

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA MANUEL HUAMÁN GUERRERO
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN



**FACTORES DE RIESGO INICIALES PARA CEGUERA EN PACIENTES
CON GLAUCOMA, HOSPITAL III SUÁREZ ANGAMOS – ESSALUD,
2003 – 2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
NIDIA MIRTHA QUISPE RODRIGUEZ**

**ASESOR
ASTERIA SÁNCHEZ MÁRQUEZ, OFTALMÓLOGA**

LIMA-PERÚ

2021

ÍNDICE

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA.....	1
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA MANUEL HUAMÁN GUERRERO.....	1
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN	1
ÍNDICE.....	2
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	4
1.2 Formulación del problema.....	6
1.3 Objetivos.....	6
1.4 Justificación	7
1.5 Delimitación	8
1.6 Viabilidad	8
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	9
2.1 Antecedentes de la investigación.....	9
2.2 Bases teóricas	15
2.2.1 Definición de GPAA.....	15
2.2.2 Epidemiología Del GPAA.....	15
2.2.3 Factores de riesgo clásicos y emergentes en el GPAA.....	17
2.2.4 Patogénesis del GPAA	24
2.2.5 Diagnóstico y evaluación	26
2.2.6 Historia natural y pronóstico	35
2.2.7 Ceguera	37
2.3 Definiciones conceptuales	39
2.4 Hipótesis.....	41
CAPÍTULO III METODOLOGÍA	43
3.1 Diseño	43
3.2 Población y muestra	43
3.2.1 Población	43
3.2.2 Tamaño de la muestra.....	44
3.3 Operacionalización de variables	45
3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos.....	48
3.5 Técnicas para el procesamiento de la información.....	48

3.6 Aspectos éticos.....	49
CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA.....	50
4.1 Recursos	50
4.2 Cronograma.....	50
4.3 Presupuesto.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS y ANEXOS	52
ANEXO	58
1. Matriz de consistencia	58
2. Solicitud de autorización para la realización de proyecto de investigación	61
3. Instrumentos de recolección de datos.....	62
Factores de riesgo predictivos de ceguera en pacientes recién diagnosticados de glaucoma en el Hospital EsSalud III Suárez- Angamos.....	62

CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

El glaucoma es la principal causa de ceguera global e irreversible a nivel mundial, su impacto socioeconómico es muy elevado, debido a su epidemiología y a las consecuencias en la función visual. Para el 2013, su prevalencia en el mundo fue del 3.54%, con esta cifra se proyectó que el número de personas, entre 40 a 80 años, que padecen de glaucoma irá en aumento de 64.3 a 111.8 millones para el año 2040. De los tipos de glaucoma que existen, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es el que mayor prevalencia presenta con 3.05%.^{1,2}

La mayoría de las formas de GPAA son bilaterales, es decir afectan a ambos ojos, pero son asintomáticas en sus primeras etapas, lo cual hace difícil un diagnóstico en etapas iniciales de enfermedad. Se sabe que la mayoría de personas con GPAA tienen un deterioro lento, progresivo e irreversible de la enfermedad,³⁻⁷ este deterioro presenta características típicas tanto en la morfología del disco óptico y en la función visual. ⁸ Este último, dentro de su historia natural, se ha descrito que acaece en ceguera.⁹

La ceguera, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es aquella visión menor de 20/400 (3/60) hasta no percepción de luz, o la pérdida de campo visual (CV) en ambos ojos por debajo de 10 grados o menos, considerando siempre al mejor ojo y con la mejor corrección posible. ^{1,2} Por otro lado, existen tres escenarios clínicos en los que puede surgir la ceguera en un paciente diagnosticado con glaucoma: el primero de ellos es un diagnóstico tardío, cuando el CV perdido ya es extenso antes del inicio de tratamiento; el segundo escenario es la pérdida de CV progresiva a pesar de tratamiento y el tercer escenario es cuando surge ceguera debido a comorbilidad ocular.¹⁰

En el 2013, más de 3 millones de personas eran ciegas debido al glaucoma; para el 2020, se estimó que esta cifra aumentará a 3.2 millones de personas.¹ Se valoró que el 38% de personas con ceguera se debieron al GPAA.⁸ El Perú no está exento de esta

problemática. Para el 2014, la prevalencia de ceguera fue 2,0%, siendo el glaucoma la segunda causa con un 13,7%, clasificándose también como la primera causa de ceguera irreversible en nuestro país.¹¹

Existen muchas controversias, a pesar de su relevancia, en cuanto al desarrollo de ceguera durante la progresión del glaucoma. Los estudios prospectivos han proporcionado estimaciones de ceguera, en pacientes con GPAA, en al menos un ojo de 27%, y en ambos ojos de 12%, con una incidencia de alrededor del 1% por año.^{12,13} Se ha observado, lamentablemente, que más del 20% de personas ciegas debidos al glaucoma nunca fueron diagnosticadas, hasta que se estableció la ceguera de uno o ambos ojos.¹⁴ Algunos estudios sugieren que la incidencia de la ceguera está decayendo, probablemente por la aparición de los tratamientos modernos. Este escenario se describe en el estudio EMGT (*Early Manifest Glaucoma Trial*), en el cual algunos pacientes, durante un seguimiento de ocho años, no presentaron progresión de la enfermedad, así, el 24 % de los pacientes no tratados y un 44% de los tratados no tuvieron progresión.¹⁵

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar GPAA, han sido muy bien descritos por estudios multicéntricos, de los cuales el más importante y el único sobre el cual se puede actuar es la presión intraocular (PIO), se ha descrito que por cada 01mmHg de reducción de la PIO en la primera visita de seguimiento respecto a la basal, el riesgo de progresión de la enfermedad disminuye en un 10 %, por lo tanto, es un factor de riesgo para el desarrollo y para la progresión del glaucoma.^{12,15}

En el estudio AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) se identificó factores de riesgo para la progresión del glaucoma ángulo abierto (GAA) como mayor edad al diagnóstico, PIO elevada al diagnóstico, espesor corneal central (ECC) delgado y hemorragias de disco.¹⁶ Los factores como agudeza visual (AV) peor que 20/40, PIO inicial mayor a 25 mmHg, un CV comprometido con desviación media (DM) mayor igual a 6, un edad avanzada mayor a 70 años, y copa-disco mayor a 0.6, todos ellos al inicio del diagnóstico de glaucoma han sido considerados como factores riesgo iniciales para un desarrollo próximo de ceguera en un paciente con GAA,^{4,5} además hay estudios que

respaldan que las personas de color de piel negra diagnosticadas con GPAA tienden a desarrollar más ceguera que otros colores de piel.¹⁷

La ceguera se puede evitar mediante una detección temprana, este último es difícil de llevarse a cabo en la vida práctica. Así mismo, al realizar un diagnóstico de GPAA a un paciente, el poder predecir, al inicio de la enfermedad, quiénes podrían desarrollar ceguera de forma precoz, es de indispensable e imprescindible tanto para el oftalmólogo como para el paciente. Porque, si se diagnosticara un paciente con GPAA con riesgo de ceguera, al inicio de la enfermedad, el médico oftalmólogo deberá tener una monitorización más continua y periódica de este paciente con mayor riesgo. Es conocido, lo fundamental e importante de la conciencia y el conocimiento de la gravedad de su enfermedad del paciente, para que él sea parte activa de la prevención de ceguera. Lo anterior aunado a una estimación de riesgos, reduciría el impacto socioeconómico negativo que tiene la ceguera en la sociedad.^{14,18}

Teniendo en cuenta estas consideraciones teóricas y la no despreciable prevalencia de la enfermedad, se realizará esta investigación para determinar los factores de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA, con un seguimiento de hasta 15 años, en el Hospital EsSalud III Suárez-Angamos del 2003 al 2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 General:

Determinar los factores de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA, con un seguimiento de hasta 15 años, en el Hospital EsSalud III Suárez-Angamos del 2003 al 2018.

1.3.2 Específicos:

1. Determinar si la agudeza visual menor que 20/40 es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA,
2. Determinar si la desviación media mayor a 12dB en un CV es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA,
3. Determinar si la presión intraocular mayor a 25 *mmHg* es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA,
4. Determinar si la copa-disco mayor a 0.7 en un examen de fondo de ojo es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA,
5. Determinar si el antecedente familiar con glaucoma de ángulo abierto es factor de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA,
6. Determinar si los factores sociodemográficos (edad mayor de 60 años; sexo masculino: raza negra; procedencia no costeña; nivel socioeconómico pobre y pobre extremo) son factores de riesgo para desarrollar ceguera durante el diagnóstico inicial de GPAA.

1.4 Justificación

El GPAA, conocido también como glaucoma crónico simple, es multifactorial y también es una de las principales causas de ceguera y baja visión en el mundo, por lo tanto, afecta la calidad de vida del paciente a nivel psicológico, social y económico e involucra no sólo a él y a su familia, sino también, a la sociedad en general. De ahí, la vital importancia de describir cuáles son los factores de riesgo iniciales para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA al momento del diagnóstico. Lo anterior, ayudaría a identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a ceguera, con lo cual, en primera instancia la labor del oftalmólogo sería concientizar al paciente sobre el potencial riesgo de ceguera que presenta, así mismo poderle ofrecer un tratamiento oportuno que podría ser médico y/o quirúrgico, de acuerdo con la gravedad calificada, un tratamiento individualizado, como se ofrece en la actualidad.

En un futuro, también nos podría ayudar a desarrollar herramientas de detección precoz, los cuáles contribuirían a la prevención de la gran temida “ceguera”, descrita como etapa final del glaucoma.¹⁹

Hasta la actualidad contamos con escasos estudios parecidos en nuestro país, lo cual no nos ayuda a evaluar datos estadísticos y clínicos del comportamiento de esta situación en nuestra sociedad.

El presente trabajo también tiene una relevancia social y conveniencia, debido a su alcance en el campo de prevención de la ceguera, cuya investigación se considera una estrategia de intervención según el Plan Estratégico Nacional de Salud Ocular y Prevención de la Ceguera Inevitable 2014-2020.²⁰

Por lo anterior, se realiza el presente estudio con el fin de proporcionar información que contribuya a los pacientes diagnosticados con GPAA. Así mismo, mi intención es que se incluya la detección de estos factores de riesgos en programas educativos y campañas.

1.5 Delimitación

Pacientes mayores de 40 años con diagnóstico inicial de GPAA, que acudieron a consultorios externos al Hospital EsSalud III Suárez- Angamos, entre el 2003 - 2018.

1.6 Viabilidad

Se pedirá los permisos respectivos a la institución para que autorice la investigación, además se solicitara apoyo de los especialistas en glaucoma de nuestro país. Se cuenta con los recursos humanos, materiales, y de tiempo, acceso a la información y conocimientos; y este trabajo de investigación se autofinanciará.

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Jayter, Paula y colaboradores,³ durante el 2011 en Brasil, en el estudio “*Risk factors for blindness in patients with open- angle glaucoma followed-up for at least 15 years*” realizaron un estudio comparativo y retrospectivo de 403 pacientes remitidos al Servicio de Glaucoma de la Escuela de Medicina del Hospital Universitario *Ribeirão Preto*, de los cuales 103 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 15 años, de ellos 53 pacientes tuvieron el diagnóstico de GPAA y cumplieron con los requisitos de inclusión de la investigación. Hallaron un período medio de seguimiento del tratamiento de 19.5 ± 4.6 años. Dentro de sus hallazgos el 41,5% de los pacientes no presentaron ceguera, el 24,5% presentaron ceguera unilateral y el 34% presentó ceguera bilateral, los tres grupos fueron categorizados en 1,2 y 3 respectivamente. Hallaron que 34 (64%) eran mujeres y 19 (36%) eran hombres. La mayoría de los pacientes (35/53) fueron blancos y la edad media en la evaluación inicial fue de 53.2 ± 11.7 años. Realizaron una comparación entre los grupos 1 y 2, en el análisis univariado de las variables seleccionadas como posibles factores de riesgo para ceguera, los cuales revelaron que la PIO inicial se asociaba significativamente al desarrollo de la ceguera unilateral [*Odds ratio* (OR): 1,16; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,01-1,34]; para el grupo 1 con una PIO 20.7 ± 4.7 y para el grupo 2 con una PIO 26.2 ± 9.3 . Hicieron una comparación entre el grupo 1 y 3, en el análisis univariado, lo cual mostró que una AV inicial menor de 20/200 y una AV de cuenta dedos se asociaban significativamente con la ceguera bilateral al final del seguimiento [OR: 13,3; IC 95%: 2.2 - 81.2].

Dorothea Peters y colaboradores,⁴ en su estudio “*Factors associated with lifetime risk of open angle glaucoma blindness*”, durante 2014 en Suecia, realizaron una revisión retrospectiva de todas las personas fallecidas que tuvieron el diagnóstico de GPAA y glaucoma pseudoexfoliativo en vida, de un total 423 personas fallecidas, se observó que 64 pacientes se volvieron ciegos por glaucoma. Los pacientes tuvieron un promedio de 85.8 ± 7.1 años hasta la última visita oftalmológica, 56 pacientes (87.5%) tenían 80 años o más cuando quedaron ciegos por glaucoma. La duración del glaucoma fue en promedio

de 11.2 años \pm 6.6. El tiempo entre la última visita y la muerte fue en promedio menor a un año. Tanto la severidad del CV, cuantificada por la DM, al momento del diagnóstico en el ojo menos afectado fue de 5.59 ± 5.69 ; en el ojo más afectado, 11.83 ± 8.18 ; como también la PIO al momento del diagnóstico en el ojo menos afectado por el glaucoma 22.1 ± 6.3 y en el ojo más afectado por el glaucoma 27.3 ± 9.9 ; y además del daño bilateral del glaucoma en 138 (32.6%) pacientes. Los tres factores fueron asociados significativamente en el momento del diagnóstico para el desarrollo de ceguera en los análisis univariados. Mientras que el sexo y la edad, en el momento del diagnóstico, no se asociaron. En el análisis multivariado, el riesgo de ceguera por glaucoma aumentó con una etapa avanzada del CV de referencia, una PIO más alta en el momento del diagnóstico y una mayor edad al momento de la muerte. En el análisis multivariado, la enfermedad bilateral ya no era un factor de riesgo significativo para la ceguera.

