup>13</sup> La edad, un mayor patrón de desviación estándar o la relación excavación papila, son factores predictivos del riesgo de desarrollo de GAA.<sup>13</sup> La asociación más sólida está en presentar un menor espesor central corneal en personas con una PIO elevada. Aunque la raza, género o historia cardiovascular son analizados con resultados estadísticamente no significativos, no se descarta que ante una muestra de mayor tamaño, estos resultados cambien ya que por ejemplo únicamente 101 pacientes presentaban cardiopatologías en el inicio del estudio. Sin embargo, a pesar del tamaño de la muestra, 125 pacientes de los 1.636 HTO, desarrollaron GAA, que en proporción con otros estudios como "*Iowa Study*" con 8 ojos de 1.628 pacientes,<sup>31</sup> "*Collaborative Glaucoma Study*" con 93 de 5.886 pacientes,<sup>32</sup> "*Dalby Study*" con 12 de 599 pacientes<sup>33</sup> o "*Barbados Incidence Study of Eye Diseases*" con 67 de 3.427 pacientes<sup>34</sup>, resulta una cifra realmente considerable.

OHTS sugiere que ante un paciente HTO, deben valorarse factores basales y clínicos que permitan identificar a pacientes en situación de riesgo moderado o alto de progresión a glaucoma, para quienes un tratamiento médico precoz es determinante. OHTS resulta una evidencia científica sobre la preservación de la

visión en GAA por reducción de PIO, como también se ha encontrado en otros estudios como EMGT, CNTGS o AGIS

### **6.1.2 Pacientes en estado inicial de glaucoma recién diagnosticado con PIO elevada**

Seguir el esquema natural de la enfermedad, plantea continuar con el estudio "*The Early Manifest Glaucoma Trial*" (EMGT), el primer ensayo clínico aleatorizado en pacientes con un diagnóstico de glaucoma en estado inicial nunca antes tratado y PIO elevada. Resulta una evidencia de la eficacia de los tratamientos, describiendo una reducción del 25% en el nivel de PIO y reduciendo también el riesgo de progresión con un NNT de aproximadamente 6 durante 6 años.<sup>13</sup> El riesgo de progresión es menor en aquellos casos en los que se logra una reducción inicial importante de la PIO. El nivel de PIO que se alcanza y mantiene a lo largo del seguimiento está relacionado con el descenso inicial conseguido.

Para abordar la generalidad del estudio se ha de tener en cuenta que se trata de pacientes recién diagnosticados de glaucoma en un estado inicial, no aplicable por tanto a pacientes en estado de glaucoma más avanzado. Por otro lado, estamos ante una población sueca, en su mayoría se trata de población blanca. En definitiva, se ha de considerar el protocolo clínico llevado a cabo en este caso para su generalización a otras poblaciones o circunstancias.<sup>14</sup>

En comparación con OHTS, el cual describe la probabilidad de desarrollar GAA en base a criterios estructurales mediante fotografías de disco óptico, EMGT evalúa la progresión en base a criterios funcionales de CV.<sup>13</sup> En OHTS la evaluación se lleva a cabo cada 6 meses mientras que en EMGT cada 3 meses, que en el práctica clínica resulta inviable por la saturación de las consultas, como ya se ha descrito.

Por los criterios adoptados para "*screening*" e inclusión de pacientes, la alta sensibilidad de la perimetría utilizada que detecta los cambios antes que otras medidas de progresión, la estimación realizada de la pérdida de CV asociada a la progresión, etc., este estudio proporciona pruebas concluyentes que confirman que la reducción de PIO disminuye el riesgo de progresión en las primeras manifestaciones de GAA.<sup>13</sup>

#### **6.1.2.1 Pacientes grupo control de "*Early Manifest Glaucoma Trial*"**

El grupo control aleatorizado de los pacientes de EMGT proporciona información sobre el transcurso natural de la enfermedad en personas recién diagnosticadas de glaucoma nunca antes tratadas. Este estudio de cohorte permite evaluar si la tasa de progresión natural difiere entre grupos de diagnóstico

diferentes. La importancia de este estudio radica en que el grupo control de EMGT es el único que presenta los diagnósticos más comunes de glaucoma sin tratar, de ahí la relevancia para conocer la historia natural del glaucoma.<sup>23</sup>

