



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Título:

*Estudio Comparativo del Índice de Progresión de Campos Visuales en
Pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, Glaucoma
Pseudoexfoliativo y Glaucoma Pigmentario del Instituto de Oftalmobiología
Aplicada*

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE MASTER EN SUBESPECIALIDADES
OFTALMOLÓGICAS: GLAUCOMA**

Presenta:

LIANNY COLINA FUENMAYOR

Tutor:

DR. FERNANDO USSA HERRERA

Valladolid

Julio 2018

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
ÁREA DE SALUD VALLADOLID**

Valladolid a 14 de junio de 2018

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 14 de junio de 2018, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 18-1046	ESTUDIO COMPARATIVO DEL ÍNDICE DE PROGRESIÓN DE CAMPOS VISUALES ENTRE PACIENTES CON GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO, GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PIGMENTARIO DEL INSTITUTO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA	I.P.: FERNANDO USSA HERRERA EQUIPO: LIANNY COLINA FUENMAYOR
------------	--	---

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es, jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

INDICE

Glosario de abreviaturas	1
Resumen	2
Introducción.....	3
Definición y Clasificación del Glaucoma	3
Campos Visuales Perimetría	6
Estándar Automatizada	7
Justificación	13
Hipótesis.....	14
Objetivos	14
Materiales y Métodos	14
Resultados	16
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Bibliografía	25

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AGIS:	<i>Advanced Glaucoma Intervention Study.</i>
AV:	Agudeza Visual.
CIGTS:	<i>Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study</i>
CNTGS:	<i>Collaborative Normal Tension Glaucoma Study.</i>
CV:	CV.
dB:	Decibelios.
DM:	Desviación Media.
EMGT:	<i>Early Manifest Glaucoma Trial.</i>
GAT:	Tonómetro de Aplanación de Goldmann.
GCPMs:	<i>Glaucoma Change Probability Maps.</i>
GHT:	Prueba de Hemicampo para Glaucoma.
GP:	Glaucoma Pigmentario.
GPA:	<i>Guided Progression Analysis.</i>
GPAA:	Glaucoma Primario de Angulo Abierto.
GPXE:	Glaucoma Pseudoexfoliativo.
HFA:	<i>Humphrey Field Analyzer.</i>
OCT:	Tomógrafo de Coherencia Óptica.
PIO:	Presión Intraocular.
RNFL:	Grosor Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
SAP:	Perimetría Estándar Automatizada.
SDP:	Síndrome de Dispersión Pigmentaria
SITA:	<i>Swedish Interactive Threshold Algorithm.</i>
VFI:	Índice de CV/ <i>Visual Field Index.</i>

RESUMEN

INTRODUCCION: El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. Se clasifica en glaucoma de ángulo abierto y cerrado, y según su causa se subdivide en primarios y secundarios, siendo el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) más frecuente, aunque existen glaucomas secundarios como el pseudoexfoliativo (GPXE) y el pigmentario (GP) menos frecuentes pero de mayor morbilidad. La evaluación de la progresión campimétrica se realiza a través de la perimetría estándar automatizada con el campímetro Humphrey detectándose la progresión del daño funcional con programas como el GPAII estableciendo tasas de progresión, las cuales según el Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) varían para los distintos tipos de glaucoma.

OBJETIVOS: determinar el grado de progresión campimétrica en pacientes con GPAA, GP y GPXE del IOBA y comparar la tasa de progresión de los tipos de glaucoma de nuestro estudio usando la VFI y la DM con los datos aportados por el estudio multicéntrico EMGT.

MATERIALES Y METODOS: estudio retrospectivo, se evaluaron 55 pacientes, 42 con diagnóstico de GPAA (76%), 8 con GP (14,5%) Y 5 Con GPXE (9,1%); con un mínimo de 5 años de seguimiento y al menos 5 CV fiables realizados con la estrategia SITA STD del Campímetro Humphrey, con el programa GPAII obteniéndose las tasas de progresión y realizándose un análisis estadístico de la media y la desviación típica.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: se analizaron 79 ojos con GPAA (76,4%), 16 Ojos con GP (15,38%) y 9 ojos con GPXE (8,65%), una media de CV de $15,33 \pm 7,59\%$; con una tasa de progresión de $-0,44$ dB/año ($-1,5\%$ /año VFI) para el GPAA; $-0,37$ dB/año de progresión para el GP con un VFI $-0,6\%$ /año. El GPXE tuvo una tasa de progresión de $-1,04$ dB/año ($-2,1\%$ /año VFI). Por lo que concluimos que el GPXE es el que progresa más rápido, seguidos por el GPAA y el GP, lo cual coincide con otros autores y el EMGT, así mismo el GPAA y el GP tienen una menor tasa de progresión menor a la descrita en el EMGT.

1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es un grupo de entidades en las cuales se produce neuropatía óptica, asociado en muchos casos al aumento de la presión intraocular (PIO) con la subsecuente pérdida progresiva de la visión ¹.

Es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo, con 8,4 millones de personas ciegas. Se estima que para el año 2020 en el mundo habrá 80 millones de personas con glaucoma. Se clasifica principalmente en glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado, siendo estas dos entidades responsables de prácticamente las tres cuartas partes de todos los casos de glaucoma en el mundo^{1- 2}. Existen varios factores de riesgo: La PIO elevada, antecedentes familiares, raza, edad, etc. La PIO es el factor de riesgo de mayor incidencia en la morbilidad tanto en los casos de glaucoma por ángulo abierto cómo en los casos de glaucoma de ángulo cerrado, y a su vez, es el único modificable ¹⁻².

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA

El glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado a su vez se subdivide en glaucoma primario o secundario, dependiendo de la causa que lo ocasiona. En el glaucoma primario, tenemos al glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) el cual es una entidad que cursa con neuropatía óptica, progresiva y crónica ¹. Es el más frecuente, en su etiopatogenia aún existen factores desconocidos que contribuyen al daño y no corresponden a causas identificables, con ángulo cameral abierto, normalmente cursa con PIO elevada, aunque existen también casos con PIO normal. El glaucoma primario de ángulo cerrado se produce por un cierre del ángulo iridocorneal ¹⁻².

El GPAA se caracteriza por neuropatía óptica asintomática al inicio y evidente en casos avanzados, siendo imprescindible su detección temprana, seguimiento y realización de pruebas funcionales y estructurales para identificar y

evaluar su posible progresión, todo esto a través tanto del examen clínico como de las pruebas complementarias¹⁻².

El principal objetivo en el tratamiento del glaucoma es disminuir la posibilidad de progresión con empeoramiento de la función visual y afectación de la calidad de vida del paciente, por lo que se hace necesario evaluar dicha progresión y percibir cualquier cambio que produzca empeoramiento de la enfermedad, por lo cual la clínica y la realización de pruebas funcionales y estructurales están indicadas².