*Chen Philip P.*⁵ en su estudio "*Blindness in Patients with Treated Open- Angle Glaucoma*", tipo cohortes, su universo fueron todos los pacientes sometidos a tratamiento en la Clínica Oftalmológica del Centro Médico de la Universidad de Washington desde el mes de abril hasta noviembre del 2000 por formas crónicas de GAA, incluyeron al GPAA. Los pacientes incluidos tuvieron un seguimiento de 2 a 15 años. En el momento del diagnóstico, tres pacientes tenían un ojo ciego y un paciente era ciego bilateral por GAA (6,5% de 186 pacientes); su estimación de Kaplan-Meier para el desarrollo de ceguera bilateral en este pequeño grupo de pacientes fue del 11,1% (IC del 95%, 0.0,32.1) en 14 años. El desarrollo de ceguera unilateral a partir del GAA se evaluó en 174 pacientes, de ellos 19 pacientes (10,9%) se hicieron ciegos en al menos un ojo con una duración de la enfermedad de $10,2 \pm 4.9$ años, y el tiempo medio de ceguera fue de 88 ± 57 meses; en 18 de 19 pacientes (95%); su estimación de Kaplan-Meier a los 15 años para la ceguera en un ojo fue del 14,6% (IC del 95%, 7.6, 21.6) y para la pérdida de la AV de 20/200 o peor fue del 7,1% (IC del 95%, 0.0, 14,0). El desarrollo de ceguera bilateral por GAA se evaluó en 172 pacientes, de ellos tres pacientes (1,7%) se volvieron ciegos bilaterales, su estimación de Kaplan-Meier a los 15 años para la ceguera bilateral fue de 6.4 (IC del 95%, 0.0, 14.4) y para la AV bilateral de 20/200 o peor fue del 4.1% (IC del 95%, 0.0-10.7). En el momento del diagnóstico, la estimación de Kaplan-Meier a los 15 años para

la ceguera unilateral y bilateral por GAA fue de 13.9% y 5.9%, respectivamente. Evaluaron también la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico mediante DM de CV de Humphrey inicial, en donde observaron que fue significativamente más severo en los ojos que se volvieron ciegos en comparación con los que no lo hicieron [riesgo relativo (RR)= 0,83 / dB de mejoría en el DM inicial, $p < 0,0001$].

Oliver Jessica E. y colaboradores,⁷ en su estudio de cohortes tipo casos y controles anidados “*Blindness and Glaucoma: A Comparison of Patients Progressing to Blindness From Glaucoma With Patients Maintaining Vision*” en Minnesota, realizaron un seguimiento longitudinal a pacientes diagnosticados con GAA, incluyeron pacientes con el diagnóstico de GPAA, con un seguimiento de 1965 hasta 1998. De 290 pacientes, 56 progresaron a ceguera legal en al menos un ojo. En cuanto a la edad, observaron que los pacientes que desarrollaron ceguera al final del estudio eran mayores en el momento del diagnóstico de glaucoma que los que no cegaron: 69 ± 12 frente a 5 ± 14 años ($p=0.3$). Para la cohorte, los pacientes ciegos tenían más daño en el CV al momento del diagnóstico de glaucoma que los pacientes no ciegos. Solo el 34% de los pacientes que se quedaron ciegos tenían un campo normal en el momento del diagnóstico de glaucoma, mientras que el 75% de los pacientes no ciegos tenían CV normales. La mayoría (75%) de los que progresaron a la ceguera tuvieron una CV avanzado (puntaje de campo: 5-7) en el momento del diagnóstico de glaucoma. (Para toda la cohorte, los CV se puntuaron según la escala de ocho etapas publicada por Quigley y asociados).

Rossetti Luca y colaboradores,¹² en su estudio retrospectivo multicéntrico “*Blindness and Glaucoma: A Multicenter Data Review from 7 Academic Eye Clinics*”, incluyó 2402 pacientes con glaucoma en al menos un ojo en siete países europeos. Inspeccionaron los registros médicos y se dividieron en ciegos (casos) y no ciegos (controles). La edad media de la población al inicio del seguimiento fue de $68,7 \pm 11,5$ años, con una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes no ciegos ($66,8 \pm 11,8$ años) y ciegos ($72,0 \pm 10,1$ años, $p < 0,0001$). El seguimiento medio en general fue de $7,5 \pm 5,5$ años; para los pacientes no ciegos; de $7,3 \pm 5,4$ años, para los pacientes ciegos $8,4 \pm 6,0$ años. La ceguera se produjo a los $73,3 \pm 10,2$ años; el 70% de todos los casos de ceguera se

produjo antes de la derivación a los centros de estudio; el 51% de los pacientes ciegos eran mujeres. Al comienzo del seguimiento, la frecuencia de ceguera unilateral fue del 11.0% (262 ojos; 262 pacientes), mientras que la ceguera bilateral estuvo presente en 1.6% (39 pacientes). Al final del estudio, la frecuencia de ceguera unilateral y bilateral aumentó respectivamente a 15.5% (372 ojos de 372 pacientes) y 3.6% (86 pacientes). Observaron que 134 ojos (97 pacientes, 61.4 %) desarrollaron ceguera por GPAA durante el periodo de estudio, en este grupo observaron que al inicio del estudio DM del CV fue de $-17,1 \pm 8,3$ dB (mediana -17 dB) y una PIO de $17,1 \pm 6,6$ mm Hg (mediana 17 mmHg). En el análisis multivariado de predictores para desarrollar ceguera por glaucoma en al menos un ojo fue un DM del CV inicial ($p < 0.001$), PIO inicial ($p < 0.001$), y edad avanzada ($p < 0.001$), sin embargo, fueron para todas las causas de ceguera, en el cual se incluyeron al GPAA.

Stone, Jordan y colaboradores,¹⁷ en su estudio “*Glaucoma Blindness at a Tertiary Eye Care Center*” describieron las características de varios y diversos tipos de pacientes con glaucoma, en donde evaluaron las asociaciones entre las características clínico-demográficas y la ceguera. Los datos los recopilaron mediante una revisión retrospectiva de 1454 pacientes, en el periodo de 2007 hasta 2010 en los Servicios de Glaucoma en *Duke Eye Center*, en el Norte de Carolina, EE. UU. En esta población de pacientes con glaucoma, 196 de 1.454 (13%) cumplieron con los criterios visuales de ceguera legal (por todas las causas), 352 (24%) eran ciegos monoculares y 100 (7%) no eran ciegos legalmente, pero tenían niveles de discapacidad visual que les prohibía conducir. De los pacientes que eran ciegos, aproximadamente 94 eran ciegos debido al glaucoma, 69 eran ciegos debido al glaucoma y/o otras causas, y 33 pacientes eran ciegos debido a una causa no glaucomatosa; los cuales no fueron incluidos en los análisis posteriores. La mitad de los pacientes con glaucoma fueron diagnosticados con GPAA; estos pacientes comprendían el 55% de los pacientes que no ciegos, el 60% de los pacientes ciegos y el 48% de los pacientes ciegos monoculares. Se describió una mayor cantidad de pacientes de raza negra que perdieron la visión en comparación con pacientes de raza blanca con OR de 2.25 (IC del 95%, 1.6–3.2). Los investigadores realizaron un análisis de subgrupos en pacientes ciegos por GPAA, excluyeron a los pacientes por otros tipos de glaucoma,

concluyeron que la raza negra ($p < 0.001$) permaneció significativamente asociados con la ceguera; sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa entre los pacientes de raza negra y los pacientes de raza blanca.

Malihi Mehrdad y colaboradores,²¹ en su estudio longitudinal “*Long-Term Trends in Glaucoma-Related Blindness in Olmsted County, Minnesota*” su población fueron todos los residentes del Condado de Olmsted, Minnesota, donde se evaluó la ocurrencia y la historia natural del GAA, incluyeron al GPAA, desde 1965 hasta 2009. Diagnosticaron 563 casos nuevos durante el período de 1981 a 2009. En ese estudio hubo 235 sujetos masculinos y 328 femeninos, con una edad media de 65.2 ± 15.3 años. Se utilizaron los modelos proporcionales de riesgo de Cox para analizar la edad en el momento del diagnóstico y el género como factores de riesgo asociados con el desarrollo de la ceguera. El género no fue un factor de riesgo para la ceguera unilateral ni bilateral relacionada con el glaucoma según los criterios de AV o CV durante el período 1965-2000. Sin embargo, la edad avanzada en el momento del diagnóstico fue un factor de riesgo significativo para la ceguera unilateral y bilateral, utilizando criterios de AV o CV ($p < 0,001$). El estudio se dividió en dos periodos de seguimiento, el primero partió de 1965 a 1980 con una edad al momento del diagnóstico de 70.7 ± 11.4 años y con una edad del diagnóstico de ceguera por glaucoma en 79.5 ± 10.4 años; el otro periodo fue de 1981 al 2000, la edad al momento del diagnóstico fue de 75.4 ± 11.4 años con una edad del diagnóstico para ceguera fue 81.2 ± 10.3 años. En el primer periodo diagnosticaron 40 personas con ceguera monocular y 19 personas con ceguera binocular, con un tiempo promedio de 48.7 ± 6.9 para desarrollar ceguera; en el segundo periodo, diagnosticaron 32 personas con ceguera monocular y 15 personas con ceguera binocular, con un tiempo promedio de 5.8 ± 5.6 para desarrollar ceguera. Calcularon que la probabilidad acumulada de Kaplan-Meier de ceguera en al menos un ojo se estimó en 13.5% para el primer periodo y 25.8% para el segundo ($p = 0.01$).

Pleet Alexander y colaboradores²² en su estudio de casos y controles en “*Risk Factors Associated with Progression to Blindness from Primary Open-Angle Glaucoma in an African-American Population*” clasificaron a 2119 pacientes afroamericanos inscritos en

el estudio de Genética de Glaucoma Afroamericano de Ángulo Abierto Primario, en Filadelfia de Estados Unidos durante el 2016. De ellos un total de 59 ojos se identificaron como legalmente ciegos como por GPAA (los definieron como casos) y les ajustaron por edad y sexo a 59 ojos con glaucoma, no ciegos (controles). Concluyeron que los casos se diagnosticaron con GPAA a una edad más temprana que los controles (62.2 ± 13.3 años vs. 66.7 ± 10.5 años, $p = 0.005$). Los casos tenían peor AV en el momento del diagnóstico ($p < 0,0001$), con un AV peor que 20/40, lo que le confirió un riesgo 27 veces mayor de progresión a ceguera ($p = 0,0005$). Los ojos ciegos también demostraron mayor PIO antes del tratamiento (29.4 ± 9.0 mmHg frente a 20.7 ± 5.5 mmHg, $p < 0.0001$), y mayor relación copa-disco (0.81 ± 0.23 vs 0.68 ± 0.15 , $p = 0.006$) en el momento del diagnóstico. Los casos también tuvieron una desviación estándar media más alta del CV (6.41 ± 3.23 dB vs 4.00 ± 2.90 dB, $p = 0.003$) y una DM más severa del CV (-14.00 ± 13.10 dB vs -5.10 ± 7.71 dB, $p = 0.006$) que los controles al momento del diagnóstico. Los defectos del campo visual en su conjunto fueron más comunes en los casos que en los controles (59.3% frente a 52.5%, $p = 0.01$).

Romero Jones, et al,¹⁹ durante el 2017 realizaron un estudio analítico de casos y controles en Cuba titulado: Factores predictivos de ceguera en pacientes con glaucoma crónico simple, con el objetivo de estimar la carga causal de la hipertensión ocular (HTO) y el espesor corneal central (ECC) como factores predictivos de ceguera en 300 pacientes con glaucoma crónico simple. Concluyeron que era 2,74 veces más probable desarrollar la ceguera (IC 95 %; 1,600 a 4,702, $p < 0,05$) en los pacientes que presentaron PIO alta (mayor a 21 mmHg).

Agustín Cristhian¹⁰ realizó un estudio de casos y controles en Trujillo - Perú titulado: Diabetes mellitus como factor de riesgo para ceguera en pacientes diagnosticados con GPAA, la muestra estuvo constituida por 90 ojos (30 casos y 60 controles); concluyo que la PIO al inicio fue mayor en los casos de ceguera ($22,87 \pm 7,9$ mmHg) que en los de no ceguera ($16,5 \pm 3,2$ mmHg). En el cual la PIO elevada al inicio se encontró en 50% de casos y en 10% de controles, encontrándose una diferencia significativa (OR 9 IC 95%, $p < 0.05$).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Definición de GPAA

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por cambios morfológicos característicos de la papila (excavación del nervio óptico) y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), estos cambios se asocian a la muerte progresiva de las células ganglionares y sus axones; además de cambios funcionales que se evidencian en la pérdida del CV. Todas las formas de glaucomas son clasificadas en forma primaria y secundaria; de acuerdo con el ángulo de la cámara anterior, valorado bajo un gonioscopio; examen biomicroscópico con lámpara de hendidura; la morfología de la papila y los defectos de CV. El tipo más frecuente de esta enfermedad es el GPAA o glaucoma crónico simple, el cual es una enfermedad crónica progresiva en adultos y se asocia con un ángulo abierto de la cámara anterior, no hay daño visible ni bloqueo en el ángulo iridocorneal donde se encuentra la vía de salida trabecular, además se define en ausencia de otra enfermedad ocular o anomalía congénita y la PIO en el GPAA puede variar de extremadamente alto a bajo del rango normal.^{15,23} Así, el GPAA se ha subdividido, de forma arbitraria, en formas de “Alta Presión” y de “Presión Normal” para reflejar este hecho. Algunos médicos usan el término "glaucoma de tensión normal" para indicar GPAA donde la PIO actual está dentro del rango normal de la población. Existen dos posibles explicaciones de por qué la PIO dentro del contexto de GPAA es tan variable. Puede haber un subconjunto de pacientes donde el daño es independiente de la PIO. Alternativamente, la susceptibilidad de la cabeza del nervio óptico (NO) a los efectos de la presión puede variar mucho; para algunos ojos, incluso una PIO baja puede ser demasiado alta.²⁴

2.2.2 Epidemiología Del GPAA:

Hay heterogeneidad entre los resultados de los estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre la enfermedad glaucomatosa, debido a que se ha llevado a cabo en diferentes poblaciones y con distintos métodos de análisis.