Por otra parte, el “*screening*” en la población para GAA sin diagnosticar debe ser considerado seriamente, ya que se vio que para la inclusión de pacientes en EMGT, el 50% o más de los pacientes pertenecientes al mundo occidental, no estaban diagnosticados. Ante un diagnóstico precoz de GAA no tratado, es un glaucoma que evolucionará y progresará lentamente, en concreto, una progresión a ceguera total en 70 años. Una minoría significativa progresaría más rápido, en concreto, con una tasa de progresión media más alarmante en la que alcanzaría un CV ciego en 25 años. Si se tiene en cuenta este ritmo, pero con un diagnóstico tardío, que pudiera darse con la mitad del campo ya dañado que es cuando puede describirse sintomatología, ese tiempo se reduce a 12 años.<sup>23</sup>

### **6.1.2.2 Pacientes grupo tratado de "Early Manifest Glaucoma Trial"**

El 45% de las personas tratadas en EMGT progresan en la enfermedad, en comparación con el 62% de los pacientes del grupo control, con un tiempo medio de progresión de 66 y 48 meses respectivamente. El grupo tratado experimenta una reducción de PIO del 25%. Se describe que el riesgo de progresión se reduce un 10% por cada mm de Hg que se reduce la PIO en el primer seguimiento tras tratamiento, por tanto se evidencia la eficacia de tratamientos para reducir PIO, disminuyendo también la probabilidad de progresión. No se trata de que consiguiendo una reducción de 10 mm Hg se evita al 100% la progresión si no que es posible, que cada mm Hg marque la diferencia, permitiendo una mejor evolución de la enfermedad en determinados casos

Factores iniciales considerados indicadores de mayor riesgo son comunes a EMGT y OHTS, donde una edad mayor y PIO elevada inicialmente son determinantes en la progresión de la enfermedad. También son factores predictivos, la bilateralidad la enfermedad y un índice de DM elevado. Mientras que para OHTS la relación excavación papila vertical es un factor predictivo, en EMGT la presencia de hemorragias es un factor agravante de la enfermedad e independientemente de la PIO, un glaucoma de carácter pseudoexfoliativo, es un fuerte predictor del riesgo de progresión.<sup>24</sup>

Al tratarse de una enfermedad progresiva y de lenta evolución en la mayoría de los casos, valorar la población tratada del EMGT al cabo de los años, permite obtener información sobre otros factores que parecen ser determinantes en la progresión de la enfermedad. Además de encontrarse un factor vascular influyente en la progresión<sup>3,20,24</sup>, en cuanto al espesor central de la córnea, los resultados de EMGT coinciden con lo descrito en OHTS, es decir, hay una asociación entre el espesor central corneal y el desarrollo de GAA en pacientes con PIO inicial elevada (HR=1,71; 95% IC, 1,40-2,09 por cada 40  $\mu$ m menos).<sup>24</sup>

Pese a controversias y aspectos en los que se debería profundizar, el espesor corneal central influye en los valores de las mediciones de la PIO, dando valores sobre o infra estimados. Pacientes con córneas delgadas pueden dar valores infra estimados que conllevan a un tratamiento inadecuado.

También se describe que ante una menor histéresis corneal, los valores de CV son peores, de lo que subyace que influye en la progresión. Por tanto se ha de tomar este factor como un indicador de la estructura anatómica que refleje la elasticidad del tejido ocular. Los resultados indican que un espesor central menor, incrementa la probabilidad de progresión en personas con PIO elevada.<sup>24</sup>

### **6.1.3 Pacientes en estado inicial de glaucoma recién diagnosticado con PIO normal**

CNTG es el primero de los ensayos multicéntricos, prospectivo y aleatorizado en el que se comprueba que la reducción de PIO es efectiva, confirmándose posteriormente en EMGT.

En este estudio se tratan pacientes con objetivo de reducir la PIO un 30%, retrasando también la progresión de la enfermedad para un NNT de aproximadamente 7, en un periodo de 5 años. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes progresan (20%) pese a lograr una reducción del 30%. Este hecho podría explicarse bien por marcar una PIO objetivo insuficiente o por la etiopatogenia de esta entidad, en el que estén involucrados otros mecanismos no relacionados con la PIO.