Con respecto al glaucoma secundario, existen dos tipos de glaucoma que cursan con ángulo camerular abierto, cuya fisiopatología se caracteriza por el acumulo de material anormal a nivel de la malla trabecular con aumento de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso y aumento de la PIO subsecuente que a su vez ocasiona neuropatía óptica. Nos referimos al Glaucoma Pigmentario (GP) y al Glaucoma Pseudoexfoliativo (GPXE), los cuales a pesar de tener menor incidencia a la del GPAA tienen peor pronóstico visual para el paciente y una mayor tasa de progresión².

El Síndrome Pseudoexfoliativo (PXE) es una entidad que ocurre en aproximadamente el 10% de la población mayor de 60 años de edad, cuya fisiopatología se basa en una alteración de la producción y progresiva acumulación de material extracelular amiloide o material pseudoexfoliativo en tejidos del segmento anterior del ojo, siendo una de las causas morfológicas más comunes de glaucoma secundario, con posible bloqueo en la salida del humor acuoso, acompañándose también de otras alteraciones: catarata, aumento del riesgo de subluxación del cristalino y debilidad zonular, siendo la causa más frecuente de glaucoma unilateral, con PIOs elevadas, además de fluctuaciones importantes de la PIO. Se calcula que existen aproximadamente 70 millones de personas en el mundo que presentan PXE, de ellas un 25% tienen PIO elevada y un tercio desarrolla glaucoma²⁻³⁻⁴.

El PXE es un factor de riesgo independiente a la presión intraocular, todo esto avalado por estudios multicentricos como el *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT), que ha demostrado que la conversión a glaucoma es el doble comparado con personas que tienen esas mismas cifras de PIO pero sin el componente de la Pseudoexfoliación²⁻⁴⁻⁵.

El síndrome de dispersión pigmentaria (SDP), se caracteriza por la disrupción del pigmento del iris debido a un bloqueo pupilar inverso, acumulándose pigmento en la capsula posterior y depositándose en el segmento anterior especialmente en la inserción zonular y cápsula posterior del cristalino (signos de zentmayer y sheie) siendo parte de su diagnóstico clásico la observación del huso de Krukenberg, así como iluminación radial medio periférica o transiluminación y pigmentación densa a nivel trabecular. Fue descrito por Krukenberg en 1899 y el glaucoma pigmentario (GP) es consecuencia del aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso con el subsecuente aumento de la PIO³. Se presentan causas anatómicas en las que es más frecuente el SDP, como pacientes miopes con iris cóncavos. El GP suele ser bilateral y afecta personas en la cuarta década de la vida, de sexo masculino, y aunque su prevalencia no es alta, es la causa más común de glaucoma secundario en adultos jóvenes³.

En el estudio multicéntrico EMGT, se evalúa la historia natural del glaucoma y su progresión en dos grupos, uno sometido a tratamiento (trabeculoplastia mas terapia tópica) y uno sin tratar, al cual se le realizó un seguimiento de 6 años, siendo esta una base de datos única, ya que reunir una data similar ahora sería improbable debido a que los diferentes estudios han demostrado que bajar la PIO es básica en el manejo del glaucoma, siendo valioso observar la progresión de diferentes tipos de glaucoma de ángulo abierto, en el cual se utilizaba la desviación media (DM) para cuantificar la cantidad de daño del campo visual (CV) y determinar la velocidad de progresión, clasificando el grado de severidad⁵. También evaluaron la presencia de progresión versus la no progresión, utilizando el *glaucoma change probability map* (GCPMs)⁶, observando en los CV si un

punto mostraba una disminución; la tercera medida fue la progresión en el tiempo, para determinar en cuánto tiempo aparecían los primeros signos de progresión en el CV para cada una de las entidades; determinándose: en el GPAA con PIO elevada de 44.8 meses, 61.5 meses en el glaucoma Normotensional (GNT), y 19.5 meses en el GPXE. Concluyendo que el GPXE duplicaba el riesgo de progresión con respecto al GPAA y que la tasa de progresión varía considerablemente en los diferentes tipos de Glaucoma⁵.

Otro estudio, el *Probability of Blindness in Open Angle Glaucoma*, evaluó la posibilidad de ceguera en pacientes con GPAA, determinando la probabilidad de ceguera legal ($AV < 20/200$ y/o $CV < 20^\circ$) en un ojo o en ambos, debido a daño glaucomatoso con un seguimiento de 20 años, encontrándose que la probabilidad de ceguera para un solo ojo en Glaucoma Primario de Angulo Abierto era del 27%, y 9% para ambos. Este estudio es una base para la población caucásica, determinándose el importante riesgo de discapacidad visual en el GPAA aun recibiendo tratamiento⁷.

El estudio multicéntrico *Advanced Glaucoma Intervention Study* (AGIS), evaluó la relación entre el control de la PIO y el deterioro en los CV, observándose que aquellos ojos con PIOs altas, superiores a 17.5 mmHg progresaron aún más que aquellos con PIOs menores a 14 mmHg, concluyendo que disminuir la PIO y mantener los valores bajos está asociado con la reducción de progresión de defectos en el CV⁸.

A su vez el *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS) ha reportado un bajo índice de progresión, de 0,43dB/año en pacientes con GNT, similar a los 0,36 dB/año del estudio EMGT. La velocidad de progresión en los pacientes con GPAA fue de 1,31 dB/año y en GPXE de 3,13 dB/año⁹.

1.2. CAMPOS VISUALES

El CV es el espacio que abarca la vista manteniendo la mirada fija. Tiene una forma ovalada ligeramente irregular, delimitado por restricciones anatómicas: nariz, reborde óseo orbitario superior y cejas principalmente y desde el punto de

vista de fijación, mide 60° superiores, 62-65° hacia la parte nasal, 70° inferior y 90° hacia la parte temporal¹¹.

El CV binocular está formado por la adición de los campos monoculares que se superponen en la porción nasal¹¹.

1.3. PERIMETRÍA ESTÁNDAR AUTOMATIZADA

La perimetría estándar automatizada con el Campímetro Humphrey (*Humphrey Field Analyser 750i, Zeiss/Humphrey system, Dublin C.A*) es la técnica de referencia para el análisis del CV. Determina la sensibilidad diferencial a la luz en un número y localización de puntos establecidos e incluye además un programa de análisis de la progresión (GPAII) que cuantifica rápidamente la progresión de cada paciente, detectando aquellos que están progresando a velocidades mayores a la media⁶⁻¹⁰.