El glaucoma es la tercera causa de ceguera en el mundo; por detrás de las cataratas en los países desarrollados y de las enfermedades infecciosas oculares en los países

subdesarrollados, principalmente debido al GPAA, en poblaciones de ascendencia europea o africana. En 2013, a nivel mundial, hubo 44.11 millones de personas estaban afectadas con GPAA y se prevé que aumentará a 79.6 millones para el año 2040.^{1,2}

La prevalencia global estimada de GPAA es del 3.05% en adultos de 40 a 80 años en el 2013. Se ha observado que la incidencia se incrementa con la edad; se estimó así: 0,08/1000 aumenta a 1,46/1000 personas al año, para personas de 40 hasta los 80 años, respectivamente.^{1,2}

La prevalencia varía de acuerdo con la región geográfica y grupo étnico. Así, para el 2013, la prevalencia más alta estuvo en África con un 4.20 %, América Latina y el Caribe presentaron una prevalencia de 3.65%, ambos con la mayor prevalencia que los demás continentes. De acuerdo con la etnicidad, los ancestros de pobladores africanos tienen la prevalencia más alta de GPAA con un 5.40%, valores elevados a diferencia a los reportados en Asia.¹

Otros estudios realizados en América Latina de glaucoma reportan una variación de prevalencia de 1% hasta 3.4%, en personas mayores de 50 años, lo cual representa aproximadamente entre 15% al 20% de las causas de ceguera en los países con más ascendencia africana. En el Caribe, la prevalencia de GAA en personas mayores de 40 años es superior a 7%, siendo una causa importante de la pérdida de visión y la causa principal de ceguera irreversible.²⁵

En un estudio descriptivo realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, nosocomio del Estado peruano, se halló una frecuencia del 50% para GPAA, la cual fue una cifra parecida al 49% en Singapur, pero mucho menor que la frecuencia hallada de 72,2% en el Congo y 78,2% en Cuba.²⁶

En el 2009, en el Instituto Nacional de Oftalmología “Dr. Francisco Contreras Campos”, una entidad nacional de referencia, con 2 949 personas de población atendida, de ella el 11 % fue a causa de glaucoma. Adicional a esa información, hay solo estudios aislados de prevalencia de GPAA en diferentes departamentos del Perú.²⁷

A nivel mundial, de acuerdo con la procedencia, las personas más afectadas viven en zona urbana son más afectadas que aquellas que viven en zona rural con un OR 1.58.¹

2.2.3 Factores de riesgo clásicos y emergentes en el GPAA:

Resulta de gran importancia hallar y describir los factores de riesgo involucrados en el inicio y desarrollo del GPAA ya que su conocimiento permitirá desarrollar herramientas de detección precoz y prevención, e identificar aquellos pacientes con más probabilidad de evolucionar a formas graves de la enfermedad.

Existen tres términos que a veces se usa indistintamente en la literatura, factor de riesgo, factor pronóstico y factor predictivo. El factor de riesgo para el GPAA es aquel estadísticamente asociado con el desarrollo de GPAA o con la conversión de HTO a glaucoma. Un factor pronóstico para GPAA es aquel que está asociado estadísticamente con la progresión de un GPAA establecido. Ninguno de los anteriores establece causalidad. Por último, un factor predictivo es el que se asocia con un mayor riesgo de glaucoma y es parte de la definición de GPAA, tales como los parámetros ópticos y los índices de campos visuales.

Hay que considerar en este contexto de riesgos la realización de diversos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) multicéntricos para poder analizar los factores de riesgo: CNTGS (*Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group*) = Estudio Colaboración del glaucoma de tensión normal; AGIS, Estudio Intervención del glaucoma avanzado; CIGTS (*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*) = Estudio Colaboración del tratamiento inicial del glaucoma; EMGT, Estudio del tratamiento del glaucoma incipiente; OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*) = Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular; EGPS (*European Glaucoma Prevention Study*) = Estudio europeo de prevención del glaucoma; ADAGES (*The African Descent and Glaucoma Evaluation Study*). Los cuales los vamos a ir mencionando como referencias en este apartado.¹⁵

2.2.3.1 Factores de riesgo para el desarrollo de GPAA

Se menciona clásicamente que existen factores de riesgo principales como edad avanzada, PIO elevada, miopía alta y una historia familiar positiva de glaucoma.²⁸ En este acápite se detallarán los concernientes al presente al estudio.

2.2.3.1.1 Presión ocular

Juega un papel único en la fisiopatología del glaucoma y la evaluación de sus riesgos; por mucho tiempo lo han contemplado como un criterio clave para emitir un diagnóstico de glaucoma. Actualmente, es considerado como el único factor de riesgo modificable y controlable. Además, existe unanimidad en los estudios que la PIO elevada o HTO es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión del glaucoma (AGIS, EMGT, OHTS, EGPS).

Por consenso y en base un estudio en 1958 se calculó que la PIO media es de 15mmHg, con una DS de 2,57 mmHg. Los ojos con PIO por encima de dos DS (20,5 mmHg.) se definieron como "sospecha de glaucoma", mientras que consideraron que los ojos con tres veces de DS (> 23 mmHg.) padecían de glaucoma. Por lo que se consideró que 21 mmHg de PIO es un punto de corte entre normotensión e hipertensión ocular. Sin embargo, después surgieron otros trabajos de investigación como el estudio poblacional de *Framingham Eye Study*, en el cual indicaron que la PIO media es de 16mmHg en una población sana, y está sigue una distribución no exactamente gaussiana, sino con una cierta desviación hacia presiones más altas, principalmente en individuos mayores de 40 años. Concluyeron que, dentro del rango de 20 y 40 años, sí se podría admitir una distribución gaussiana de la PIO. Hay evidencia que la PIO aumenta en cerca de 1 mmHg por cada década a partir de los 40 años en la mayoría de las poblaciones occidentales, aunque no se puede generalizar para todas las demás poblaciones en el mundo.^{15,29}

Prácticamente todos los estudios epidemiológicos han confirmado una asociación en la PIO y la prevalencia de GPAA. Así, en el 2013 se realizó una revisión sistemática en donde evaluaron esta asociación a través de los siete estudios identificados, se observó de forma consistente que el riesgo de presentar GPAA con una PIO por encima de 21 mm Hg fue mayor que con una PIO menor o igual de este valor [OR de 30,65 (IC 95% de 13,22 a 71,05)].³⁰

Para muchos autores, los pacientes con PIO superiores a 26mmHg es 13 veces más riesgo de padecer glaucoma que quienes cuya PIO es menor. ²⁹

En síntesis, todos los principales estudios retrospectivos, prospectivos y basados en la población de personas en riesgo o con glaucoma han proporcionado evidencia contundente de que el glaucoma puede desarrollarse en prácticamente cualquier valor de PIO y que hay una relación dosis-respuesta, con una PIO más alta aumenta el riesgo de aparición y progresión de glaucoma pues el efecto de la PIO podría tener un impacto diferente en diferentes poblaciones y en diferentes individuos, la toleración de la cantidad de presión puede diferir entre grupos e individuos.³¹ Por lo anterior, algunos consideran que existe un tipo de GPAA que es el glaucoma de presión normal (GTN), que es cuando se desarrolla neuropatía óptica glaucomatosa en condiciones de una PIO en 21 *mmHg* o menores a este valor: así se ha visto que, en individuos caucásicos en comparación con los asiáticos, los primeros tienen más frecuencia de GTN.³¹

Algunos estudios informan frecuencias desde 52 hasta 92% de GTN en todos los tipos de glaucoma. En un estudio realizado en Zulú, Sudáfrica; se informó una PIO normal en el 57,1% de todos los pacientes con GPAA. Se encontró que la incidencia en poblaciones de raza blanca era entre 30 a 39% en estudios realizados en los Estados Unidos, los Países Bajos e Italia. Así como también, en China en el año 2017, se realizó una revisión sistemática de 12 estudios, se estimó una prevalencia de GTN de 0.36% a 1.98% y el porcentaje de GTN entre GPAA varió entre 51.43% a 83.58%, la proporción global de GTN de GPAA en la población china fue del 70.0% (IC del 95%: 62.0-77.0%).³²

Existen factores que influyen en la PIO: edad, raza, factores cardiovasculares, cambios posturales, herencia, también se ha observado que en el paciente glaucomatoso presenta valores de PIO diurna promedio mayor que la PIO nocturna promedio, esta curva se invierte en comparación con la de sujetos sanos, es más durante el día puede variar de 3-5mmHg.⁴⁸ Las siguientes actividades se

han demostrado que elevan la PIO : apretar / entrecerrar los párpados, limpiar los ojos, masajear o frotar, posiciones corporales invertidas (como en la práctica del yoga), usar gafas de natación, esfuerzo muscular, mayor esfuerzo espiratorio como durante el ejercicio físico o al tocar instrumentos musicales resistentes al viento, y usar una camisa o corbata ajustada alrededor del cuello.³³

En cuanto a la variación del valor de la PIO; se menciona que un sola variación no produce daño, pero si el cúmulo de fluctuaciones; esta asociación se observa en el estudio AGIS, el cual encontró como factor de riesgo para el desarrollo glaucoma, aunque pierde fuerza como factor de riesgo de progresión, ya que los resultados del EMGT sugieren no considerarla como un factor de riesgo independiente.¹⁵

2.2.3.1.2 Edad

En la mayoría de los estudios enumerados anteriormente consideran que el riesgo de progresión en glaucoma aumenta con la edad (tiempo de evolución). *Holland*, en el 2013 en su revisión sistemática evidencio que a partir de los 60 años el riesgo de GPAA aumenta (OR: 1,5; IC 95% de 1,3 a 1,7) y esta cifra aumentaba más a partir de los 80 años (OR: 2,9; IC 95% de 1,9 a 4,3). Ese mismo año se estimó la prevalencia de 1.73 (IC 95% de 1,63 a 1,82) e igual esta cifra aumentaba cada década. ^{1,34} En un estudio realizado en EE. UU. en pacientes de la tercera edad de un total de ciegos por glaucoma fueron 163, de ellos el 97(60 %) de los pacientes fueron diagnosticados de ceguera por GPAA; de estos pacientes 55% de los pacientes no eran ciegos, el 60% de los pacientes eran ciegos y el 48% de los pacientes eran ciegos monoculares.¹⁷

2.2.3.1.3 Raza

En un estudio de cohortes de asociación de todo el genoma del GPAA en 2018 examinó una muestra multiétnica; confirmó que existe una mayor prevalencia de GPAA en individuos de ascendencia africana (16.1%) en comparación con individuos de ascendencia asiática oriental (9.9%) y europea (7.4%).³⁵ Ya los estudios AGIS y ADAGES concluyeron que el riesgo de progresión de glaucoma

era mayor en raza negra. Los resultados del estudio CIGTS mostraron que el riesgo de progresión era mayor en pacientes no caucásicos.^{16,36} Desde 2007, la prevalencia estimada de GAA era aproximadamente cuatro veces mayor en la raza negra que en la blanca (RR: 3,80; IC 95% de 2,56 a 5,64).³⁷

Por otro lado, genéticamente se ha demostrado una asociación novedosa entre GPAA avanzado en el locus EN04 en pacientes con GPAA de ascendencia africana.³⁴ En un estudio realizado en 14 países incluyendo a Perú, de asociación multietapa, de casos y controles, de todo el genoma, incluyó a 26 295 participantes, demostró una asociación significativa entre el locus miembro 2 de la familia B de unión a proteínas precursoras de amiloide- β A4 (APBB2 ; cromosoma 4, por copia del alelo de riesgo para polimorfismo de un solo nucleótido rs59892895T> C; OR, 1.19 [IC 95%, 1.14-1.25]; P = 4×10^{-13}), con el GPAA entre individuos de ascendencia africana, pero no con pacientes de ascendencia europea o asiática. La tasa de ceguera del glaucoma ajustada por edad entre los pacientes de piel de color negro fue 6.6 veces mayor que los de piel de color blanca, incluso se menciona que la ceguera se inició 10 años antes en los pacientes de piel de color negra.²²

2.2.3.1.4 Antecedentes familiares: predisposición genética

Alrededor del 50 % de todos los pacientes con GPAA tienen antecedentes familiares positivos, y sus familiares de primer grado tienen de 3 a 9 veces más riesgo de desarrollar GPAA.^{33,38} El GPAA ocurre en más de un miembro de la familia inmediato en un 4 a 22 %, a diferencia del 2.3% de los familiares controles. El riesgo de heredar GPAA podría aumentar al haber mayor cantidad de familiares diagnosticados, así hallaron que el 60% de una muestra de pacientes con glaucoma pertenecía a familias en la que varios miembros tenían la enfermedad.³⁸ Por lo tanto, existe elevada evidencia de incidencia de GPAA en personas con los antecedentes familiares positivos, por lo que se ha convertido en una pregunta obligatoria en la consulta oftalmológica. Se describen varios síndromes de glaucoma de inicio temprano se hereda mendelianamente de forma recesiva o dominante; sin embargo, se ha observado que el GPAA tiene una herencia

compleja, con probabilidad de que sea resultado de la interacción de la genética modificada por el ambiente.³⁹

Se describe que más del 90% de la genética del GPAA permanece sin explicación, el 10 % de los genes mejor caracterizados son: MYOC (miociclina), OPTN (optineurina), CAV1(caveolina 1), WDR36, TMCO1, CDKN2B-AS1, SIX6, ABCA1, TXNRD2 y FOXC1 entre otros, en estos últimos años de investigación han descubierto un aproximado de un total de 29 genes asociados con POAG en todo el genoma.³⁸ Por lo anterior, en el caso de GPAA se habla de heterogeneidad genética, varios genes para la misma enfermedad. Guevara, María⁴⁰ hizo un estudio genético en 3 familias peruanas con 39 individuos, de los cuales 25 estaban afectados por GPAA, se estudió los genes MYOC Y OPTN, en los cuales se encontró una asociación del glaucoma con loci previamente descritos por otros autores, que corresponden a las regiones cromosómicas GLC1A, GLC1B y GLC1F, lo cual confirmó la heterogeneidad genética del GPAA en el Perú.