Se deduce un mecanismo independiente de PIO en la progresión de la enfermedad en pacientes con glaucoma de tensión normal. Este hecho evidencia la necesidad de reflexionar sobre tratar a todos los pacientes diagnosticados de glaucoma de tensión normal por igual e identificar aquellos cuyo daño pueda ser debido a mecanismos PIO independientes para llevar a cabo una atención individualizada adecuada y evitar tratamientos innecesarios.<sup>13</sup>

## **6.2 Riesgo de progresión en pacientes recién diagnosticados y tratados**

### **6.2.1 Probabilidad acumulada en 20 años de progresar a ceguera o discapacidad visual.**

La cuestión que quiere tratarse con este estudio es el riesgo real de actuar con un tratamiento u otro de acuerdo al GAA y su eficacia. En Europa el tratamiento quirúrgico en un estado inicial de la enfermedad es utilizado cuando la terapia médica no logra controlar la PIO elevada.<sup>27</sup> Este aspecto ha sido cuestionado a través de “*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*”<sup>35</sup> y “*Glaucoma Laser Trial*” que comparan la eficacia de tratamientos quirúrgicos y

médicos en estados iniciales de la enfermedad.<sup>27</sup> A pesar de la evolución en intervenciones quirúrgicas agresivas, cualquier cirugía tiene unas complicaciones postoperatorias asociadas, en un rango de riesgo que va del 2% al 18%.<sup>27</sup> Son muchos los estudios que abordan el riesgo de progresión a ceguera en pacientes con GAA pero no son tantos los que plantean si realmente, ante la probabilidad de progresión de ceguera en esta enfermedad, es asumible el riesgo de un tratamiento quirúrgico inicial en comparación con la tasa de ceguera bajo un tratamiento médico. Quigley et al,<sup>36</sup> describe que la probabilidad de progresar a ceguera bilateral por GAA era realmente rara a diferencia de lo descrito en el estudio longitudinal presentado por Hattenhauer et al.<sup>27</sup>

De los 295 pacientes registrados con glaucoma, 265 presentaron un diagnóstico de GPAA. La probabilidad acumulada a los 20 años de presentar ceguera en pacientes con GPAA es del 9% en ambos ojos y del 27% en al menos un ojo. Por tanto, existiendo aún un valor no despreciable de personas que progresan pese a tratamientos, el riesgo de intervenciones quirúrgicas pasaría a ser asumible.

### **6.2.2 Cambio longitudinal en 45 años y probabilidad de progresión a ceguera o discapacidad visual.**

La evolución en el criterio de diagnóstico para glaucoma que se ha experimentado en los últimos 40 años se refleja al combinar dos periodos que abarcan hasta 45 años de evolución. Este hecho pudiera suponer un sesgo en el estudio, ya que pacientes del segundo periodo, como consecuencia de diagnósticos en estadios más iniciales, presentaban menor probabilidad de progresar a ceguera que los pacientes del primer periodo, que no eran diagnosticados de GAA si no cumplían criterios muy definidos. El segundo periodo estaría marcado por un diagnóstico precoz en combinación con los avances tecnológicos y una mayor esperanza de vida en la población. Para combinar ambos periodos se llevan a cabo dos modelos diferentes para abordar el posible sesgo que pudieran suponer las diferencias entre periodos y se calcula la incidencia de población que progresa a ceguera en el glaucoma.

Otro aspecto que cabe destacar es la base de datos utilizada (REP), especialmente adecuada para estudiar tasas longitudinales en la progresión de GAA a ceguera. Es decir, ante muestras de poblaciones de 3.000, 6.000 pacientes,<sup>4</sup> en los resultados tan solo se puede identificar casos aislados de progresión a ceguera cada 3 o 5 años. Se discute si los estudios poblaciones retrospectivos como este, en general sobreestiman el riesgo de progresión en comparación con los resultados que se obtienen de ensayos clínicos.<sup>4</sup> Los pacientes de ensayos clínicos, según este estudio, no representan situaciones reales de la enfermedad, ya que en la inclusión de los pacientes se establece un sesgo. Son situaciones ideales de seguimiento y cumplimiento del tratamiento. Y por último, haciendo referencia a la larga duración en la progresión de la

enfermedad, cuestiona el número de años que transcurren en un ensayo clínico, en comparación con los 13 o 16 años de progresión que se estima que el glaucoma tarda en progresar, infraestimando la tasa de progresión a ceguera. En este estudio retrospectivo, el tiempo medio desde el diagnóstico a la progresión a ceguera es de 7,2 años con un tiempo medio de 6 años, que es similar al máximo de seguimiento en los ensayos clínicos.