La perimetría estándar automatizada (SAP) es un procedimiento específico para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, evalúa la función visual al medir la sensibilidad a la luz desde varios puntos del CV. Un estímulo luminoso de tamaño específico es proyectado en un fondo de luminancia estándar y el umbral de la intensidad de dicho estímulo se mide a través de la respuesta del paciente; se utiliza luz blanca en un fondo blanco u opaco, siendo la estrategia por su mayor confiabilidad y reproductibilidad :*Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA STD) tiene dos *software*, en el primero se establece un parámetro de comparación con pacientes sanos (base de datos normativa) midiendo la magnitud y ubicación del patrón normal y el segundo compara los múltiples CV realizados evaluando la progresión a través del tiempo o *Guided Progression Analysis (GPA)*⁶⁻¹⁰. En La perimetría se usa un estímulo Goldmann tamaño III en un campo central 24°- 30° por la mayor presencia de células ganglionares siendo el 24-2 el programa empleado para para evaluar la progresión⁶.

ANÁLISIS ÚTILES EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS CV

a. **Mapa de Desviación Total.**- Es un gráfico numérico que muestra las desviaciones para la sensibilidad normal, medida en decibelios (dB), acuerdo a la edad.

b. **Mapa de Desviación Patrón.**- es el que enfatiza los defectos presentes en la colina de visión, sin ser afectado por patologías que produzcan daño generalizado como catarata.

A su vez, los valores significativos estadísticos de las desviaciones son mostradas en el gráfico de probabilidad, siendo este último de especial importancia en la evaluación de los defectos propios del glaucoma⁶.

c. **Gráficos Numéricos de Sensibilidad Umbral.**- nos dan una idea de la sensibilidad medida en dB en cada punto evaluado.

d. **Impresión en Escala de Grises.**- su utilidad se basa en mostrar la sensibilidad en dB, no es específico, es limitado y de especial importancia para detectar artefactos.

e. **GHT: Prueba de Hemicampo de Glaucoma.**- analiza los resultados de la prueba umbral, reporta pérdida glaucomatosa, ofrece resultados en un lenguaje plano y sencillo⁶⁻¹⁰.

ÍNDICES DE CV:

a. **DM: Desviación Media.**- representa el promedio de valores del gráfico numérico de Desviación Total, va desde el "0" que indica que no hay desviación respecto a lo normal y valores negativos reflejan pérdidas visuales avanzadas.

b. **VFI: Índice de CV.**- es sensible a las pérdidas del CV central, menos afectado por catarata y el tamaño de la pupila. Los datos del CV normal son expresados en porcentaje a partir del mapa de desviación patrón, un 100% está asociado a visión normal y valores cercanos a 0% reportan ceguera.

c. **PSD: Desviación Patrón Estándar.**- refleja pérdidas localizadas en un índice simple sin tomar en cuenta depresión generalizada, tiene niveles elevados

en pérdidas localizadas moderadas a avanzadas, siendo bajo en los otros niveles del espectro ⁶⁻¹⁰.

CLASIFICACIÓN DE HODAPP-PARRISH-ANDERSON

Se usa con la finalidad de clasificar el daño campimétrico del glaucoma evaluando el daño del CV en los pacientes, en esta se utiliza la DM y la PSD para hablar de estadios de daño glaucomatoso ¹¹⁻¹².

Tabla 1.

Daño	DM (CV)	Afectación CV
Leve	< -6 dB	<18 puntos con p<5% <10 puntos con p<1%
Moderado	-6 dB ≤ y ≤ -12 dB	<37 puntos con p<5% <20 puntos con p<1%
Avanzado	> -12 dB	>18 puntos con p<5% >20 puntos con p<1%

GPA II (Guided Progression Analysis)

Es un análisis de progresión, diseñado para identificar y aportar datos estadísticamente significativos de la progresión del CV. Enfatiza y resalta cualquier cambio que se presente desde los primeros CV que indique una variabilidad clínica mayor a la esperada y señala las pérdidas significativas, usa las recomendaciones del EMGT ⁵. La versión GPA II ha incorporado el VFI que facilita un resumen del estatus del CV del paciente expresado en porcentajes ajustados a la edad. El análisis se realiza por regresión lineal ⁶.

En el GPA II encontramos:

a. Análisis de eventos.- se obtiene a partir de los límites significativos de variabilidad de la desviación patrón de cada punto del CV explorado. La técnica de medición filtra y evidencia cambios en la colina de visión diferenciando el daño

localizado del glaucoma y otras condiciones como catarata y el tamaño de la pupila, respondiendo a la pregunta: ¿el CV ha progresado?, Con los mapas probabilísticos de cambio en el glaucoma, (GCPMs) en el que todos los CV son comparados en una línea que parte del promedio de dos CV fiables iniciales. Los puntos explorados que se han deteriorado en mayor grado se señalan mediante simbología y leyendas como: “Sin Progresión”, “Progresión Posible” y “Progresión Probable” son empleadas para señalar los cambios. La simbología descrita emplea triángulos ⁶⁻¹⁰ (fig. n°1)

Sin cambio	●
Peor, $p < 5\%$	△
Peor, $p < 5\%$ 2 CV	▲
Peor, $p < 5\%$ 3 CV	▲
Fuera de rango	×

Fig. n° 1 GPA análisis de eventos. Fuente: Antón López, Antón; Ayala Fuentes. 10 consejos prácticos para detectar progresión en el campo visual. Ed. Glosa 2012.

- △ triángulo BLANCO: indica cambio significativo respecto al basal.
- △ triángulo BLANCO/NEGRO: indica cambio significativo en 2 campos consecutivos.
- △ triángulo NEGRO: indica cambio significativo en 3 campos consecutivos.

Teniendo entonces:

1. NO PROGRESIÓN SIGNIFICATIVA.- aquella en la que no se cumplen la condición 2 ó 3.
2. PROGRESIÓN POSIBLE.- Existen al menos tres puntos que empeoran ($p < 0,05$) en la misma zona en dos CV consecutivos.
3. PROGRESIÓN PROBABLE.- Existen mínimo tres puntos que empeoran ($p < 0,05$) en la misma zona en tres CV consecutivos.

b. **Análisis de tendencias:** proporciona un análisis de regresión lineal basado en el VFI. El ritmo de progresión es la velocidad de intensificación del daño del CV y usualmente es medido por regresión lineal del índice de DM y el VFI a través del tiempo. Con la tasa de progresión de la DM expresada en dB/año y el VFI en %/año. La finalidad de este análisis es la tasa de progresión por año, minimizando la opacidad de medios e incrementando la sensibilidad diagnóstica para las pérdidas focales ⁶⁻¹⁰⁻¹⁴ (Fig. nº2)