2.2.3.1.6 Disminución del espesor corneal central e histéresis corneal

Se ha planteado teóricamente que las corneas delgadas podrían ser un marcador biológico de vulnerabilidad biomecánica en la esclera papilar y en la lámina cribosa. Aunque, no tan lejanamente, el grosor corneal se usaba como un “valor para corregir el valor de la PIO”; sin embargo, los estudios de OHTS y EGPS han demostrado que la disminución del ECC es un factor de riesgo independiente para desarrollar glaucoma en pacientes hipertensos oculares. El estudio OHTS con ciertas limitaciones, demostró que un paciente con de 555 μm de ECC o menos tenía 3 veces mayor riesgo de desarrollar glaucoma en 5 años en comparación con un paciente con una ECC mayor de 588 μm . Aunque, el estudio EGPS, solo lo marca como factor de riesgo si la PIO esta elevada. En base a los resultados de ambos estudios, los expertos demostraron que la disminución de 40 μm de ECC se asociaba a riesgo doble de desarrollar glaucoma, en pacientes hipertensos oculares, durante 5 años. Sin embargo, en pacientes ya diagnosticados de glaucoma la ECC disminuida, no está bien corroborada su función predictiva, ni el tratamiento, ni en el pronóstico al largo plazo; pero lo que se ha observado es que

los pacientes con daño avanzado y en pacientes con GTN tienen más probabilidades de tener un ECC delgado.⁴¹ Además, considerando que el ECC es un rasgo altamente hereditario asociado con enfermedades oculares, se realizó un metaanálisis de asociación entre los genotipos de ECC y todo el genoma de ascendencia cruzada más grande que incluyó a más de 25 000 individuos de ascendencia europea y asiática con, en el que concluyeron que no había correlación significativa entre el ECC y el GPAA ($r = -0,17$, $p = 0,2$).⁴²

Asimismo, la córnea tiene la capacidad de absorber y disipar energía, esta propiedad es llamada histéresis corneal (HC); en los últimos años de investigación, es muy mencionada sobre diagnóstico y manejo del GPAA. La medida de la HC que es variable entre individuos los valores promedios que encontraron en las diferentes investigaciones es de 10.2 a 10.7 *mmHg*.⁴³ Es así como, en un estudio realizado en pacientes norteamericanos se demostró que la HC de los pacientes con GPAA es significativamente más baja que la de pacientes sanos ($9,58 \pm 2,17$ vs. $9,95 \pm 2,19$ *mmHg* $p = 0,01$), así también en ese mismo estudio se observó que una disminución significativamente mayor de HC de pacientes con GPAA ($-0,11 \pm 0,73$ frente a $0,07 \pm 2,31$ *mmHg / año*; $p = 0,02$), así también fue significativa si se ajustaba la edad y el tiempo de seguimiento (OR 0,90; IC 95% 0,82, 0,99; $p = 0,03$).⁴⁴

En varios estudios, en donde comparan la HC Y ECC, un HC más baja está más estrechamente asociado con la progresión de CV en comparación con el ECC. En estudios de correlación entre ambos, los resultados han demostrado una correlación moderada, no lineal entre HC y ECC $r = 0.42$, $r = 0.43$, $r = 0.74$ en córneas normales y una correlación débil a moderada de $r = 0.20$, $r = 0.43$, $r = 0.44$, $r = 0,45$, $r = 0,51$ en ojos con enfermedad corneal.⁴³ Lo que indica que el comportamiento de la córnea, expresada en HC, debe considerarse más valioso que el grosor de la córnea, medida del ECC para determinar el riesgo de GPAA.

2.2.4 Patogénesis del GPAA

Los diferentes tipos de glaucoma se clasifican de acuerdo con los respectivos cambios estructurales en el segmento anterior del ojo. El humor acuoso se drena principalmente en el ángulo de la cámara anterior a través de la red trabecular y el canal de *Schlemm*, y en parte a través del flujo de salida uveoescleral (raíz del iris, cuerpo ciliar). El ángulo de la cámara se encuentra entre el iris y la superficie posterior periférica de la córnea, y en su extremo el canal de *Schlemm* se encuentra debajo de la red trabecular. En el GAA el ángulo de la cámara está macroscópicamente abierto.²⁸

Por otro lado, las células ganglionares de la retina (CGR) son neuronas del sistema nervioso central que reciben señales de los fotorreceptores, las procesan y las transmiten en axones a través del NO a otras partes del cerebro. Estos axones parten desde los núcleos de las CGR hasta el disco óptico, y luego junto a los vasos retinianos atraviesan la lámina cribosa, una estructura parecida a un colador o tamiz compuesta de colágeno. Después de la lámina cribosa, los axones, rodeados de vaina de mielina, continúan como el NO. La PIO elevada, la presión de perfusión baja y/o la baja presión del líquido cefalorraquídeo aumentan el gradiente a través de la lámina cribosa y causan hipoperfusión de la papila, lo que conduce a cambios estructurales y remodelación de la lámina cribosa y a un transporte axonal deficiente en las fibras del NO. Particularmente, sucede que los poros de la región anterior de la lámina cribosa se alargan en el GAA.²⁸

La creciente pérdida de CGR conduce a un deterioro progresivo del CV, que generalmente comienza en la periferia media y luego avanza hasta que solo queda una isla central o periférica de visión intacta. Otras alteraciones funcionales incluyen deterioro de la percepción del contraste y del color y dificultad para leer.

El GPAA, como ya se mencionó, es una neuropatía óptica progresiva caracterizada por cambios en el NO y defectos en el campo visual. Esta condición produce la apoptosis gradual de las células CGR. Así mismo, se mencionó sobre la importancia de la PIO en la progresión de la enfermedad, y este impacto de la PIO en la patogenia del glaucoma se explica por dos teorías principales que se complementan entre sí: **vascular y**

mecánica, conocidas también como directa e indirecta, respectivamente. Según la primera teoría, el aumento de la PIO provoca la compresión de los capilares, lo que conduce a un flujo insuficiente a la cabeza del NO y, da como resultado, a una lesión isquémica crónica del NO. Esta teoría, por sí sola, no explica por qué los pacientes con PIO dentro del rango normales desarrollan glaucoma. Es cuando la teoría mecánica, toma importancia, porque esta teoría atribuye a la compresión directa de las fibras axonales de la CGR con lo que desencadena en el desarrollo de la neuropatía óptica glaucomatosa. Durante el transcurso de los axones a través de la lámina cribosa al salir del ojo, se piensa que es donde sucede el principal daño axonal.⁴⁷

Por lo tanto, algunos científicos postulan que las alteraciones que sucedan en la lámina cribosa podrían causar una susceptibilidad diferente al daño inducido por la PIO. Existen datos histológicos que apoyan esta hipótesis porque muestran la compactación y fusión de las capas de la lámina cribosa, además de la pérdida de axones, células gliales y también de vasos capilares. Dicha compresión podría provocar cambios a nivel bioquímico, así, por ejemplo: la alteración del transporte axoplásmico desde el núcleo geniculado lateral a la retina en el glaucoma puede desencadenarse en una reducción en la distribución de neurotrofinas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, de sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, de sus siglas en inglés). Lo cual conduce a la ausencia de soporte trófico para los cuerpos CGR y para sus axones, que desde ya sufren una lesión relacionada con la PIO. Dentro de las alteraciones bioquímicas, se destaca principalmente la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$, de sus siglas en inglés), el causante de la fibrosis de la malla trabecular, lo cual impide el drenaje del humor acuoso, lo que resulta en aumento de la PIO y finalmente, muerte de CGR.⁴⁷

El almacenamiento de varios tipos de sustancias dentro de las neuronas podría conducir a un daño, es así como el acúmulo de iones potasio y calcio, radicales libres y aminoácidos excitadores en el espacio extracelular, así como también la acumulación de moléculas como el glutamato induce daño en las CGR cercanas formando un círculo vicioso de neurotoxicidad crónica que culmina en una marcada muerte celular.⁴⁷

El patrón y la progresión de la pérdida del CV debido a la muerte de CGR es variable para cada paciente, lo que nos sugiere que existe cierta variabilidad en la magnitud del mecanismo responsable de las pérdidas de células ganglionares. Experimentalmente, las investigaciones observaron que no hay una muerte simultánea de las CGRs. Adicionalmente, la estimación de la tasa de muerte de CGR es proporcional a la magnitud del daño que se produce.⁴⁷

2.2.5 Diagnóstico y evaluación

2.2.5.1 Clínica del GPAA

El GPAA a menudo no tiene síntomas en sus primeras etapas, por tanto, una historia clínica además de un examen exhaustivo y completos deben ser fundamentales para detectar la enfermedad tempranamente. Las primeras variaciones en el GPAA implican una pérdida de visión periférica de la que por lo general el paciente no es consciente hasta que el 40% de sus fibras nerviosas se han visto comprometidas, solo entonces comienza a notar variaciones en su CV muy comúnmente se menciona que los pacientes ven "túneles de visión ". En contraparte, en un estudio del 2013 realizado por *Crabb et al*,⁴⁸ grabaron entrevistas y colocaron a los pacientes con glaucoma terminal en un experimento de elección forzada, en el donde eligieron una figura, de seis figuras predeterminadas, que representaba mejor su percepción ; describieron que los pacientes percibían su pérdida de visión en un 54% como "partes borrosas", al 26% con "no consciente" (no notaba la diferencia) y al 16% con "partes faltantes" y solo un 4% notaba una "isla de visión con periferia borrosa", pero no exactamente un túnel de visión "manchas negras" o "túneles negros". Asimismo, en el 2014, *Hu y col.* administraron un cuestionario dos veces con 25 preguntas de síntomas visuales de sí o no y 3 preguntas abiertas sobre cambios en la visión a lo largo del tiempo; descubrieron que el 58% de los pacientes con glaucoma temprano o moderado informaron que necesitaban más luz, el 52% tenían visión borrosa y el 52% tenían deslumbramiento. Los pacientes con glaucoma más severo tenían más probabilidades de reportar dificultad para ver objetos de lado, como si mirasen a través de lentes sucios, y problemas para diferenciar colores y límites.⁴⁹ Además, estos cambios pueden pasar desapercibidos porque los pacientes

ven binocularmente, hay fusión de ambos CV. Sin embargo, los pacientes mayores de edad pueden dar síntomas sobre la pérdida de la visión periférica al admitir que tiene dificultades para conducir o chocar con objetos en el hogar con más frecuencia, dificultades en la visión cercana y disminución de la velocidad de lectura.

Dentro de la anamnesis, específicamente sobre los antecedentes se sugiere preguntar lo siguiente:⁵⁰

- ✓ Antecedentes oculares previos, como antecedentes de dolor ocular o enrojecimiento, dolores de cabeza, uveítis, retinopatía diabética, cataratas, oclusiones vasculares o halos multicolores.
- ✓ Descendencia afroamericana
- ✓ Tipo de error refractivo
- ✓ Uso crónico de corticosteroides tópicos o sistémicos.
- ✓ Cirugía ocular como fotocoagulación o procedimientos refractivos, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma y cirugía / medicamentos sistémicos
- ✓ Traumatismo craneal u ocular
- ✓ Tomar ciertos medicamentos, como medicamentos para la hipertensión, que pueden influir en la PIO o los esteroides sistémicos / tópicos.
- ✓ Antecedentes médicos de diabetes mellitus, migrañas, hipertensión arterial, vasoespasma, enfermedades cardiovasculares, disnea, arritmia cardíaca
- ✓ Antecedentes familiares (p. Ej., Pariente de primer grado con glaucoma, especialmente significativo si se trata de un hermano) que los colocaría en mayor riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto.
- ✓ Documentación médica antigua de PIO, disco óptico, campo visual y otros.

La Guía de Práctica Clínica sobre Glaucoma de Ángulo Abierto (GPCGAA) española recomienda que las pruebas mínimas para realizar un diagnóstico o sospecha de glaucoma son: anamnesis completa, la tonometría, el examen estereoscópico en lámpara de hendidura del fondo de ojo, la gonioscopía y la evaluación del CV.³⁷

2.2.5.1.1 Agudeza visual

Es el parámetro que evalúa la capacidad del sistema visual para detectar y discriminar detalles de un objeto. Se define como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado, o, dicho de otra manera, es la capacidad de resolución espacial del sistema visual. Matemáticamente la AV se define como la inversa del ángulo con el que se resuelve el objeto más pequeño identificado $AV = 1 / \alpha$.

Se utiliza para determinar grados de incapacidad laboral, acceso a determinados trabajos (conductores, piloto, policías, etc.), obtención de licencias o permisos (carne de conducir, licencia de armas), entre otros.