Los resultados encontrados en el segundo periodo 1981-2000, coinciden con lo descrito por Broman et al<sup>37</sup>, estudio que se basa en la DM para estimar que un 15% de los pacientes con GAA presentará ceguera en al menos un ojo según criterios de CV a lo largo de su vida. Chen describe un 14,6% unilateralmente y 1,7% de progresión a ceguera bilateral en 15 años de estudio de una población caucásica en su mayoría (82%).<sup>38</sup> En un estudio similar de 423 sujetos con un glaucoma de duración media  $11,2 \pm 6,6$  años, Peters et al, describen un 15,2% de riesgo de progresar a ceguera a lo largo de la vida en una población mayoritariamente caucásica.<sup>39</sup> Sin embargo, Kooner et al, describen una probabilidad mucho mayor de progresión a ceguera, un 42,1% de riesgo en cualquiera de los dos ojos, siendo del 44,0% para población caucásica y del 47,4% para población africana americana en un estudio de 487 pacientes de un hospital durante  $5,5 \pm 3,6$  años de seguimiento, aunque tan solo 195 pacientes fueron seguidos desde el momento del diagnóstico inicial.<sup>40</sup>

Aunque en la mayoría de los estudios, la población que progresa presentaba inicialmente peores condiciones, la probabilidad de desarrollar ceguera en al menos un ojo es mayor que la probabilidad de progresar en ambos ojos. Esta relación se mantiene incluso en un periodo de 20 años, siendo incluso menor en HTO tratados que en aquellos que presentan glaucoma.

### **6.3 Riesgo de progresión a ceguera y discapacidad visual en pacientes con glaucoma avanzado**

En EE.UU de 3 a 6 millones de personas siendo un 4-7% de ellas mayores de 40 años, presentan PIO elevada sin daños glaucomatosos detectables. Son personas en riesgo de desarrollar GAA y son derivados como HTO o sospechosos de glaucoma. Un gran porcentaje de fibras del nervio óptico se pierden antes de que pueda detectarse daño en el CV con pruebas rutinarias de perimetría.<sup>15</sup> En la actualidad, aunque la tendencia sea a un diagnóstico precoz, hemos de enfrentarnos a la enfermedad también en un momento de diagnóstico en el que el glaucoma se encuentra en un estado avanzado.

#### **6.3.1 Evolución del CV en glaucoma en estado avanzado con PIO controlada**

El estudio AGIS describe que las fluctuaciones de PIO tienen un efecto negativo añadido al daño que provoca de por sí un nivel de PIO elevada. Este



estudio señala que la progresión no siempre se detecta al principio del seguimiento, pudiendo llegar a transcurrir 5 años hasta que tenga relevancia clínica, por lo que es importante adelantarse a su aparición. No se trata de alcanzar PIO baja a toda costa en glaucomas avanzados, si no que se ha de tener en cuenta los posibles perjuicios que pudieran conllevar. Los tratamientos deben ser agresivos en aquellos procesos avanzados que sigan progresando y comprometiendo la función visual del paciente y su calidad de vida.

Estudios diferentes, tanto en pacientes en estado inicial sin previo tratamiento o pacientes en tratamiento en un estado ya avanzado, coinciden en que la PIO alcanzada tras la primera reducción es un predictor importante en la progresión de la enfermedad, indicando la importancia de los cambios iniciales después de tratamiento. En general, el nivel de PIO se mantiene relativamente estable tras la primera visita de seguimiento. Sin embargo, se evidencia que aun siendo los tratamientos eficaces, existe un riesgo de progresión y que en base a los principales factores predictivos de la progresión, es fundamental un diagnóstico precoz cuantitativa y cualitativamente tanto estructural como funcionalmente.