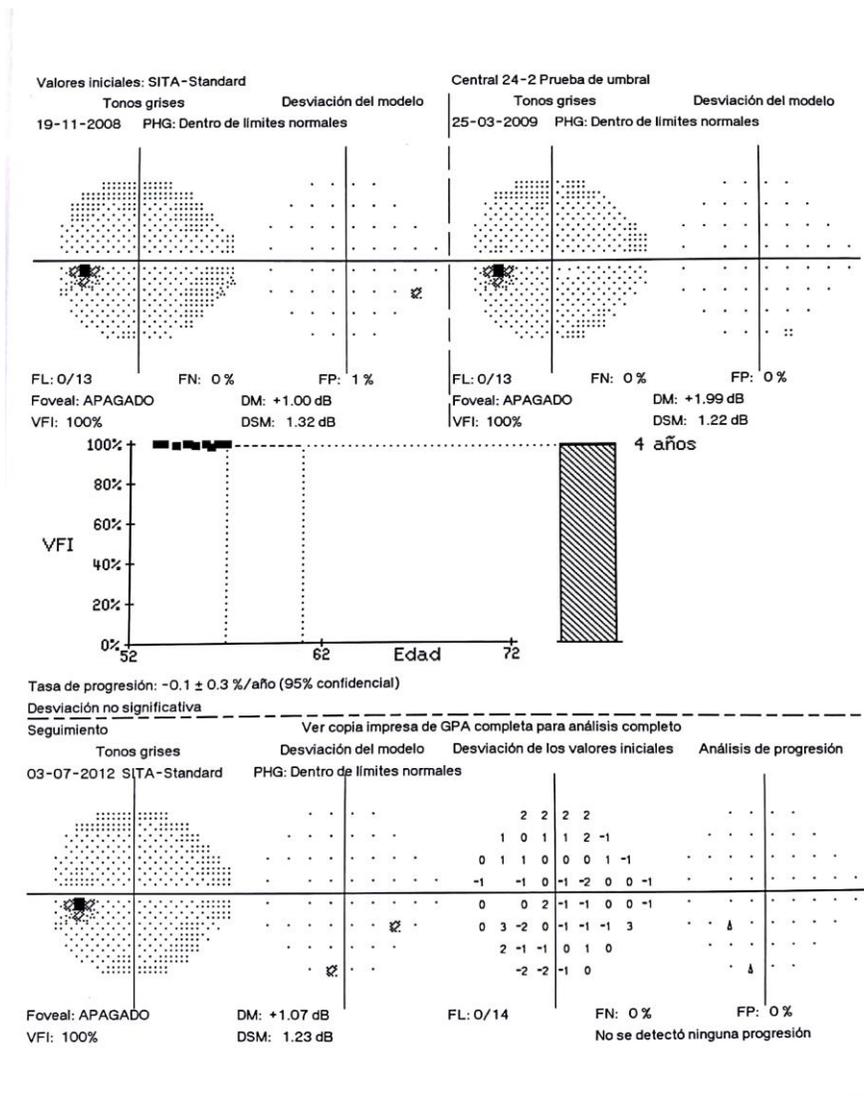


Fig. nº 2 series de campos visuales y GPA II. Fuente: Antón López, Antón; Ayala Fuentes.10 consejos prácticos para detectar progresión en el campo visual. Ed. Glosa 2012.

Se requieren un mínimo de 5 CV confiables para detectar la progresión, ya que se pueden encontrar cambios tempranos que alerten para instaurar un manejo precoz ¹³. El cálculo de la tasa de progresión requiere un periodo de al menos 2 años por lo cual los últimos estudios recomiendan que los pacientes recientemente diagnosticados realicen tres CV posteriores a la detección del glaucoma ¹⁴⁻¹⁵.

Una velocidad de progresión de $\geq -1\text{dB/año}$ es rápida y corresponde a un CV que puede ir “normal” a “discapacidad visual” en un periodo aproximado de 15 años ⁶. Existen factores de riesgo asociados a una tasa de progresión acelerada como edad avanzada, el PXE, un daño glaucomatoso avanzado, una PIO elevada y presencia de hemorragias en el disco ¹⁵, demostrándose esto en los diferentes ensayos clínicos realizados y estudios multicéntricos ¹⁴⁻⁵.

Se recomienda el análisis de CV de un mismo campímetro y misma estrategia, la SITA *standard* es preferible por su alta reproductibilidad, de igual forma los CV no fiables se excluyen del análisis de progresión, tomando en cuenta los índices de fiabilidad: falsos positivos (no mayores a un 15%) falsos negativos (menores a un 20%) y pérdidas de fijación las cuales no deben exceder un 20% ¹⁴⁻¹⁶ siendo preferibles las series de CV con un número suficientes de exploraciones descartándose los CV iniciales (por el efecto aprendizaje) y con un mínimo de 2 ó 3 CV de seguimiento recomendándose 3 CV por año ¹³⁻¹⁴.

Por lo tanto se define el daño inicial funcional con 2 CV de base, así como la selección de dos o más CV de seguimiento, teniéndose presente la evaluación longitudinal de sucesos con respecto al valor normal y las diferencias en el tiempo con una evaluación longitudinal de tendencias estudiándose los índices en el tiempo y estimando la tendencia general de las series, utilizándose la desviación media DM y el VFI con mayor frecuencia para analizar la progresión global ⁶. El campímetro Humphrey expresa cuando los cambios superan la variabilidad esperada reportando cambios significativos ⁶ por lo que la tasa de progresión se calcula dividiendo el daño de alguno de los índices generales por una unidad de tiempo, generalmente años transcurridos ⁶, la desviación media (DM) ha sido

utilizada por años con esta finalidad sin embargo es afectada por la presencia de cataratas, por otra parte el VFI utiliza el valor absoluto del defecto y da mayor valor a los puntos centrales por lo que para calcular la tasa de progresión se realiza la representación de los distintos valores de defectos medios y se traza una recta que resuma la evolución entre el primer y último valor dividiéndose finalmente el número de dB perdidos entre el número de años que han pasado⁶⁻¹⁶⁻¹⁷.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia del glaucoma, su prevalencia y el grado de afectación de la calidad de vida del paciente así como el alto coste que representa este tipo de discapacidades para los sistemas sanitarios y el hecho de que estamos frente a un grupo de entidades caracterizadas por su alta morbilidad, cronicidad y deterioro progresivo, nos lleva hoy en día a buscar el diagnóstico temprano así como la detección a tiempo de casos que cursen con una rápida tasa de progresión.

Es por esto que nuestro estudio evalúa la tasa de progresión del glaucoma en nuestra población estudiada, específicamente GPAA, GPXE y GP con la finalidad de comparar nuestros hallazgos con estudios multicéntricos como el EMGT, por ser una de nuestras principales metas detectar la presencia de progresión y determinar cuando estamos frente a un paciente que progresa rápidamente quienes a su vez pueden beneficiarse de exámenes más frecuentes y terapias más agresivas, así mismo nuestro estudio trata de identificar cuáles tipos de glaucoma progresan más rápido correlacionando nuestra investigación con lo sustentado en la literatura mundial.

Los recursos humanos y de tecnología provienen de los investigadores y del IOBA, no suponiendo ningún gasto indebido ni conflictos de intereses.