El grado de pérdida de visión lo clasificó un Grupo de Estudios de la OMS sobre la Prevención de la Ceguera (Ginebra, 1972) desde el primer grado hasta el quinto grado, el primer grado se clasifica con la AV con la mejor corrección óptica posible que va desde 20/70 a 20/200, el segundo grado involucra una AV de 20/200 hasta 20/400, y así sucesivamente hasta el quinto grado que no percibe luz. También se toma en cuenta el CV, los enfermos con un campo inferior a 10° pero superior a 5° alrededor del punto central de fijación, se clasifican en el grado 3 y los enfermos con un campo de 5° o menos se clasifican en el grado 4, aunque no esté reducida la agudeza central.⁵¹

2.2.5.1.2 Evaluación del nervio óptico

El nervio óptico debe evaluarse utilizando lámpara de hendidura y una lente de 78 o 90 dioptrías (D) para poder apreciar mejor sus características tridimensionales. Normalmente, el borde neurorretiniano inferior es el más grueso, seguido del superior, nasal y temporal. A lo anterior, se denomina la regla INST. En el GPAA, esta regla no se cumple, ya que el borde neurorretiniano superior e inferior se adelgazan. La copa óptica o relación copa disco, la cual es una excavación determinada fisiológicamente, debe identificarse por su contorno y no por su color.¹⁵

En la revisión sistemática de *Hollands*, et al, que tuvo el objetivo de cuantificar a la precisión diagnóstica de los hallazgos del examen del nervio óptico y los factores de riesgos relevantes para identificar a las personas con GPAA en América del Norte. Hallaron que a medida que aumentaba la relación copa disco (RCD), la probabilidad de

GPAA aumentó con un índice de probabilidad (IP) de 14 (IC del 95%, 5.3-39) para una CD de 0.7 o mayor; así como también el aumento de la asimetría de CD también se asoció con una mayor probabilidad de GPAA (asimetría de RCD $\geq 0,3$; LR, 7,3; IC del 95%, 3,3-16); también, la presencia de una hemorragia en el disco (IP, 12; IC del 95%, 2.9-48) fue muy sugestivo de glaucoma, pero la ausencia de hemorragia no fue diagnóstica (IP, 0,94; IC del 95%, 0,83-0,98) y en el punto de corte comúnmente utilizado para la PIO alta (≥ 22), el IP fue 13 (IC del 95%, 8,2-17), mientras que la PIO más baja hizo que el glaucoma fuera menos probable (LR, 0,65; IC del 95%, 0,55-0,76).³⁰

La GPCGAA española en base a estudios de baja calidad (según la clasificación GRADE), menciona que la oftalmoscopia del NO tiene una sensibilidad de 47 al 60 % y una especificidad de 94 al 98%; así mismo, que la fotografía del NO presenta una sensibilidad de 73% y una especificidad 89%. Estos valores se mantenían en un examen de valoración de la CFN mediante fotografía con una sensibilidad de 75% y especificidad al 88%.³⁷

Las características que pueden indicar neuropatía óptica glaucomatosa incluyen:⁵⁰

- Estrechamiento difuso o focal (muescas / estanterías) del borde neuroretiniano específicamente en la parte superior o inferior del disco óptico.
- Relación RCD simétricamente aumentada y superior a 0,5.
- Mayor relación RCD vertical y adelgazamiento de anillo neuroretiniano.
- Asimetría de RCD de 0,2 o más entre ambos ojos.
- Hemorragia en o alrededor del disco óptico.
- Atrofia peripapilar.
- Hallazgo de vasos circunlineales (espacio entre los vasos superficiales y el margen del disco).
- Vasos en bayoneta: el vaso primero retrocede y luego trepa a lo largo de la pared de la copa profunda y luego se inclina nuevamente en el margen del disco
- Excavación muy profunda, en lo que se logra ver la lámina cribosa.
- Nasalización de los vasos del disco óptico.

- Adelgazamiento / defecto difuso o focal (arqueado) de la CFN de la retina contigua a un área de muesca del anillo neuroretiniano.
- El anillo neuroretiniano es típicamente rosado y no pálido en GPAA. La palidez del anillo generalmente denota un NO atrófico como se ve en el glaucoma de ángulo cerrado primario.

Adicional a lo anterior la Academia Americana de Oftalmología (AAO) recomienda ver el disco óptico y la CFN mediante visualización estereoscópica ampliada con biomicroscopio con lámpara de hendidura y a través de una pupila dilatada, además de examinar el NO en busca de signos de daño por glaucoma y realizar una documentación en serie de éste, ambas recomendaciones con un grado de recomendación alta.

2.2.5.1.3 Medición de la presión intraocular

Al cuantificar la PIO de un paciente mediante tonometría, se deben tener en cuenta ciertas variables. Las mediciones de tonometría pueden, por ejemplo, variar entre examinadores, difiriendo aproximadamente en un 10% por individuo, lo que puede traducirse en una diferencia en la medición de la PIO de 1 *mmHg* a 2 *mmHg*. También a tener a cuenta, el grosor de la córnea de un individuo o las variaciones diurnas de la PIO (p. Ej., Una PIO más alta en las primeras horas de la mañana o en otro momento del día, o la variabilidad en la hora del día de la PIO máxima entre pacientes) lo que se puede traducir en grandes variabilidades de las mediciones de la PIO. Por esta razón, es que se nos recomienda se deben tomar múltiples mediciones en cualquier paciente sospechoso de tener una PIO elevada, al mismo tiempo que se debe correlacionar las mediciones con los exámenes del nervio óptico y del CV. Si hay mediciones de tonometría anteriores disponibles, deben revisarse y compararse con los más recientes. Además, la PIO puede ser diferente a la misma hora del día en días diferentes. Se ha observado que diferentes instrumentos pueden capturar diferentes valores de PIO.¹⁵

Si en una medición, se observa una diferencia de 3mmHg o más entre los dos ojos, debe haber una mayor sospecha de la presencia de glaucoma. Se debe esperar una variación de aproximadamente el 10% entre las mediciones individuales y, por lo tanto, deben repetir las mediciones durante al menos dos o tres ocasiones antes de decidir el plan de

tratamiento. La tonometría de aplanación de *Goldmann* es considerada el estándar de oro para medir la PIO desde antaño, pero se ve afectada por el grosor de la córnea. Un grosor corneal más alto da valores falsamente altos de PIO mientras que un grosor corneal bajo conduce a una medición falsamente baja de la PIO.

Como se mencionó, la PIO elevada es un factor de riesgo importante y modificable, sin embargo, no es un factor de diagnóstico para GPAA. Se debe comprobar la PIO del paciente mediante tonometría de aplanamiento, sin dejar de ser consciente del hecho de que la naturaleza de la prueba de tonometría de aplanamiento hace que los pacientes aprieten los ojos y eleven artificialmente sus propias lecturas de presión.

La GPCGAA española menciona, en base a estudios de baja calidad (según la clasificación GRADE), que el tonómetro de aplanación de *Goldmann* presenta una sensibilidad del 46% y una especificidad 95%, también un OR de 15 que denota que es mucho más probable, 15 veces más, de encontrar alteraciones de la PIO con la tonometría en personas con glaucoma que en personas sanas.³⁷

Adicional a lo anterior, hay que mencionar que existen muchos dispositivos modernos de automonitoreo, portátiles y manuales como: el *Tono-Pen* (*Reichert Technologies*®, USA), el *Proview Eye Pressure Monitor* (*Bausch & Lomb*®, USA), el tonómetro *iCare* (*iCare*®, Finlandia), entre otros; así también lentes de contacto para monitoreo continuo de la PIO como el *Triggerfish CLS*®, y también de dispositivos de monitoreo continuo permanente como el sensor de PIO *Argos*®. Estos últimos más usados para investigaciones científicas.

2.2.5.1.4 Gonioscopía

La gonioscopía es una parte fundamental en un examen en profundidad del globo ocular y esencial para aquellos pacientes sospechosos de tener glaucoma o para aquellos que ya lo presentan. El propósito de la gonioscopía es determinar la topografía del ángulo de la cámara anterior. Esta técnica se basa en identificar las estructuras anatómicas del ángulo, debiendo evaluar, por lo menos las siguientes:

- Nivel de la inserción del iris, tanto la real como la aparente
- Forma del perfil del iris periférico.

- La amplitud del ángulo.
- Grado de la pigmentación trabecular.
- Existencia de áreas de aposición iridotrabecular o sinequias.

Existen dos técnicas principales para ver el ángulo de la cámara anterior:

La primera es gonioscopía directa, esta se usa una lente de gonioscopía de contacto con solución viscosa (como las de *Koeppe*), que permite que la luz de la cámara anterior pase a través de la córnea y se pueda visualizar el ángulo. Este examen proporciona una visión directa del ángulo; y es necesario que el paciente debe estar en decúbito supino.

La segunda es gonioscopía indirecta, en este examen la luz de la cámara anterior se hace emerger del ojo reflejándola en un espejo situado dentro de una lente de contacto. Proporciona una visión indirecta de las estructuras angulares; el paciente debe explorarse en la lámpara de hendidura. Algunas de las lentes son: lente de Posner o de 4 espejos de Zeiss® (no precisa solución viscosa), lente de Goldmann® (de 1 a 4 espejos. Requiere solución viscosa) y Zussman® (requiere solución viscosa).

En la gonioscopía es útil la utilización de algún método de clasificación para describir los hallazgos. Algunas de las clasificaciones más utilizadas son:¹⁵

- **Método de Van Herick:** Clasifica la profundidad de la cámara anterior periférica con la ayuda la lámpara de hendidura. Grado 0= contacto iridocorneal. Grado I= espacio libre entre iris y endotelio de $< 1/4$ del espesor corneal. Grado II= espacio entre iris y endotelio entre $1/4$ y $1/2$ del espesor corneal. Grado III= espacio entre iris y endotelio de $> 1/2$ del espesor corneal. No es necesaria lente de gonioscopía.
- **Clasificación de Shaffer-Etienne:** denomina ala ángulo a el ángulo 0= ninguna estructura del ángulo es visible (ángulo cerrado). 1= sólo es visible la línea de Schwalbe (cierre posible). 2= son visibles la línea de Schwalbe y la malla trabecular pero no el espolón escleral (cierre poco posible). 3= es visible hasta el espolón escleral (cierre imposible). 4= son visibles todas las estructuras desde la línea de Schwalbe hasta la banda ciliar (cierre imposible).

- **Clasificación de Spaeth:** único método descriptivo que incluye la inserción de la raíz iridiana A: anterior a la línea de Schwalbe B: detrás de la línea Schwalbe C: en el espolón escleral D: detrás del espolón escleral E: en el cuerpo ciliar. También clasifica la amplitud angular de 10, 20, 30 y 40 grados; y clasifica la configuración del iris periférico S: cerrado, R: normal y Q amplio (cóncavo).

2.2.5.1.5 Paquimetría

Como ya se explicó anteriormente se resalta la importancia de realizar este examen porque nos permite medir el grosor corneal y sus implicancias.

2.2.5.2 Estudios de imagen

2.2.5.2.1 Campo visual

Conocido también como perimetría, es una herramienta de diagnóstico importante que traza el campo visual del paciente en una copia impresa, la que la convierte en una herramienta útil y necesaria para diagnosticar y controlar el GPAA. Frecuentemente, es muy útil tener un CV de referencia para los pacientes con sospecha de glaucoma y para los pacientes con GPAA confirmado, ambas por igual, para que los médicos puedan rastrear la progresión de la enfermedad. Se utilizan los criterios de Hodapp-Parrish-Anderson para hacer el diagnóstico del defecto glaucomatoso adquirido en el CV, estos son: ⁵⁰

1. Prueba de hemicampo de glaucoma fuera de los límites normales en al menos 2 campos.
2. Un grupo de tres o más puntos en el mapa de desviación patrón, en un mismo hemicampo, con valores de normalidad $<5\%$ y uno de los cuales es menor a $<1\%$, excluyendo la hilera peri-cecal y periférica en dos campos consecutivos.
3. Una desviación estándar de patrón corregida (DSM) que ocurre en menos del 5% de los campos normales en 2 campos consecutivos.

La perimetría umbral estática automatizada se utiliza con estímulo blanco sobre fondo blanco. La mayoría de los estudios utilizaron el analizador de campo *Humphrey*, pero también se han utilizado con éxito otros perímetros como *Octopus*. El CV debe ser confiable y los defectos de campo deben ser repetibles en al menos dos campos. Se

debe utilizar la misma máquina, el mismo grado de campo y protocolo (p. Ej., 24-2, 30-3 o 10-2) para comparar los campos a anotar en cuanto a progresión o estabilidad. Se ha estimado que se necesita al menos un 40% -50% de pérdida de CG para mostrar de manera confiable los defectos del CV en la perimetría del umbral. Por tanto, los cambios estructurales del NO ocurren antes que el cambio funcional (pérdida del campo visual) en el GPAA. Lo que da lugar al concepto de glaucoma pre-perimétrico que se ha definido como 'la presencia de cambios glaucomatosos característicos en el disco óptico y una mayor vulnerabilidad al daño en la CFNR, sin la presencia de defectos del campo visual detectables con perimetría automatizada estándar. Hay que mencionar también sobre la perimetría SWAP (perimetría automatizada de longitud de onda corta con estímulo azul sobre fondo amarillo) y la perimetría de duplicación de frecuencia que también pueden detectar defectos tempranos del campo visual.^{15,50}

La GPCGAA española menciona, en base a estudios de baja calidad (según la clasificación GRADE), que la perimetría automatizada convencional umbral tiene sensibilidad de 88% y una especificidad del 80% y un OR diagnóstico de 30 (IC 95% de 6 a 159), lo cual demuestra que es mucho más probable de encontrar alteraciones perimétricas con esta exploración en personas con glaucoma que en personas sanas.³⁷

Los cambios típicos del campo visual en GPAA incluyen:

- Mayor variabilidad de las respuestas en un área que luego desarrolló defectos de CV.
- Asimetría del CV entre los ojos.
- Escotoma paracentral, comúnmente superonasal.
- Escalón nasal de Roenne: un área de depresión por encima o por debajo del meridiano horizontal en el lado nasal.
- Cuña temporal.
- Escotoma en forma de hoz (de Seidel).
- Escotoma de Bjerrum o escotoma arqueado.
- Escotoma anular / anular cuando hay escotoma arqueado tanto por encima como por debajo del meridiano horizontal.