La raza no parece ser un factor estadísticamente significativo, aunque sí se aprecian diferencias étnicas en la progresión del glaucoma. Prueba de ello se describe en el estudio AGIS u OHTS.<sup>12</sup> Aunque el origen étnico pudiera considerarse un factor de riesgo, los diferentes estudios lo descartan.

La fuerza de AGIS, reside en registrar una gran muestra en estudio durante un largo periodo de seguimiento, étnicamente heterogénea y con numerosos subgrupos de análisis. Teniendo en cuenta el avance de las estrategias quirúrgicas, los resultados no son tan extrapolables. Sin embargo, coincidiendo con OHTS o EMGT, aunque las características iniciales de los pacientes no son las mismas, se describe la efectividad de los tratamientos en reducir la PIO. Es decir, aún con intervenciones quirúrgicas no actuales, ya se describe un efecto más lento en la progresión de la enfermedad aún en pacientes con glaucoma avanzado que justificaría dicha intervención.

### **6.3.2 Probabilidad de progresión a ceguera en pacientes con glaucoma avanzado tratados en clínicas durante su esperanza de vida residual**

El riesgo de progresión en pacientes con glaucoma avanzado tratados en clínicas es mayor en aquellos que presentan en el momento de diagnóstico peor estado, llegando a alcanzar un estado de ceguera total un valor no despreciable de personas teniendo en cuenta la esperanza de vida residual.

Para evaluar la discapacidad visual en la vida de un paciente, es necesario tener en cuenta la pérdida de CV en ambos ojos. Un único ojo con campo visual dañado no necesariamente afectará a la función visual general de un paciente si el otro ojo se encuentra sano.<sup>41</sup> Según otros estudios,<sup>42,43</sup> la clasificación general del daño del CV va desde “moderado” a “grave”, que resultan poco interpretables para los pacientes. Estudios recientes, sugieren que pacientes con DM menor de - 14

dB en el “mejor” ojo, es altamente improbable que logren cumplir el criterio establecido para conducir en Reino Unido y es por tanto el umbral utilizado como referencia para el “*deterioro visual*”.<sup>44</sup> Se establece según la Seguridad Social Americana, que el valor de la perimetría automatizada a partir del cual se considera ceguera legal es DM= - 22 dB.<sup>45</sup>

En comparación con EMGT, se encuentra que la tasa de progresión media del DM, incluso en pacientes sin tratamiento, es más lenta de - 0,5 dB por año.<sup>23</sup> Por ejemplo, un paciente con poco daño de CV en el momento de diagnóstico (- 2 dB) le llevaría 40 años alcanzar un DM de - 22 dB con esta tasa de progresión, suponiendo una velocidad lineal de deterioro de CV. Por supuesto, 40 años es probable que sean más años de los que puedan vivir los pacientes, si se tiene en cuenta que la aparición de glaucoma es generalmente hacia el final de la vida de los pacientes. Para pacientes estudiados en procesos más avanzados de la enfermedad, la progresión descrita es de  $\pm 0,5$  dB por año (74-95% binomial: 73-75%) En una menor población, esta evolución es peor de - 1 dB (7,5% IC=6,9-8,2%) y tan solo el 3% de la población estudiada (IC=2,7-3,4%) progresa más rápido que - 1,5 dB.<sup>29</sup> En el caso de un estudio más antiguo como AGIS, en pacientes con PIO baja mantenida, este proceso pasa a ser de -0,26 dB a los 2 años, y de -0,46 dB a los 4 años.<sup>12</sup>

Obviamente las variables de la progresión del CV y la velocidad son muchas y aquellos que presentan una progresión rápida están en un alto riesgo de discapacidad visual. Los estudios de cohorte de Canadá y California describen que aproximadamente menos del 5% de los pacientes progresa a una velocidad de - 1,5 dB/año o peor.<sup>46,47</sup> Los resultados del estudio de la progresión de Nueva York sugieren que la prevalencia de progresión rápida oscila entre 9% a más del 25% (con el uso de criterios de exclusión diferentes).<sup>48,49</sup> Una reciente revisión de datos clínicos de Suecia por Heijl et al <sup>50</sup> registra más del 15% de los pacientes con progresión a un ritmo mayor que - 1,5 dB/año.