2. HIPÓTESIS

La velocidad de progresión del daño glaucomatoso en la población estudiada en el Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) debe ser similar a lo descrito en el *Early Manifest Glaucoma Trial*.

3. OBJETIVOS

1. Determinar el grado de progresión campimétrica en pacientes con diagnóstico de GPAA, GPXE y GP en el IOBA.
2. Comparar el grado de progresión de los diferentes tipos de glaucoma de nuestro estudio mediante la utilización del VFI y la DM por año.
3. Determinar si el grado de progresión de la población estudiada coincide con las cifras aportadas por el EMGT.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio cumple los principios de la Declaración de Helsinki, la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y el Real Decreto, 1720/2007 por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la LOPD, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, y cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEIm área de salud Valladolid).

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se utilizó la base de datos de pacientes del IOBA localizando pacientes con diagnóstico de GPAA, GPXE y GP. Se revisaron historias clínicas desde el año 2013 hasta el año 2018 del OMI, encontrando un total de 183 pacientes, de los cuales se tomaron 75 excluyéndose posteriormente 20.

Se incluyeron 55 pacientes, 33 mujeres (60%) y 22 hombres (40%), 42 pacientes con diagnóstico de GPAA (76,36%), 5 pacientes con GPXE (9,09%) y 8 pacientes con GP (14,54%), con un promedio de edad de 68,61 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de GPAA, GP y GPXE.
- 5 años de seguimiento.
- Con un mínimo de 5 CV fiables, realizados con la estrategia SITA STD.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con CV no fiables o severamente deprimidos.
- Presencia de patología corneal, uveítis o cirugía refractiva.
- Pacientes con antecedentes de desprendimiento de retina y patologías retinianas que afecten la realización de CV.
- Pacientes con miopía degenerativa.

Se utilizó la perimetría estándar automatizada, con un campímetro Humphrey (*Humphrey Field Analyser 750i, Zeiss/Humphrey system, Dublin C.A.*) con el programa 24-2 y estrategia SITA STD, siendo el programa de análisis de datos el GPA II, estudiándose el análisis de tendencias y de eventos.

Se excluyó el primer CV para evitar sesgo por aprendizaje y se evaluó el primer VFI expresado en porcentaje del primer CV fiable y el de la última revisión, igualmente se estudió la DM del primer CV fiable y de la última revisión expresada en dB. Se categorizó el daño campimétrico utilizándose la clasificación de Hodapp-Parrish-Anderson¹¹⁻¹² Se incluyeron variables como la PIO, relación excavación /papila (E/P) y el grosor de la capa de fibras nerviosas aportados por el tomógrafo de coherencia óptica (*OCT, RNFL Stratus, Carl Zeiss Meditec AG*).

Con respecto al análisis estadístico se realizó en **R** versión 3.5.0(23/04/2018) [R core team, 2018] marcando el nivel de significación en $p < 0,05$ y borde de significación los p-valores entre 0.05 y 0.1; los estadísticos descriptivos en las variables cuantitativas fueron la media y la desviación típica y en las variables cualitativas los porcentajes por categoría.

5. RESULTADOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 55 pacientes que acudieron a la consulta de Glaucoma al IOBA entre los años 2013 a 2018, los cuales se dividieron en 3 grupos según su diagnóstico clínico: GPAA (76,4%), GP (14,5%) y GPXE (9,1%); analizándose un total de 79 ojos con GPAA (75,9%), 16 ojos con GP (15,38%) y 9 ojos con GPXE (8,65%), con características clínicas como: catarata (33,4%), cristalino transparente (57,3%) y pseudofaquia (9,3%), así como bloqueo pupilar inverso (6,5%), antecedente familiar de glaucoma (5%), miopía (8,2%) y ptosis aponeurótica (2,2%). De los pacientes con diagnóstico de GPAA se excluyeron cinco ojos, uno por obstrucción de la vena central de la retina (OVCR), dos ojos con degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) unilateral, uno con miopía patológica y otro con opacidad corneal unilateral secundaria a uveítis y en el grupo de GPXE se excluyó un ojo por neuropatía óptica isquémica unilateral.

La distribución por sexo : sexo femenino 60% (n=33) y sexo masculino 40% (n=22); según el diagnóstico clínico, los pacientes con GPAA presentan mayor porcentaje de mujeres 69,05% (n=29) y hombres 30,95% (n=13); el GP tiene mayor prevalencia de pacientes de sexo masculino 75% (n=6) y mujeres 25% (n=2); y los pacientes con GPXE son la mayoría de sexo masculino 60% (n=3) y femenino 40% (n=2).

La edad promedio de los pacientes observados es de: GPAA $70,12 \pm 12,83$ años (n=42); GP $57,12 \pm 12,76$ años (n=8) y GPXE $78,6 \pm 8,53$ años (n=5). Entre el grupo GPAA y GP la diferencia es estadísticamente significativa ($P=0,0328$), siendo menor la edad en el grupo GP.

La AV promedio en los grupos es de: GPAA $0,7 \pm 0,39$ (n=42); GP $0,9 \pm 0,41$ (n=8) y GPXE $0,6 \pm 0,47$ (n=5). Observándose que las diferencias en el grupo GPXE respecto a los otros dos grupos quedan al borde de la significación, en GPXE existen agudezas visuales menores que en los otros dos grupos, en el caso de

GPAA y GPXE con una $p=0,5449$ y en la comparación de GP y GPXE una $p=0,50285$.

En relación a la PIO resulta significativa la diferencia entre los grupos GPAA $19,14\pm 5,84$ mmHg ($n=42$) y GPXE $24,9\pm 7,41$ mmHg ($n=5$), observándose valores de PIOs en GPXE significativamente mayores que en el grupo GPAA ($P=0,0159$). Con respecto al grupo GP encontramos PIOs cuya media es $21,9\pm 7,12$ mmHg ($n=8$), siendo significativa la diferencia al grupo GPXE.

La relación excavación papila (E/P) para el grupo con diagnóstico de GPAA es de $0,7\pm 0,17$ ($n=42$); para el grupo GP es de $0,6\pm 0,43$ ($n=8$) y para el GPXE es de $0,7\pm 0,32$ ($n=5$) sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre estos ($P < 0,0001$).

La RNFL obtenida en el OCT para el grupo GPAA fue una media de $70,20\pm 20,77$ μm ($n=35$); GP $73,42\pm 27,97$ μm ($n=8$); GPXE $58,19\pm 22,28$ μm ($n=5$). Se muestra una diferencia clínicamente significativa entre el grupo de pacientes con GPXE y los demás grupos ($P= 0,53805$).