- Constricción general del campo periférico.
- Una isla temporal del CV.

2.2.6 Historia natural y pronóstico

Desde 1998, *Hattenhauer et al.*⁵² realizó un estudio retrospectivo en donde halló que la incidencia de ceguera legal en dos décadas después del diagnóstico inicial de GAA se ha estimado en 27 % (IC del 95%, 20% -33%), para un ojo y un 9 % (IC del 95%, 5% - 14%) para ambos ojos en población de piel de color blanco. *Chen, P.*⁵ en el 2002, publicó un estudio retrospectivo en norteamericanos en el cual halló valores de 15 años de seguimiento para la ceguera en un ojo fue del 14,6% (IC del 95%, 7,6; 21,6), y para la pérdida de AV de un ojo de 20/200 o peor fue del 7,1% (IC del 95%, 0,0; 14,0) y para la ceguera bilateral fue del 6,4% (IC del 95%, 0,0; 14,4), y para la AV bilateral de 20/200 o peor fue del 4,1% (IC del 95%, 0; 10,7). *Broman A. T* y colaboradores⁵³ en el 2008, realizaron encuestas en poblaciones muestreadas, sus resultados de estos estudios transversales basados en la población revelaron que para los pacientes con GPAA, la DM en el CV para pacientes de origen europeo, hispano, africano y chino fue de -1,12, -1,26, -1,33 y -1,56 dB/año, respectivamente, estas cifras no fueron estadísticamente significativa entre etnias ($P = 0,16$). Debido a que en este estudio algunos pacientes fueron tratados, los datos no se pueden utilizar para ver la evolución natural del GPAA.

El estudio OHTS se dilucidó la historia natural del GAA identificando la tasa de conversión de HTO en la GAA primaria e impacto del tratamiento de la PIO (disminución de la PIO en más del 20% del valor inicial) en el desarrollo del GAA. Después de sesenta meses de seguimiento, la conversión de HTO a GAA fue el 4.4% en el grupo tratado en comparación con el 9.5% en el grupo no tratado (IP, 0,40; IC del 95%, 0,27-0,59; $p < 0,0001$). Por tanto, se observó un efecto protector del 54% con el tratamiento. Pero también se observó que más del 90% de los sujetos no tratados no desarrollaron cambios en el CV o en el NO compatibles con daño en el GAA durante este tiempo. Para evitar que un paciente con HTO desarrolle glaucoma, 19 pacientes deberían ser tratados innecesariamente si se ignoraran los factores de riesgo. Los factores basales asociados con la conversión a GAA incluyeron edad avanzada, PIO elevada.⁵⁴

Los datos del estudio EMGT muestran el curso natural del GAA recién detectada y pueden usarse para predecir la probabilidad de pérdida visual por glaucoma. Luego de cuatro años de seguimiento, el 49% de las personas sin tratamiento progresaron, en comparación con el 30% con tratamiento (resulto una reducción del 25 % de la PIO o 5,1mm Hg) (IC 95%, 7 – 23 %, P=0.04).⁵⁵ Después de seis años de seguimiento, el 68% de los pacientes no todos mostraron una progresión definida del CV, con una mediana de seguimiento 42,8 meses hasta la progresión. El estudio reveló también una diferencia muy grande en el tiempo de progresión entre los sujetos en investigación. Así, algunos progresan rápidamente, con un deterioro en el índice de DM superior a 10dB por año; otros no progresaron en absoluto, incluso después de un seguimiento prolongado. De los individuos del grupo de pacientes con glaucoma de PIO elevadas (≥ 21 mmHg), el 74 % había progresado con una mediana de tiempo 44,8 meses, mientras que el 56% de los individuos con GTN, mediana de tiempo de 61,1 meses. La DM perimétrica para el grupo GTN y el grupo HTO fue de $-0,36$ dB / año y $-1,31$ dB / año, respectivamente.⁵⁵

La variabilidad mostrada en el anterior estudio, también se observa en el estudio CNTGS. Este estudio documentó la historia natural de GTN no tratada. Este estudio se centró específicamente en pacientes con daño glaucomatoso del NO y pérdida del CV acompañada de PIO en el rango normal. Algunos autores plantean que el GTN representa una variedad distinta del GPAA, pero también otros autores lo consideran que es son parte del proceso de evolución de la historia natural del GPAA. Después de aproximadamente siete años de seguimiento, se observó progresión del defecto de CV en el 60% de los individuos con glaucoma no tratado con daño del nervio óptico, pérdida visual y PIO por debajo de 21 mmHg. El tratamiento dirigido a reducir la PIO más del 30% disminuyó la tasa de progresión a 20%. La mayoría de los casos progresaron lentamente, requiriendo varios años para demostrar progresión; en otros casos, el deterioro se manifestó dentro de un año. La media estimada del deterioro del índice de DM para todos los sujetos no tratados fue de $-0,41$ dB / año. Sin embargo, el índice DM osciló entre $-0,2$ dB / año y -2 dB o más / año. Este rango de 10 veces refleja el amplio rango en las tasas de deterioro.⁵⁶

La identificación de factores que predicen la progresión puede ayudar a guiar la práctica clínica, el tratamiento y el seguimiento del paciente, porque el curso de la progresión glaucomatosa es muy variable. En el EMGT, se observó mayor y más rápida en los pacientes mayores (≥ 68 años) en comparación con los pacientes menores. Las hemorragias de disco repetitivas predicen progresión más rápida, al igual que la enfermedad bilateral y mayor pérdida del campo visual en el diagnóstico inicial, medida por DM perimétrica. Además, los pacientes con glaucoma con PIO más alta tienen probabilidades de progresar más rápidamente que aquellos con PIO menor a 21. Los pacientes con GTN progresaron más lentamente y tenían un menor riesgo de evolución rápida hacia ceguera.⁵⁶

La EMGT y la CNTG son los únicos dos estudios prospectivos que estudiaron a grandes grupos de personas con glaucoma sin tratamiento. Estos dos estudios han proporcionado datos importantes sobre el curso natural del GAA y sobre sus factores de riesgo de progresión.

Weinreb y colaboradores⁵⁷ esbozaron la historia natural de la enfermedad GPAA en la que describen tres fases continuas: indetectable, asintomática y discapacidad funcional. La primera fase en donde se caracteriza por apoptosis acelerada, muerte y disminución de células ganglionares y cambios en la CFNR no detectables. La segunda fase ya hay cambios en la CFN detectables y alteraciones pequeñas en el CV y la última fase las alteraciones en el CV con moderada y severas, y culminando con la ceguera.

2.2.7 Ceguera

Las complicaciones del glaucoma es la ceguera, que generalmente es indolora. Otra complicación es ojo ciego doloroso, que es la predisposición de un GAA, el cual se puede complicar con la oclusión venosa central de la retina, este a su vez que puede dar lugar a glaucoma neovascular y se puede desencadenar en esta complicación.

Nos centraremos en la ceguera, la cual es más frecuente. *Flaxman* y colaboradores² realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 288 estudios en 98 países en el mundo, en el cual calcularon para el 2015 una discapacidad visual moderada o grave

estimada fue de 216.6 millones y una cifra 4 millones a causa de glaucoma, esta a su vez resultó ser la cuarta causa de discapacidad visual después de errores de refracción no corregidos, catarata y degeneración macular relacionada a la edad. Así también se calculó que la población mundial ciega fue de 36 millones y 2.9 millones de personas estaban ciegas a causa del glaucoma; la cual resultó ser la tercera causa de ceguera, luego de cataratas y errores refractivos no corregidos.

En América Latina, la prevalencia de la ceguera en personas de más de 50 años varía entre 1% en las zonas urbanas con buen desarrollo socioeconómico a más de 4% en las zonas rurales y marginales. La principal causa de ceguera es la catarata, junto a la retinopatía diabética y el glaucoma. En el Caribe, la catarata y el glaucoma causan 75% de los casos de ceguera.²⁵

En Perú, la evaluación rápida de ceguera evitable en el 2011 estimó una prevalencia de ceguera bilateral a nivel nacional en personas mayores de 50 años, fue del 2% (IC95%:1,5–2,5%), la baja visión funcional representó el 1.4%, la prevalencia de impedimento visual severo fue de 1.3% y de impedimento visual moderado fue de 10.2%. El glaucoma representó 13.7% como causa de ceguera, este representó ser el valor más elevado a diferencia de países vecinos como Bolivia, Brasil, Chile, Colombia y Ecuador. Después de este estudio, no hay estudios más recientes.^{11,20}

Los conceptos actuales de ceguera involucran, además la cantidad y calidad de años de vida, el impacto de ceguera sobre la capacidad de producción de los individuos y en finalmente, sobre la sociedad. El número de años/ciego se calcula multiplicando la cantidad de ciegos, según sus causas, por el número promedio de años que los individuos estarían ciegos; basados en la esperanza de vida del grupo etario afectado, para ello se ha calculado que del glaucoma sería 10 años. Por estos datos anteriores, además de las cifras de personas ciegas que podría producir el glaucoma, la ceguera por glaucoma es un verdadero problema de salud pública.⁵⁸ Según un estudio realizado en Perú en el año 2010, se estima que los pacientes tienen una sobrevida de 10 años con discapacidad visual a causa de GPAA, que genera un costo de 5 mil millones por este período de tiempo.⁵⁹

La ceguera se clasifica como una discapacidad grave (categoría VI y VII), que se sitúa en la categoría VI de siete categorías de gravedad, según lo explica la Carga mundial de morbilidad de la OMS. La pérdida de la visión probablemente se encuentre dentro de las primeras causas de pérdidas de Años de Vida Ajustado por Discapacidad (AVAD).⁶⁰

2.3 Definiciones conceptuales

GLAUCOMA

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que engloba a diferentes formas clínicas de presentación. Se caracteriza (pero no siempre) por una alteración o aumento sostenido de la PIO y un aumento de la excavación papilar asociada a unos defectos característicos del CV. Sus consecuencias, presentan diferentes signos y síntomas dependiendo, entre otros factores, del tipo de glaucoma y su gravedad. El glaucoma puede clasificarse como primario o secundario, según se relacione o no con otras causas sistémicas que lo puedan provocar. En el glaucoma primario no existe causa ocular o sistémica relacionada.³⁷

GONIOSCOPIA INDIRECTA

Es un examen que consiste en utilizar lentes que usan espejos para poder superar la reflexión interna, que se genera cuando se emite luz directa de la lámpara de hendidura a la córnea, para poder examinar el ángulo camerular a través de la córnea intacta. La visión con estas lentes no es una imagen invertida, sino que proporcionan la imagen del ángulo opuesto. El más usado es la gonioscopio de Goldman.³⁷

GLAUCOMAS DE ÁNGULO ABIERTO

Se define como neuropatías ópticas crónicas progresivas, que tienen en común cambios morfológicos característicos en papila del NO y de las CFNR, en ausencia de otra anomalía congénita o enfermedad ocular. A estos cambios se asocian la muerte progresiva de las células ganglionares de la retina y la disminución del

campo visual. Este incluye, por ejemplo, el glaucoma juvenil primario, el GPAA y el de presión normal.^{15,37}

GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El GPAA también conocido como glaucoma crónico de ángulo abierto, o glaucoma crónico simple puede definirse como: neuropatía óptica caracterizada por cambios de la papila y deterioro del campo visual acompañado o no de hipertensión ocular.^{15,37}

CEGUERA

La definición de ceguera según la OMS es la AV mejor corregida de menos de 0.05 y / o pérdida de CV a menos de 10 °.¹²

AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual se define como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado (α), o dicho de otra manera es la capacidad de resolución espacial del sistema visual. También se puede definir matemáticamente la AV se define como la inversa del ángulo con el que se resuelve el objeto más pequeño identificado: $AV = 1/\alpha$. La mayoría de las veces se evalúa con los optotipos de la cartilla *Snellen*, pero no es el único método también existe los optotipos de escala logarítmica o de *Bailey - Lovie*.²³

PRESIÓN INTRAOCULAR

Es el resultado medible y cuantificable del equilibrio entre la tasa de producción de humor acuoso y su drenaje, y este último está a su vez relacionado con otros factores, como la resistencia encontrada en la malla trabecular y el nivel de presión venosa episcleral. El método mayor usado para medir la PIO es la tonometría de aplanación, esta se basa en el principio de Imbert Flick (*“el ojo ofrece una resistencia a ser deformado que es directamente proporcional a la presión que hay en su interior”*). Se aplica un cono sobre la córnea para tratar de aplanarla,

cuantificando la fuerza necesaria y calculando así la presión. Actualmente se realiza con el prisma de Goldmann.¹⁵

RELACIÓN COPA-DISCO

Mide relación entre el anillo retiniano y la excavación por donde pasan los sanguíneos vasos hacia el ojo. Es el valor de la fracción decimal que se obtiene al dividir el diámetro vertical de la excavación, entre el diámetro papilar. Cuanto más cerca de 1 sea el resultado, más dañada estará la papila. Generalmente esta es evaluada en un fondo de ojo (directo e indirecto) con pupila dilatada, sin embargo, este es subjetivo, pueden evaluarse con otros exámenes como la tomografía de coherencia óptica, tomografía con láser confocal de barrido, polarimetría con láser, entre otros.¹⁵

PERIMETRÍA

Técnica que trata de medir el CV. El examen pretende determinar la capacidad de la retina para discriminar estímulos luminosos de intensidad variable presentados en zonas prefijadas de la retina y sobre un fondo de iluminación constante. Se coloca al paciente de forma que mire a un punto fijo, se le van presentando puntos luminosos a los que tiene que responder pulsando un botón. Se suelen emplear perímetros de cúpula con sistema de proyección y/o computarizados que en definitiva son para estudios neurooftalmológicos y requieren cierta colaboración del paciente.^{15,37}

2.4 Hipótesis

H_1 = la AV menor que 20/40 SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H_0 = la AV menor que 20/40 NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₁= la DM mayor a 12 dB en un CV SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₀= la DM mayor a 12 dB en un CV NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₁= la PIO mayor a 25 mmHg SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₀= la PIO mayor a 25 mmHg NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₁= la relación copa-disco mayor a 0.7 en un examen de fondo de ojo SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₀= la relación copa-disco mayor a 0.7 en un examen de fondo de ojo NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₁= el antecedente familiar de primer y segundo grado de GAA SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₀= el antecedente familiar de primer y segundo grado de GAA NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₁= los factores sociodemográficos (edad mayor de 60 años; sexo masculino: raza negra; procedencia no costeña; nivel socioeconómico pobre y pobre extremo) SI son factores de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

H₀= los factores sociodemográficos (edad mayor de 60 años; sexo masculino: raza negra; procedencia no costeña; nivel socioeconómico pobre y pobre extremo) NO son factores de riesgo para desarrollar ceguera durante un diagnóstico inicial de GPAA.