La manera en que los resultados de estos estudios han sido trascendentales en el manejo actual del paciente con glaucoma, va en la línea de exploraciones en detalle de acuerdo a factores predictivos y tratamientos personalizados. Nuevos estudios, innovaciones en los ensayos clínicos, diseños no tradicionales, etc., podrían acortar el tiempo de estudio, reducir el tamaño de la muestra del paciente y en consecuencia reducir el obstáculo presupuestario para el desarrollo de nuevas terapias, imprescindibles para continuar evolucionando en el conocimiento de la enfermedad. Aun así, a través de los principales estudios y ensayos clínicos relativos al GAA reside uno de los principales objetivos de este trabajo, inferir en la necesidad de detección precoz y de conocer los factores y procesos de la enfermedad para individualizar y adecuar los tratamientos y prevenir o retrasar la evolución de la enfermedad o progresión a una discapacidad visual o ceguera.

Finalmente, socioeconómicamente “*Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilization in Europe*”

describe una tendencia lineal significativa en el consumo de recursos y el costo, directamente proporcional a un empeoramiento o mayor severidad de la enfermedad. El costo directo de tratamiento se estima en 455 € por persona en una etapa temprana y 969€ anuales por persona para la enfermedad en estado avanzado en toda Europa. Tendencias similares se observan en cada país analizado. Por otro lado, en personas activas laboralmente, se han de considerar también los costes indirectos de productividad.

Según estos resultados, las estrategias efectivas de gestión del glaucoma dirigidas a frenar la progresión de la enfermedad, podrían reducir significativamente la carga económica y de salud que supone esta enfermedad crónica. Siendo asintomático hasta estado avanzados, supone un diagnóstico tardío, por tanto, las nuevas estrategias se centran en una respuesta de mayor vigilancia médica junto con las actuales bases de datos de las que se disponen (sobre todo en el mundo desarrollado) para un manejo del glaucoma efectivo.<sup>51</sup> Ante el proceso conocido de la enfermedad, es decir, la muerte celular ganglionar progresiva con afectación en el campo visual, se refleja con estos estudios la variabilidad entre individuos y mediciones repetidas en cualquier etapa del glaucoma. Este hecho evidencia la necesidad de “*screening*” buscando factores predictivos del riesgo a nivel estructural y funcional para detectar en conjunto una enfermedad silenciosa.

En el enfoque final de la enfermedad, queda un horizonte muy amplio en el que profundizar. En concreto, en el ámbito de la rehabilitación visual de personas con pérdidas periféricas de CV, como el glaucoma. La asistencia total de estos pacientes va desde el diagnóstico precoz en base a la batería de pruebas necesarias, tratamiento y monitorización para frenar la enfermedad y por último la rehabilitación de quienes alcanzan pérdida funcional de visión.

## 7 CONCLUSIONES

La práctica clínica actual tiende a basarse en la evidencia científica que proporcionan estudios como los que se han revisado en este trabajo. Un profesional de la salud visual ha de conocer qué factores se evidencian como predictivos de mayor riesgo con objetivo de un diagnóstico precoz. Por tanto son estudios que han de conocerse para el manejo del paciente con glaucoma desde el inicio, en su evolución, tratamiento y en la rehabilitación visual sucesiva al daño funcional visual.

En lo últimos años se ha experimentado una revolución en el enfoque terapéutico del glaucoma debido a la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas y nuevos fármacos eficaces y seguros. Se evidencia la efectividad de los tratamientos en la reducción del nivel de PIO y con ello, el retraso en la evolución del GAA, sobre todo en su administración en estados iniciales de la enfermedad. Son varios los estudios que coinciden en que una edad avanzada en el momento de diagnóstico supone un mayor riesgo de progresión. Pacientes con peores signos iniciales, son pacientes potenciales de una progresión más rápida, sobre todo pacientes de PIO elevada con un menor espesor central corneal, DM elevado o una mayor relación excavación papila.

El riesgo de progresar a un estado de discapacidad visual o ceguera en pacientes recién diagnosticados ha disminuido en los últimos 45 años, siendo menor el riesgo de progresión bilateral. Este hecho puede explicarse por el desarrollo y avance en nuevas tecnologías de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, pese a los avances y nuevos conocimientos, sigue existiendo un porcentaje significativo de personas que progresan.

En base a los riesgos de progresión de la enfermedad y los factores determinantes de una evolución más agresiva, los enfoques de las estrategias y planes de actuación se han de centrar en el “*screening*” y detección precoz para actuar sobre los factores de riesgo principales de la enfermedad, la PIO y la edad. El tratamiento adecuado en el momento adecuado aumenta las probabilidades de una evolución de la enfermedad más lenta y un menor riesgo de progresar a una discapacidad visual o ceguera. Socioeconómicamente pese al coste que pueda suponer campañas de “*screening*”, y el posterior seguimiento de quienes presenten la enfermedad, es una inversión en salud pública a largo plazo, con cada vez mayor repercusión por el envejecimiento poblacional al que nos dirigimos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es). (26 de febrero de 2015)
2. International Agency for Prevention of Blindness. IAPB Report 2010. [http://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/State%20of%20the%20World%20Sight\\_2010.pdf](http://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/State%20of%20the%20World%20Sight_2010.pdf) (26 de febrero de 2015)
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov; 82(11):844-51. (26 de febrero de 2015)
4. Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014 Jan; 121(1):134-41. (28 de febrero de 2015)
5. Internacional Agency for Prevention of Blindness. VISION2020. <http://www.iapb.org/vision-2020> (26 de febrero de 2015)
6. Liu Y, Pang IH. Challenges in the development of glaucoma neuroprotection therapy. *Cell Tissue Res.* 2013 Aug; 353(2):253-60. (7 de marzo de 2015)
7. Malik R1, Swanson WH, Garway-Heath DF. 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012 May-Jun;40(4):369-80 (28 de febrero d 2015)
8. Landín Sori M, Romero Sánchez R, La ceguera y baja visión en el mundo: ¿un problema médico o social?. *Humanidades Médicas* 2006 (16 de marzo de 2015)
9. Eichenbaum JW. Geriatric vision loss due to cataracts, macular degeneration, and glaucoma. *Mt Sinai J Med.* 2012 Mar-Apr;79(2):276-94 (28 de febrero de 2015)
10. Glaucoma Research Foundation. <http://www.glaucoma.org/es/tipos-de-glaucoma.php> (28 de marzo de 2015)
11. Muñoz Negrete FJ, González Martín-Moro J, Casas Llera P, Urcelay Segura JL, Rebolleda G, Ussa F, Güerri Monclús N, Méndez Hernández C, Moreno Montañés J, Villegas Pérez MP, Pablo LE, García Feijoó J. Guía terapéutica del glaucoma crónico por cierre angular primario. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Mar; 90(3):119-138.(10 de abril de 2015)
12. Warder D, Campbell RJ. Glaucoma: Clinical Trials in Glaucoma Therapy. (10 de abril de 2015)
13. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003 Jan; 121(1):48-56. (10 de marzo de 2015)
14. The AGIS Inventors: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct;130(4):429-40 (10 de marzo de 2015)
15. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK II, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun; 120(6):701-13; discussion 829-30.(28 de febrero de 2015)

16. Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med.* 1991;325:1412-1417 (10 de marzo de 2015)
17. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, Martone JF, Cowan CL Jr, Gear JC, Ross-Degnan D. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St Lucia, West Indies, I: prevalence findings. *Ophthalmology.* 1989;96:1363-1368 (10 de marzo de 2015)
18. Leske MC, Connell AM, Wu SY et al. for the Barbados Eye Studies Group. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:89-95 (10 de abril de 2015)
19. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991;266:369-374 (10 de abril de 2015)
20. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK II, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun; 120(6):714-20; discussion 829-30. (28 de febrero de 2015)
21. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology.* 1995;102:1810-1812 (28 de febrero de 2015)
22. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: the Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:767-77 (10 de abril de 2015)
23. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2009 Dec; 116(12):2271-6. (13 de marzo de 2015)
24. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007 Nov; 114(11):1965-72. Epub 2007 Jul 12. (28 de febrero de 2015)
25. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:487-497 (10 de abril de 2015)
26. Sommer A. Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol.* 1999 Dec; 128(6):776-7. (28 de marzo de 2015)
27. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998 Nov; 105(11):2099-104. (28 de febrero de 2015)
28. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2010. Preferred Practice Pattern. Guidelines. (10 de marzo de 2015)
29. Saunders LJ, Russell RA, Kirwan JF, McNaught AI, Crabb DP. Examining visual field loss in patients in glaucoma clinics during their predicted remaining lifetime. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jan 7; 55(1):102-9. (28 de febrero de 2015)
30. Stuart A. Landmark Glaucoma Study. Key Findings and Treatment Lessons.pdf (10 de marzo de 2015)

31. Armaly MF. Ocular pressure and visual fields: a ten-year follow-up study. *Arch Ophthalmol.* 1969;81:25-40 (10 de abril de 2015)
32. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study, I: summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:2163-2171 (10 de abril de 2015)
33. Bengtsson B. Manifest glaucoma in the aged, I: occurrence nine years after a population survey. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1981;59:321-331 (10 de abril de 2015)
34. Leske MC, Connell AM, Wu SY et al. for the Barbados Eye Studies Group, Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:89-95 (10 de abril de 2015)
35. Gillespie BW, Musch DC, Guire KE, Mills RP, Lichter PR, Janz NK, Wren PA; CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study) Study Group. The collaborative initial glaucoma treatment study: baseline visual field and test-retest variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jun; 44(6):2613-20. (16 de marzo de 2015)
36. Quigley H.A, Tielsch J.M, Katz J, Sommer A. Rate of progression in open-angle glaucoma estimated from cross-sectional prevalence of visual field damage. *Am J Ophthalmol.* 122 (1996), pp. 355–363 (16 de marzo de 2015)
37. Broman AT, Quigley HA, West SK, et al. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:66-76 (16 de marzo de 2015)
38. Chen PP. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2003; 110:726– 33. (16 de marzo de 2015)
39. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol.* In press. (16 de marzo de 2015)
40. Kooner KS, AlBdoor M, Cho BJ, Adams-Huet B. Risk factors for progression to blindness in high tension primary open angle glaucoma: comparison of blind and nonblind subjects. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2:757–62 (16 de marzo de 2015)
41. Jampel HD, Friedman DS, Quigley HA, Miller R. Correlation of the binocular visual field with patient assessment of vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43: 1059–1067 (10 de abril de 2015)
42. Hodapp E, Parrish RKL, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma.* St Louis: The CV Mosby Co; 1993 (16 de marzo de 2015)
43. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? *Open Ophthalmol J.* 2009; 3: 59–64 (15 de marzo de 2015)
44. Saunders LJ, Russell RA, Crabb DP. Practical landmarks for visual field disability in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96: 1185–1189. (16 de marzo de 2015)
45. US Social Security Administration. Disability evaluation under Social Security. <http://www.ssa.gov/disability/professionals/bluebook/2.00-SpecialSensesandSpeech-Adult.htm#203>. (15 de marzo de 2015)
46. Medeiros FA, Zangwill LM, Mansouri K, Lisboa R, Tafreshi A, Weinreb RN. Incorporating risk factors to improve the assessment of rates of glaucomatous progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 2199–2207 (15 de marzo de 2015)
47. Reis AS, Artes PH, Belliveau AC, Leblanc RP, Shuba LM, CHauhan BC, Nicolela MT. Rates of change in the visual field and optic disc in patients with distinct patterns of glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology.* 2012; 119: 294–303. (10 de abril de 2015)

48. De Moraes CG, Prata TS, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Glaucoma with early visual field loss affecting both hemifields and the risk of disease progression. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:1129–1134. (10 de abril de 2015)
49. Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. b-Zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology*. 2010;117: 909–915. (10 de abril de 2015)
50. Heijl A, Buchholz P, Norrgren G, Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol Scand*. 2012; 91:406–412 (16 de marzo de 2015)
51. Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, Nordmann J-P, Renard J-P, Bayer A, Grehn F, Pfeiffer N, Cedrone C, Gandolfi S, Orzalesi N, Nucci C, Rossetti L, Azuara Blanco A, Bagnis A, Hitchings R, Salmon JF, Bricola G, Buchholz PM, Kotak SV, Katz LM, Siegartel LR, Doyle JJ. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1245–1249 (10 de abril de 2015)