En relación al tratamiento médico, el número de fármacos requeridos por cada paciente para el control de las PIO no tuvo una diferencia significativa por grupo de pacientes estudiados ($P = 0,402$). Con respecto al tratamiento quirúrgico, 8 pacientes fueron operados de catarata en ambos ojos con implante de lente intraocular ($n=16$), 6 pacientes tuvieron cirugía combinada de glaucoma y catarata ($n=6$), trabeculectomías en dos pacientes ($n=2$), una colocación de válvula de Ahmed y 6 iridotomías periféricas bilaterales ($n=12$).

La media del número de CV realizados fue en promedio de: GPAA $15,33\pm 7,59\%$, GP $16,38\pm 16,38\%$ y GPXE $19,8\pm 12,32\%$ (Fig. n°3).

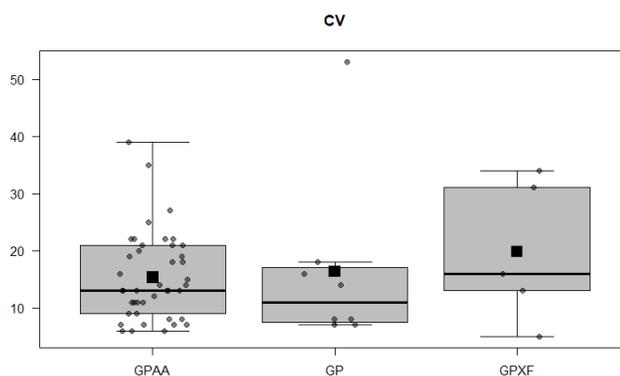


Fig.nº3: Media del número de campos visuales. La línea Horizontal es la mediana, el cuadrado la media y los puntos las observaciones.

La categorización del daño campimétrico según la clasificación de Hodapp-Parrish y Anderson ¹¹⁻¹², resultó en GPAA: leve 64,2%, moderado 19,4% y severo 16,4%; en GP: leve 68,7%, moderado 18,75%, y severo 12,55% y en GPXE: leve 27,3 %, moderado 42,8%, y severo 29,9%, observándose mayor posibilidad de CV con daño severo en el grupo GPXE. (Fig. nº4)

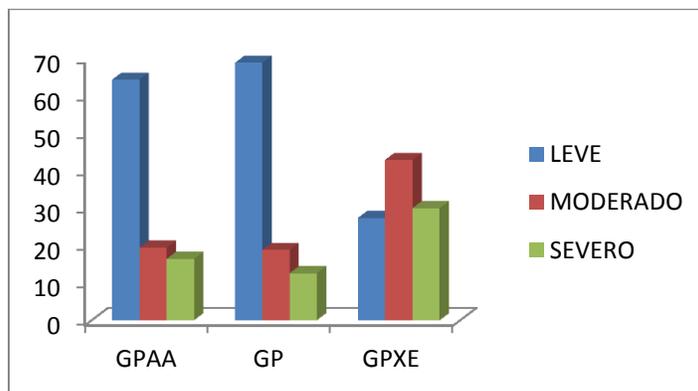


Fig.nº4: Representación gráfica del daño campimétrico

GPA II:

El **análisis de eventos** del CV incluyendo los tres grupos tuvo como resultado en el total de los pacientes (n=55) campos severamente debilitados en el 7%, no progresión en el 56,8%, progresión posible en el 17,5% y progresión probable en el 18,64%; sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos; los pacientes con GP tienen el mayor porcentaje de no progresión

(55,29%); por otra parte el 60% de los individuos del grupo GPXE están en el grupo de progresión probable frente a un 26% del grupo GPAA y un 0% en el grupo GP.(Fig.nº5)

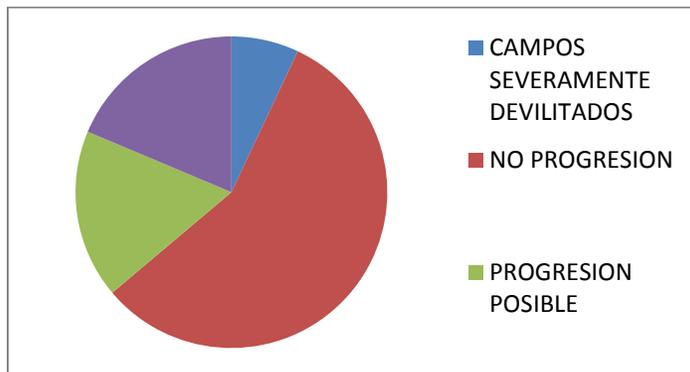


Fig.nº5: Representación gráfica de Análisis de Eventos

Con respecto al **análisis de tendencias**, los resultados por grupo estudiado son:

GPAA:

El VFI inicial (2013) promedio es de 90,71%±71, con un VFI final (2018) de 82,77%± 22,94 (Fig. nº6), lo cual refleja una caída de 7,94% en 5 años, revelando una media de -1,5%/año. Así como la primera DM (2013) es de -3,71 dB ±4,75; siendo La DM final (2018) de -5,94 dB ±7,7 (Fig. nº 7); por lo cual se aprecia un descenso de 2,23dB con una tasa de progresión de -0,44dB/año.

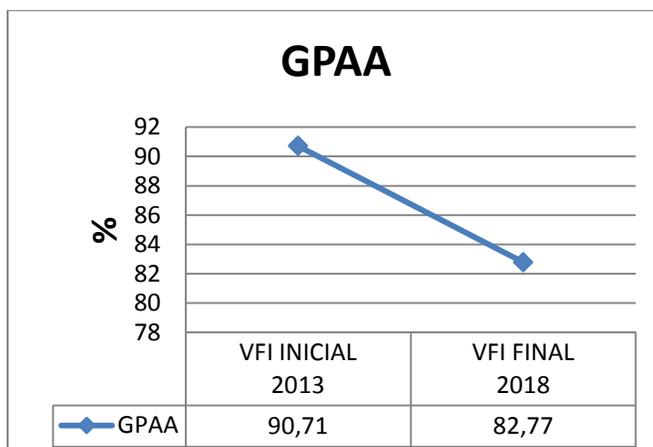


Fig. nº 6 Representación gráfica de la VFI Inicial y final

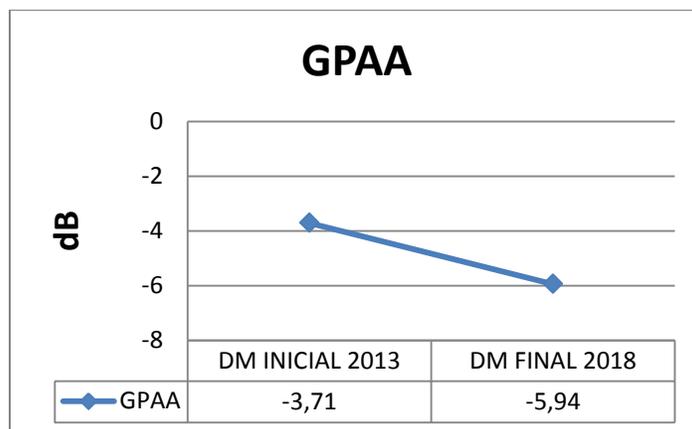


Fig .nº 7 Representación gráfica del DM Inicial y final

GP:

Tenemos como VFI inicial (2013) $87,5\% \pm 29,14$ y VFI final (2018) $84,25 \pm 24,64$ con un descenso de $3,25\%$ en 5 años (Fig. nº 8), con un promedio de $-0,6\%$ /año de perdida por año. La 1ª DM (2013) es de $-4,69\text{dB} \pm 8,40$; La DM final $-6,57\text{dB} \pm 8,33$, con un decremento de $-1,88\text{db}$ en 5 años (Fig.nº9), con una tasa de progresión de aproximadamente de $-0,37\text{dB/año}$.

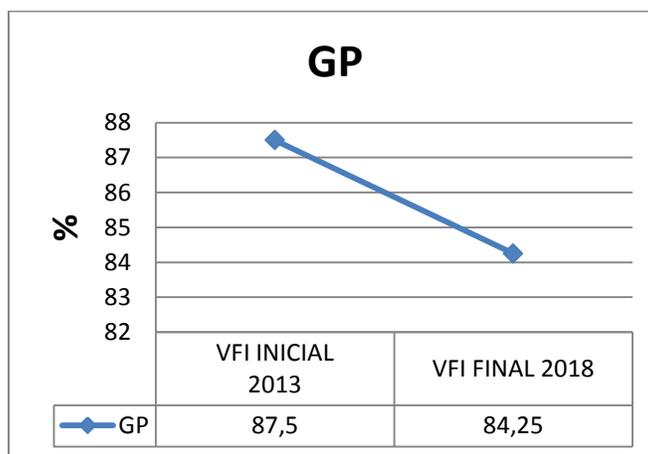


Fig. nº 8 Representación gráfica de la VFI Inicial y final

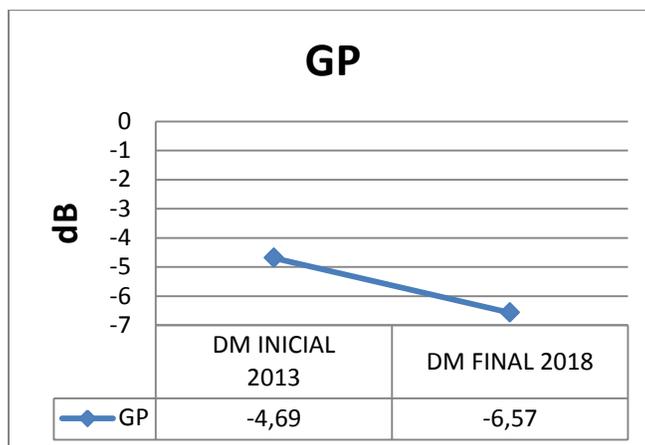


Fig. n° 9 Representación gráfica del DM Inicial y final

GPXE:

Con respecto al VFI inicial(2013) es de $81\% \pm 26,89$ con un VFI final (2018) de $70,5\% \pm 28,58$ con un descenso de 10,5%, equivaliendo a una pérdida de -2,1%/año(fig.n°10) . La 1ª DM es de $-4,36 \text{ dB} \pm 6,61$; La DM final $-9,57 \text{ dB} \pm 12,48$, con una diferencia de 5,21 dB en 5 años, con una tasa de progresión de 1,04dB/año (fig. n°11), observándose que este grupo de tiene las cifras de PIO superiores y mayor porcentaje de progresión probable en el análisis de eventos. El PSD según el diagnóstico fue de: GPAA $5,34 \pm 4,05$; GP $3,32 \pm 3,50$ y de GPXE $6,23 \pm 3,94$.

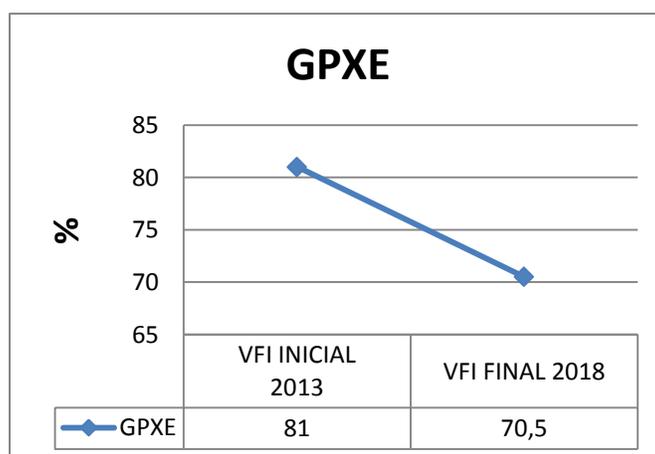


Fig. n° 10 Representación gráfica de la VFI Inicial y final

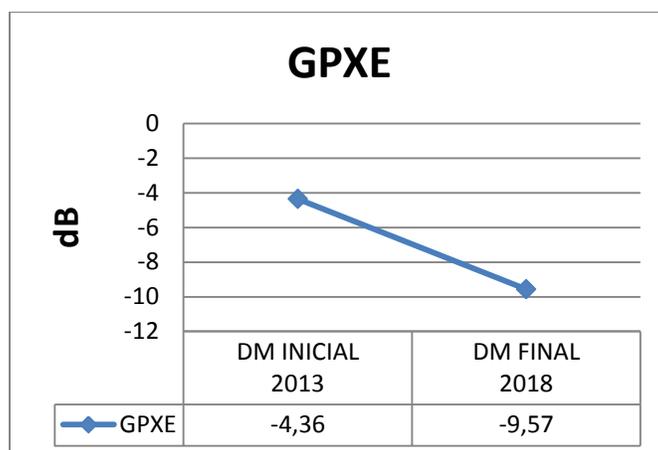


Fig.nº11 Representación gráfica del DM Inicial y final

6. DISCUSIÓN

Se analizaron 55 pacientes con diagnósticos de GPAA (n=42), GP (n=8) y con diagnóstico de GPXE (n=5), con un periodo desde el año 2013 hasta junio de 2018, con cinco años de seguimiento y al menos 5 campos visuales fiables.

Se trata de la extensión de un trabajo realizado en esta institución en el año 2017, en el que se revisaron historias clínicas con el subsecuente estudio de la tasa de progresión y el análisis de eventos de pacientes con GPAA, GP y GPXE; obteniéndose una tasa de progresión de -0,3 dB el GPAA, -0,48 dB /año para el GP y de -2,0 dB /año para el GPXE, hallazgos similares a nuestro presente estudio.

Con respecto a la relación entre la PIO y la tasa de progresión en nuestros pacientes, en el grupo GPXE con valores más altos de PIO a su vez tuvieron en el análisis de eventos una mayor progresión probable (60%), lo cual ha sido estudiado por autores como los del AGIS⁸, quienes estudiaron la relación entre la disminución de la PIO y la menor aparición y menor profundización de los defectos en el CV, resaltando que en pacientes con PIOs altas que no disminuían con tratamiento médico, al ser sometidos a cirugía la PIO postquirúrgica más baja estaba directamente relacionada con la disminución de la progresión⁸.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a lo sustentado en estudios multicéntricos como el EMGT, en el cual las tasas de progresión indican la mayor velocidad de progresión en glaucomas secundarios como el GPXE con respecto a pacientes con PIO alta del GPAA⁵.

A su vez en nuestro trabajo hacemos referencia al hecho de que los pacientes recibieron farmacoterapia y el número de fármacos utilizados, así como la realización de cirugía de cataratas o de glaucoma por lo que hay estudios como *factors for glaucoma progression and the effect of treatment*¹⁸, de los autores del EMGT⁵ que a su vez hacen mención que por cada 1mmHg que baje la PIO disminuye el riesgo de progresión en un 10%, así mismo en este estudio concluyeron que el PXE es un factor de riesgo de progresión que la duplica y es individual a la PIO¹⁸

Es de suma importancia destacar que la media de campos visuales realizados por nuestros pacientes a lo largo de cinco años de estudio fue de 15 CV aproximadamente, cumpliendo de esta manera perfectamente con las recomendaciones del número de CV para detectar de forma precoz la progresión campimétrica¹³.

En análisis multicéntricos como el: *The Collaborative Initial Glaucoma Treatment (CIGTS)*¹⁹ se demostró que en pacientes mayores esta aumentado el riesgo de progresión a diferencia de los hallazgos del CNTGS⁹ en el cual la edad y la progresión no están relacionadas, lo cual es similar a nuestros hallazgos ya que la progresión no estaba relacionada con la edad si no con el tipo de glaucoma.

Limitaciones del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional basado en la revisión de historias del OMI del IOBA en las cuales los datos eran aportados por diferentes especialistas a través del tiempo, estando sujetos al juicio clínico de los facultativos y se trata de un estudio retrospectivo y no un ensayo clínico controlado, sin embargo la evaluación ha sido realizado por expertos por lo que nuestra investigación hace un aporte importante al hacer referencia a la detección

de la progresión en los CV de los tipos de glaucoma estudiados, haciendo énfasis en la clasificación del de glaucoma por su diferente morbilidad y la determinación temprana de defectos del CV así como la necesidad de la realización de los mismos para observar cualquier posible empeoramiento de los pacientes; es por esto que estudios como el nuestro son de suma importancia y representan la base para futuras investigaciones y el diseño de ensayos clínicos en una población más grande. Así mismo aunque el tamaño de la muestra era pequeño, es interesante observar como el GPXE progresa tan rápido por lo que se considera un tipo de enfermedad más agresiva.

7. CONCLUSIONES:

1. En la población estudiada, el GPAA presenta una tasa de progresión de $-0,44\text{dB/año}$ (con $-1,5\%/año$ de VFI). El GP a su vez tiene una tasa de progresión de $-0,37\text{dB/año}$ y $-0,6\%/año$ de VFI. La tasa de progresión del GPXE es de $-1,04\text{dB/año}$ ($-2,1\%/año$ de VFI).
2. El GPXE es el que más rápido progresa de los tres tipos estudiados, seguido por el GPAA y el GP, lo cual coincide con lo descrito con otros autores y el EMGT⁵.
3. Se encontró que el GPAA y el GP tienen una tasa de progresión menor a la descrita en el EMGT, mientras que el GPXE presenta un comportamiento igual al descrito en el EMGT.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Primary open-angle glaucoma. (2010). San Francisco, Calif: The Academy of Ophthalmology.
2. Erb, C. (n.d.). *Glaucoma progression - risk factors, diagnostic and treatment strategies*. pp.19-22
3. Yanoff, M. and Duker, J. (2014). *Ophthalmology*. Pittsburgh: Elsevier/Saunders.
4. Holló, G. and Konstas, A. (2012). *Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma*. [S.l.]: European glaucoma Society, pp.21-30
5. Heijl, A., Bengtsson, B., Hyman, L. and Leske, M. (2009). Natural History of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*, 116(12), pp.2271-2276.
6. Heijl, A., Patella, V. and Bengtsson, B. (2012). *The Field analyzer primer*. pp.45-76.
7. Hattenhauer, M., Johnson, D., Ing, H., Herman, D., Hodge, D., Yawn, B., Butterfield, L. and Gray, D. (1998). The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 105(11), pp.2099-2104.
8. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. (2000). *American Journal of Ophthalmology*, 130(4), pp.429-440.
9. Anderson, D. (2003). Collaborative Normal Tension Glaucoma Study. *Current Opinion in Ophthalmology*, 14(2), pp.86-90.
10. Walsh, T. (2011). *Visual fields*. Oxford: Oxford University Press, pp.127-133.
11. Hodapp, E., Parrish, R. and Anderson, D. (1993). Clinical Decisions in Glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, 112(12), pp.52-61.
12. Ng, M., Sample, P., Pascual, J., Zangwill, L., Girkin, C., Liebmann, J., Weinreb, R. and Racette, L. (2012). Comparison of Visual Field Severity Classification Systems for Glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 21(8), pp.551-561.

13. Chauhan, B., Garway-Heath, D., Goni, F., Rossetti, L., Bengtsson, B., Viswanathan, A. and Heijl, A. (2008). Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 92(4), pp.569-573
14. Antón, A. and Ayala Fuentes, M. (2012). *10 consejos prácticos para detectar progresión en el campo visual*. Barcelona: Glosa.
15. Moreno Montañés, J. (2014). *Guía práctica de progresión en glaucoma*. Pamplona: EUNSA.
16. Yohannan, J., Wang, J., Brown, J., Chauhan, B., Boland, M., Friedman, D. and Ramulu, P. (2017). Evidence-based Criteria for Assessment of Visual Field Reliability. *Ophthalmology*, 124(11), pp.1612-1620.
17. Bengtsson, B., Lindgren, A., Heijl, A., Lindgren, G., Åsman, P. and Patella, M. (1997). Perimetric probability maps to separate change caused by glaucoma from that caused by cataract. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 75(2), pp.184-188.
18. Leske, M., Heijl, A., Hussein, M., Bengtsson, B., Hyman, L. and Komaroff, E. (2003). Factors for Glaucoma Progression and the Effect of Treatment. *Evidence-Based Eye Care*, 4(3), pp.134-136.
19. Mills, R., Janz, N., Wren, P. and Guire, K. (2001). Correlation of Visual Field With Quality-of-Life Measures at Diagnosis in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Journal of Glaucoma*, 10(3), pp.192-198.