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Este estudio cuantitativo observacional, analítico, casos y controles

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

3.2.1.1 Población Universo: La población de estudio serán todos los pacientes, con diagnóstico de GPAA, mayores de 40 años que acudieron y acudirán a consultorios externos al Hospital EsSalud III Suárez- Angamos, entre 2003 al 2018, que ascienden aproximadamente a 3 960 pacientes.

Población de estudios: Pacientes con antecedente de ceguera por glaucoma atendidos en el periodo de estudio que ascienden a 119 pacientes.

3.2.1.2 Criterios de Inclusión para los casos:

- Pacientes mayores de 40 años y con un tiempo de enfermedad máximo de 15 años, con criterios de ceguera legal por GPAA.
- Pacientes con agudeza visual corregida 20/200 o peor, según lo medido por un gráfico de Snellen.
- Pacientes con apariencia glaucomatosa del disco óptico y la correspondiente pérdida del campo visual compatible con glaucoma, con o sin PIO elevada (≥ 21 mmHg).
- Pacientes con ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante Gonioscopía con lente de Goldmann (grado \geq III).
- Pacientes con defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
- Pacientes con medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino < 1 según la Lens Opacities Classification System (LOCS) III.

3.2.1.3 Criterios de Inclusión para los controles:

- Historia clínica de pacientes mayores de 40 años y con un tiempo de enfermedad máximo de 15 años.
- Historia clínica de pacientes con agudeza visual corregida mejor que 20/200, según lo medido por un gráfico de Snellen.
- Historia clínica de pacientes con apariencia glaucomatosa del disco óptico y la correspondiente pérdida del campo visual compatible con glaucoma, con o sin PIO elevada (≥ 21 mmHg).
- Historia clínica de pacientes con ángulo de cámara anterior abierto valorado mediante Gonioscopía con lente de Goldmann (grado \geq III).
- Historia clínica de pacientes con defecto de refracción menor de 5 dioptrías de equivalente esférico y/o un cilindro menor de 2 dioptrías.
- Historia clínica de pacientes con medios ópticos transparentes: Opacificaciones del cristalino < 1 según LOCS III.

3.2.1.4 Criterios de Exclusión para los casos y controles:

- Antecedentes de patología neurooftalmológica (neuritis óptica no glaucomatosa, esclerosis múltiple, etc.).
- Malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico.
- Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
- Síndromes o enfermedades generales graves.
- No cumplir algún criterio de inclusión.

3.2.2 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se precisó 98 casos y 196 controles para detectar una OR mínima de 2, considerando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral. Se asumió que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0.5. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Este cálculo se realizó con la ayuda de la Calculadora de Tamaño Muestral GRANMO (*disponible versión online*).⁶¹

3.3 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA O UNIDAD
EDAD	Número de años del paciente al momento de su diagnóstico	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente cuantitativa	0=menor de 70 años 1= mayor igual a 70 años
SEXO	Género orgánico	Género señalado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente cualitativa	0= femenino 1= masculino
CLASIFICACIÓN SOCIO ECONÓMICA	La Clasificación Socioeconómica (CSE) es la medida de bienestar del hogar y tiene una vigencia de 3 años. Un hogar puede tener la clasificación socioeconómica (CSE) de (33): <ul style="list-style-type: none"> ▪ No pobre ▪ Pobre ▪ Pobre Extremo 	El registro del distrito que procede y cotejado con CSE que se registra en ese distrito, de acuerdo con el Sistema de Focalización de Hogares (SISFOH), los cuales administran la información del Padrón General de Hogares (PGH). (33)	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0= pobre extremo y pobre 1=no pobre
RAZA NEGRA	Cada uno de los cuatro grandes grupos étnicos en que se suele dividir la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas, como el color de la piel o el cabello, que se transmiten por herencia de generación en generación; las cuatro razas existentes son blanca (caucásica), negra (negroide), amarilla (mongoloide) y cobriza.(34)	Raza señalada en la historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0= raza negra 1=raza no negra.

REGIÓN NATURAL	El territorio del Perú se divide tradicionalmente en tres regiones naturales diferenciadas por su clima y vegetación, que en orden de oeste a este partiendo desde el océano Pacífico son la Costa, la Andes y la Selva.	región donde vivió en los últimos diez años según historia clínica	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=NO COSTA 1= COSTA
ANTECEDENTE FAMILIAR DE GLAUCOMA	Los antecedentes médicos familiares de glaucoma incluyen información sobre la salud de los familiares cercanos (padres, abuelos, hijos y hermanos). Esto incluye sus enfermedades actuales y pasadas.	Antecedente de primer y segundo grado de familiar con glaucoma registrado en la historia clínica.	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=con antecedentes 1= sin antecedentes
AGUDEZA VISUAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	Capacidad de percibir y distinguir formas y detalles de objetos a una cierta distancia.	Información registrada en la historia clínica en la primera visita al oftalmólogo. Será considerada la AV con corrección y/o agujero estenopeico al momento del diagnóstico.	Ordinal Dicotómica	Independiente cualitativa	0=igual o mejor que 20/40 1=peor que 20/40
DESVIACIÓN MEDIA DEL CAMPO VISUAL	Es la diferencia media entre sensibilidad normal esperada por la edad y sensibilidad del paciente explorado en un CV. Aporta con índice de localización o generalidad de alteraciones campimétricas.	El valor de la DM de los CV de Humphrey, Goldmann o Octopus registrados dentro del año del diagnóstico. Los CV tienen que cumplir con menos del 20% de falsos positivos y negativos. Medidos al momento del diagnóstico.	Ordinal Dicotómica	Independiente cuantitativa	0= menor a 12 DM 2= mayor a 12 DM

<p>MEDICIÓN DE PRESIÓN INTRAOCULAR POR TONÓMETRO DE APLANACIÓN</p>	<p>El método consiste en iluminar la cabeza del biprisma del tonómetro con una luz obtenida con un filtro cobalto y aplanar la córnea, después de aplicar anestesia tópica y un poco de fluoresceína en la película lagrimal. El mando redondeado con una escala graduada situada a un lado del instrumento debe girarse hasta que se superpongan los semicírculos del menisco lagrimal fluorescente.</p>	<p>La primera medición de la PIO con un tonómetro de Goldman registrada en las primeras visitas al oftalmólogo. En el momento del diagnóstico.</p>	<p>Ordinal Dicotómica</p>	<p>Independiente cuantitativa</p>	<p>0= menor de 25 mmHg 1= mayor e igual a 25 mmHg</p>
<p>MEDICIÓN DE LA RELACIÓN COPA –DISCO</p>	<p>Es la medición de la zona nombrada como excavación de la retina, normalmente es de color blanco amarillento. El tamaño de la excavación se expresa por porcentajes.</p>	<p>La primera medición de la relación copa –disco registrada en la historia clínica en un examen de fondo de ojo y/o de retinografía y/o de tomografía de coherencia óptica, en las primeras visitas al oftalmólogo. Al momento del diagnóstico.</p>	<p>Ordinal Dicotómica</p>	<p>Independiente cuantitativa</p>	<p>0= menor o igual 0.7 1= mayor a 0.7</p>

3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Primero se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina Humana y del Comité de Bioética de la Universidad Ricardo Palma.

Luego se solicitará el permiso al Comité de Ética en Investigación del Hospital EsSalud III Suárez- Angamos. **(ANEXO 2)**

Cuando se haya obtenido ambos permisos, con la ayuda de los servicios de estadística e informática de dicho hospital, se hará una búsqueda de los pacientes mayores de 40 años atendidos en el servicio de oftalmología del 2003 al 2018, con un seguimiento máximo de 15 años, en cuyo diagnóstico se haya registrado el código H 40.1 del CIE 10.

Con el número de Historia Clínica de estos pacientes, se empezará la revisión de Historias Clínicas en Archivos para la búsqueda de los casos verificando el diagnóstico de GPAA y los criterios de selección. Tras la revisión de historias clínicas, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión. Se buscarán los casos. Posteriormente, de las historias clínicas revisadas, se seleccionarán los controles.

Se recogerá la información en una ficha de recolección de datos **(ANEXO 3)**.

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

El registro de la data que se haya obtenido de las fichas de recolección se procesará utilizando el programa estadístico informático *Statistical Product and Service Solutions*® (SPSS) versión 23. En el análisis estadístico se aplicará la prueba de *Chi cuadrado* (X^2); se considerará una asociación significativa si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0,05$).

Debido a que se evaluará la asociación entre las variables de interés mediante un diseño de casos y controles, se obtendrá el OR con IC al 95%, así como también el análisis multivariado respectivo.

3.6 Aspectos éticos

Esta investigación solicitará la aprobación del Comité de Investigación de la Escuela de Medicina y del Comité de Bioética en Investigación de la Universidad Ricardo Palma, también se solicitará el permiso del Comité de Ética en Investigación del Hospital III Suárez Angamos.

Debido a que los datos se obtendrán de las historias clínicas de los pacientes; se tendrá en cuenta los principios éticos de privacidad y de confidencialidad establecidos en el numeral 24 de la declaración de Helsinki II⁶², ya que se garantizará que la información será sola y exclusivamente utilizada para fines de la investigación en mención. Los datos que se recojan de los pacientes en la investigación dependerán de los principios éticos recogidos en diversos documentos, a saber: principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, sobre la base de del Código de Nuremberg (1947), y la Declaración de Helsinki (1989).

CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

4.2 Cronograma

ACTIVIDADES	Año 2019									Año 2020
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene
Revisión de bibliografía	X									
Elaboración del proyecto	X	X								
Revisión del proyecto		X								
Presentación a autoridades		X								
Revisión de instrumentos			X							
Reclutamiento del personal			X							
Preparación de materiales de trabajo				X						
Selección de muestra				X						
Recolección de datos				X	X	X	X	X	X	
Verificación de información									X	
Tabulación de datos									X	
Análisis de información									X	
Elaboración de informe final										X
Presentación de informe final										X

4.3 Presupuesto

RECURSOS HUMANOS	VALOR (S/.)
Contratación de estadístico	500
Sueldo de investigador	2 000
Contratación de digitador	500
TOTAL	3000
RECURSOS FISICOS	VALOR (S/.)
Lapiceros	60
Copias e Impresiones	300
Refrigerio	500
Llamadas telefónicas de coordinación	300
TOTAL	1 160
TOTAL	4 160

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS y ANEXOS

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. noviembre de 2014;121(11):2081-90.
2. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. diciembre de 2017;5(12):e1221-34.
3. Paula JS, Furtado JM, Santos AS, Coelho R de M, Rocha EM, Rodrigues M de LV. Risk factors for blindness in patients with open-angle glaucoma followed-up for at least 15 years. *Arq Bras Oftalmol*. agosto de 2012;75(4):243-6.
4. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. agosto de 2014;92(5):421-5.
5. Chen PP. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. abril de 2003;110(4):726-33.
6. Kyari F, Wormald R, Murthy GVS, Evans JR, Gilbert CE, Nigeria National Blindness and Visual Impairment Study Group. Ethnicity and Deprivation are Associated With Blindness Among Adults With Primary Glaucoma in Nigeria: Results From the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey. *J Glaucoma*. octubre de 2016;25(10):e861-72.
7. Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D, Hodge DO, Kennedy R, Fang-Yen M, et al. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol*. junio de 2002;133(6):764-72.
8. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. septiembre de 2017;5(9):e888-97.
9. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. diciembre de 2009;116(12):2271-6.
10. Paredes A, Paul C. Diabetes mellitus como factor de riesgo para ceguera en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Univ Priv Antenor Orrego [Internet]*. 2018 [citado 28 de abril de 2021]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/4359>

11. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. Rev Panam Salud Publica 365nov 2014 [Internet]. 2014 [citado 28 de abril de 2021]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9647>
12. Rossetti L, Digiuni M, Giovanni M, Centofanti M, Fea AM, Iester M, et al. Blindness and Glaucoma: A Multicenter Data Review from 7 Academic Eye Clinics. PLOS ONE. 24 de agosto de 2015;10(8):e0136632.
13. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. octubre de 2013;156(4):724-30.
14. Parihar JKS. Glaucoma: The 'Black hole' of irreversible blindness. Med J Armed Forces India. enero de 2016;72(1):3-4.
15. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part 1 Supported by the EGS Foundation. Br J Ophthalmol. abril de 2017;101(4):1-72.
16. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. Ophthalmology. julio de 1998;105(7):1146-64.
17. Stone JS, Muir KW, Stinnett SS, Rosdahl JA. Glaucoma Blindness at a Tertiary Eye Care Center. N C Med J. 2015;76(4):211-8.
18. Park S, Kho YL, Kim H-J, Kim J, Lee E-H. Impact of Glaucoma on Quality of Life and Activities of Daily Living. Hong Kong J Occup Ther. 1 de junio de 2015;25(1):39-44.
19. Jones Romero O, Bacardí Zapata PA, Gondres Legró K, Paez Candelaria Y, Romero García LI. Factores predictivos de ceguera en pacientes con glaucoma crónico simple. MEDISAN. noviembre de 2017;21(11):3205-13.
20. Ministerio de Salud. Plan de la Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Ocular y Prevención de la Ceguera (2014-2020). 2015.
21. Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. Ophthalmology. enero de 2014;121(1):134-41.
22. Pleet A, Sulewski M, Salowe RJ, Fertig R, Salinas J, Rhodes A, et al. Risk Factors Associated with Progression to Blindness from Primary Open-Angle Glaucoma in an African-American Population. Ophthalmic Epidemiol. agosto de 2016;23(4):248-56.
23. Neeru G, Tin Aung A, Nathan C, Tanuj j D, Fabian L, Sola O, et al. Guías del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el Glaucoma [Internet]. primera. Febrero del 2016; Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines-Spanish.pdf>

24. Healey PR, Thomas R. Fast Facts: Glaucoma. Karger Medical and Scientific Publishers; 2010. 133 p.
25. Barría F, Jiménez-Román J. Guía Latinoamericana de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto [Internet]. Thea; 2019. Disponible en: <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/Guia-Glaucoma-2019-final-para-www.pdf>
26. Ferro Z, Erika Ú. Caracterización epidemiológica del glaucoma en la población del Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza: Enero - diciembre 2012. Acta Médica Peru. octubre de 2013;30(4):74-9.
27. Cerrate A. Análisis de la Situación de Salud Ocular en el Perú. INO; 2013.
28. K. Schuster A, Erb C, M. Hoffmann E, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. Dtsch Arztebl Int. marzo de 2020;117(13):225-34.
29. García Alcolea EE, Ortiz González E. Prevención de ceguera en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Rev Habanera Cienc Médicas. septiembre de 2009;8(3):0-0.
30. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. JAMA. 15 de mayo de 2013;309(19):2035-42.
31. Blumberg D, Skaat A, Liebmann JM. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. Prog Brain Res. 2015;221:81-101.
32. Zhao J, Solano MM, Oldenburg CE, Liu T, Wang Y, Wang N, et al. Prevalence of Normal-Tension Glaucoma in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. marzo de 2019;199:101-10.
33. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. J Optom. 2017;10(2):71-8.
34. Taylor KD, Guo X, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Feldman RM, et al. Genetic Architecture of Primary Open-Angle Glaucoma in Individuals of African Descent: The African Descent and Glaucoma Evaluation Study III. Ophthalmology. enero de 2019;126(1):38-48.
35. Choquet H, Paylakhi S, Kneeland SC, Thai KK, Hoffmann TJ, Yin J, et al. A multiethnic genome-wide association study of primary open-angle glaucoma identifies novel risk loci. Nat Commun. 11 de junio de 2018;9(1):2278.
36. Zangwill LM, Ayyagari R, Liebmann JM, Girkin CA, Feldman R, Dubiner H, et al. The African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES) III: Contribution of Genotype to Glaucoma Phenotype in African Americans: Study Design and Baseline Data. Ophthalmology. enero de 2019;126(1):156-70.

37. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto [Internet]. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIb); 2017. Disponible en: https://www.sociedadglaucoma.com/wp-content/uploads/2017/06/gpc_glaucoma_angulo_abierto_reducida.pdf
38. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* noviembre de 2019;188:107795.
39. Jacobs D. Uptodate: Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. 2019.
40. Guevara ML. Análisis genético- molecular de glaucoma primario de ángulo abierto en familias peruanas. *Horiz Méd Lima.* 30 de junio de 2011;11(1):24-35.
41. Potop V, Corbu C, Coviltir V, Schmitzer S, Constantin M, Burcel M, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect – a review. *Romanian J Ophthalmol.* 2019;63(4):321-6.
42. Iglesias AI, Mishra A, Vitart V, Bykhovskaya Y, Höhn R, Springelkamp H, et al. Cross-ancestry genome-wide association analysis of corneal thickness strengthens link between complex and Mendelian eye diseases. *Nat Commun.* 14 de mayo de 2018;9(1):1864.
43. Zimprich L, Diedrich J, Bleeker A, Schweitzer JA. Corneal Hysteresis as a Biomarker of Glaucoma: Current Insights. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 10 de agosto de 2020;14:2255-64.
44. Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1 de diciembre de 2015;93(8):e627-30.
45. Gore V, Shah P, Kanhere M, Gore S. Relationship between optical perfusion pressure and systemic blood pressure on glaucoma: Case–control study. *Oman J Ophthalmol.* 9 de enero de 2019;12(3):150.
46. Kim KE, Oh S, Baek SU, Ahn SJ, Park KH, Jeoung JW. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 22 de junio de 2020;10(1):10056.
47. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol.* enero de 2019;39(1):259-71.

48. Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Burton R, Garway-Heath DF. How Does Glaucoma Look?: Patient Perception of Visual Field Loss. *Ophthalmology*. 1 de junio de 2013;120(6):1120-6.
49. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, Gupta L, Williams AL, Richman J, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci*. noviembre de 2014;348(5):403-9.
50. Mahabadi N, Foris LA, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
51. WHO Study Group on the Prevention of Blindness & World Health Organization. (1973). *Prevención de la ceguera: informe de un Grupo de Estudio de la OMS [se reunió en Ginebra del 6 al 10 de noviembre de 1972]*. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38260>
52. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. noviembre de 1998;105(11):2099-104.
53. Broman AT, Quigley HA, West SK, Katz J, Munoz B, Bandeen-Roche K, et al. Estimating the Rate of Progressive Visual Field Damage in Those with Open-Angle Glaucoma, from Cross-Sectional Data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de enero de 2008;49(1):66-76.
54. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. 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 Chic Ill 1960*. junio de 2002;120(6):701-13; discussion 829-830.
55. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. octubre de 2002;120(10):1268-79.
56. Pan Y, Varma R. Natural history of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. enero de 2011;59(Suppl1):S19-23.
57. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2004;138(3):458-67.
58. Ayala W. *Prevención de la Ceguera* [Internet]. [citado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_iv/preven_ceguera.htm

59. Li W, Feng A, Solís Alfonso L, Fernández-Britto Rodríguez JE. Análisis socioeconómico del glaucoma primario de ángulo abierto y factores de riesgo aterosclerótico. *Rev Cuba Oftalmol.* diciembre de 2017;30(4):1-12.
60. Senjam SS. Glaucoma blindness—A rapidly emerging non-communicable ocular disease in India: Addressing the issue with advocacy. *J Fam Med Prim Care.* 5 de enero de 2020;9(5):2200.
61. Calculadora [Internet]. [citado 1 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
62. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios Éticos para la Investigación Médica sobre Sujetos Humanos. *Acta Bioethica.* diciembre de 2000;6(2):321-34.

ANEXO

1. Matriz de consistencia

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA
PROBLEMA PRINCIPAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO DE INVESTIGACIÓN
¿Cuáles son los factores de riesgo iniciales de ceguera en pacientes diagnosticados de GPAA, con un seguimiento de hasta 15 años, en el Hospital EsSalud III del 2005 al 2018?	Determinar los factores de riesgo iniciales de ceguera en pacientes diagnosticado de GPAA.	Existen factores de riesgo iniciales de ceguera en pacientes con GPAA.	DISEÑO Este estudio cuantitativo observacional, analítico de casos y controles.
	2. OBJETIVO ESPECÍFICOS A) Determinar si la AV menor que 20/40 B) Determinar si la DS mayor a 12 dB en un CV C) Determinar si la PIO mayor a 25 mmHg D) Determinar si la RCD mayor a 0.7 F) Determinar si el antecedente familiar de glaucoma Todos los anteriores, si son riesgos iniciales para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA.	HIPÓTESIS SECUNDARIAS H1= la AV menor que 20/40 al inicio de la enfermedad SI es un factor de riesgo inicial para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA. H0= la AV menor que 20/40 al inicio de la enfermedad NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA H1= la DS menor o igual a 12 en un CV al inicio de la enfermedad SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes GPAA.	POBLACIÓN Todos los pacientes, con diagnóstico de GPAA, mayores de 40 años que acudieron y acudirán a consultorios externos al Hospital EsSalud III Suárez-Angamos, entre enero y diciembre del 2018. MUESTRA 98 casos y 196 controles para detectar una OR mínima de 2.

	<p>G) Determinar si la edad mayor de 60 años; sexo masculino; color de piel negro; procedencia no costeña; nivel socioeconómico pobre y pobre extremo son factores de riesgo para desarrollar ceguera en paciente con GPAA.</p>	<p>H₀= la DS mayor a 12 en un CV al inicio de la enfermedad NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes GPAA.</p> <p>H₁= la PIO mayor a 25 <i>mmHg</i> al inicio de la enfermedad SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA.</p> <p>H₀= la PIO mayor a 25 <i>mmHg</i> al inicio de la enfermedad NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA.</p> <p>H₁= RCD igual o mayor a 0.7 en un examen de fondo de ojo al inicio de la enfermedad SI es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes GPAA.</p>	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CASOS</p> <p>Historias clínicas de pacientes: mayores de 40 años, con un tiempo de enfermedad máx. de 15 años. con AV corregida 20/200 o peor, nervio óptico con apariencia glaucomatosa y una pérdida del CV compatible con glaucoma, con o sin PIO elevada (≥ 21 mmHg).</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS CONTROLES.</p> <p>Historia clínica de pacientes: mayores de 40 años y con un tiempo de enf. máx. de 15 años. AV corregida mejor que 20/200, con un NO con apariencia glaucomatosa del y la correspondiente pérdida del CV compatible con glaucoma, con o sin PIO elevada (≥ 21 <i>mmHg</i>).</p>
--	---	--	--

		<p>H₀= RCD mayor a 0.7 en un examen de fondo de ojo al inicio de la enfermedad NO es un factor de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes GPAA.</p> <p>H₁= los factores sociodemográficos SI son factores de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA.</p> <p>H₀= los factores sociodemográficos NO son factores de riesgo para desarrollar ceguera en pacientes con GPAA.</p>	<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE CASOS Y CONTROLES</p> <p>Antecedentes de patología neurooftalmológica; malformaciones oculares, anomalías angulares o del nervio óptico. Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo. Síndromes o enfermedades generales graves. No cumplir algún criterio de inclusión.</p> <p>TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p> <p>Se realizará una búsqueda de de las historias clínicas desde 2004 hasta 2020 con CIE 10: H40.1.</p> <p>.</p> <p>TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE INFORMACION</p> <p>Luego de la recolección de datos se utilizará el programa SPSS versión 23. En el análisis estadístico se aplicará la prueba de <i>Chi X²</i>; se considerará una asociación significativa si la $p < 0,05$. Se obtendrá OR con IC al 95%, así como también el análisis multivariado respectivo.</p>
--	--	---	--

2. Solicitud de autorización para la realización de proyecto de investigación

SOLICITO: AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Dra.

Marcela Emma Donayre Chang

Directora de Investigación del Hospital Suarez Angamos

Yo, Nidia Mirtha Quispe Rodriguez, identificado con DNI N° 44369074, médico residente de segundo año del Servicio de Oftalmología de la Universidad Ricardo Palma, ante usted me presento y expongo:

Que, se presenta el proyecto de investigación titulado: “. FACTORES DE RIESGO INICIALES PARA CEGUERA EN PACIENTES CON GLAUCOMA EN EL HOSPITAL ESSALUD III SUÁREZ- ANGAMOS, 2003-2018”

En tal sentido, solicito aprobación y autorización para ejecución del proyecto de investigación para poder revisar las historias clínicas. Así mismo me comprometo a cumplir con las buenas prácticas de investigación, las recomendaciones de los comités revisores y con el cronograma de supervisión de la ejecución según corresponda.

Se adjunta:

- () 01 cd conteniendo el proyecto de investigación
- () 01 juego impreso según enfoque

Lima de..... Del 2020

Atentamente,

Firma: _____

Nombre: Nidia Mirtha Quispe Rodriguez

DNI N° :44369074

3. Instrumentos de recolección de datos

Factores de riesgo predictivos de ceguera en pacientes recién diagnosticados de glaucoma en el Hospital EsSalud III Suárez- Angamos

Nº de ficha: _____

DATOS GENERALES:

- **Edad al diagnóstico de GPAA** _____ años
- **Sexo**
 - Masculino
 - Femenino
- **Tiempo de enfermedad de GPAA:** _____ años
- **Piel de color negro**
 - SI
 - No
- **Situación socioeconómica**
 - Pobre/ extrema pobreza
 - No pobre
- **Antecedente familiar de glaucoma**
 - SI
 - No

Al inicio del diagnóstico de GPAA:

OJO DERECHO:

- AV _____
- PIO _____ mmHg
- DM _____
- CD _____

OJO IZQUIERDO

- AV _____
- PIO _____ mmHg
- DM _____
- CD _____

FACTORES DE RIESGO INICIALES PARA CEGUERA EN PACIENTES CON GLAUCOMA, HOSPITAL III SUÁREZ ANGAMOS – ESSALUD, 2003 – 2018

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%	11%	1%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	zagan.unizar.es	3%
	Fuente de Internet	
2	repositorio.upao.edu.pe	3%
	Fuente de Internet	
3	edoc.pub	1%
	Fuente de Internet	
4	medisan.sld.cu	1%
	Fuente de Internet	
5	repositorio.unan.edu.ni	1%
	Fuente de Internet	
6	pao.org	1%
	Fuente de Internet	
7	hdl.handle.net	1%
	Fuente de Internet	
8	Submitted to Universidad Ricardo Palma	1%
	Trabajo del estudiante	

9

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

1%

10

pt.slideshare.net

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo